

DODELIJKE ZIEKTE ALS LEVENSWERK

Eén op de duizend kinderen krijgt een dodelijke wittestofziekte. Kinderneuroloog Marjo van der Knaap kan ze nog steeds niet beter maken, maar betekent als wetenschapper enorm veel voor ze. De afgelopen 25 jaar bereikte ze doorbraken die onmisbaar zijn om het medicijn toch te vinden. Hopelijk maakt ze dat nog mee.



“Natuurlijk ben ik van slag als een kind overlijdt. Natuurlijk is het dramatisch om ouders te moeten vertellen dat hun kind een wittestofziekte heeft en kort zal leven. Tegelijkertijd verwacht iedereen van mij dat ik een bepaalde rol vervul. Ik moet een rots in de branding zijn, die vertelt hoe we dit aan gaan pakken. Daarmee kan ik het voor ouders draaglijker maken. Als ik blijf hangen in emoties, vervul ik die rol niet adequaat.” Hoogleraar kinderneurologie Marjo van der Knaap (1958) onderzoekt bij VU medisch centrum wittestofziekten van de hersenen, waar een op de duizend kinderen aan lijdt. Ziekten met dramatische gevolgen, maar dat motiveert de neurologe juist: “Ik ben niet iemand die je fundamenteel onderzoek naar verkoudheid moet laten doen. Dit zijn grote problemen. Die moeten opgelost worden.”

VAN MRI-BEELDEN NAAR EEN BEHANDELING

Marjo van der Knaap werkt al sinds de jaren tachtig aan het toen nog bijna onontgonnen onderwerp. Voor al haar ontdekkingen kreeg ze in 2008 de Nederlandse Nobelprijs van onderzoeksfinancier NWO. Deze Spinozapremie bedraagt anderhalf miljoen euro, de hoogste individuele onderzoekssubsidie in Nederland. Van der Knaap ontdekte dat ze de beelden van de indertijd nieuwe MRI-techniek kon gebruiken om wittestofziekten vast te stellen bij patiëntjes. Met MRI identificeerde ze ook meerdere nieuwe ziekten, waarvan er een het ‘Van der Knaap syndroom’ ging heten. Met haar onderzoeksgroep ontdekte ze welke genen de ziekten veroorzaken als ze defect zijn. En dat daardoor de regulatie misloopt van hoeveel eiwit er op een bepaald moment gemaakt wordt. Bij koorts of andere ‘stress’ moet de eiwitproductie naar beneden. Dat gebeurt niet bij de patiënten, waarna de net aangemaakte eiwitten gaan samenklonteren en de ziekte verergert.

‘Ik had allerlei andere dingen kunnen gaan doen, maar ik was altijd wetenschapper geworden’

Hoe veel Van der Knaap ook ontdekt heeft: een behandeling is er nog niet. Een deel van haar Spinozaprijs stopte ze in een stamcellab van VU en VUmc. Stamceltherapie zou namelijk weleens de behandeling kunnen opleveren waar ze naar op zoek is. Weer een nieuw veld waar ze zich in kan verdiepen. “Ja, ik hou van veel weten, ik hou van dingen uitzoeken. Ik had allerlei andere dingen kunnen gaan doen, maar ik was altijd wetenschapper geworden.” De Spinozaprijs gaf haar erkenning en geld om aan de wetenschap te besteden. Maar het is niet de status of de ambitie die haar drijft, denkt ze. “Als je ambitieus bent, wil je ergens heen. En als het lang duurt voor je daar bent, raak je gefrustreerd. Dat heb ik niet. Ik heb een motortje, ik heb drive. Ik kijk wel waar ik uitkom.”

WAAROM DE HERSENEN EN NIET DE LEVER?

Waarom is er nog steeds geen medicijn, als we weten welke genen verantwoordelijk zijn voor de ziekten? “De betrokken genen zijn wat we ‘huishoudgenen’ noemen: genen die in elke cel van het lichaam belangrijk zijn. Als je koorts krijgt, waarom gaan bij deze ziekte dan alleen hersencellen stuk en geen levercellen? En waarom alleen die specifieke cellen in de witte stof?”

Van der Knaap werkt op verschillende fronten. Zij en haar collega-onderzoekers blijven op zoek naar onbegrepen mechanismen in wittestofziekten. Ook proberen ze een groot scala aan medicijnen uit op cellen om te zien of die effect hebben. En dan is er het pas opgestarte stamcellab waarin wordt geprobeerd stamcellen die geprogrammeerd zijn om hersencellen te worden zover te krijgen dat ze zich op de juiste plek in de hersenen vestigen en zich daar gaan delen en zo de witte stof herstellen. In eerste instantie gebeurt dat bij muizen.

Ze zijn er dus nog niet. “Helemaal niet. Ik houd het ook voor mogelijk dat we het mechanisme niet ontdekken tijdens mijn leven. Daarom hoop ik maar dat ik vanuit het hiernamaals nog een beetje in het oog kan houden wat er hier op aarde gebeurt. Dat ik dan denk: ooh, was het dát!”

‘Ik zeg weleens: ‘Ik werk maar één dag in de week en dat is op zaterdag, want dan kan ik ongestoord doorwerken’

INEENS SNAP JE IETS

Toch heeft ze gelukkig ook bij leven en welzijn dat soort momenten. “Wetenschap is heel leuk, juist omdat soms opeens het licht in je hoofd aan gaat. Ineens snap je iets.” Onlangs schreef ze voor een tijdschrift een review geschreven over een bepaalde wittestofziekte. Het tijdschrift wilde daar een plaatje bij over hoe de ziekte werkt. “Ik heb daar een beetje een hekel aan: je weet het gewoon nog niet en dan is zo’n plaatje fout. Maar ik zat op zaterdag met dat plaatje en dat artikel en toen opeens dacht ik: woow, zo werkt het!” Van der Knaap probeerde meteen de collega’s uit haar onderzoeksteam te bellen, maar er was niemand, het was zaterdag. Zaterdag is haar favoriete werkdag. “Ik zeg weleens: ‘Ik werk maar één dag in de week en dat is op zaterdag, want dan kan ik ongestoord doorwerken. Nobelprijswinnaar Andre Geim zei in NRC dat hoe meer je werkt, hoe groter de kans op toevallige ontdekkingen is. En dat is ook gewoon zo.’ Ze maakt weken van zestig tot zeventig uur. Thuis leest of tuiniert ze en zet muziek aan zodra ze binnenkomt.”

FLEXIBEL HOOFD

Hoewel het onderwerp somber is, heeft Van der Knaap enorm veel plezier in haar werk. “De wetenschap heeft mij gered! Ik was een beetje een nerdy kind, met een bril en een sports deficit disorder. Ik kwam niet over de bok heen, ik werd niet gekozen bij balspellen, ik was zo’n kind dat uit barmhartigheid een zes voor gym kreeg”, lacht ze. Maar de kennis die ze op school aangeboden kreeg, vond ze fantastisch. Wel vreemd, vindt ze. “Ik kom uit een gezin van zes kinderen en ik ben de enige thuis die zo in elkaar zit.” Ze begon klassieke talen te studeren, maar switchte vanwege het carrièreperspectief naar geneeskunde. Ze wilde internist worden, maar kreeg geen opleidingsplaats. Bij neurologie wel. “Ik dacht: ach, dat is ook leuk. Ik woon in een flexibel hoofd. Ik zit niet vast aan één ding.” Van der Knaap integreert radiologie, neurologie, pathologie, genetica en moleculaire biologie. Je kunt een neurologische ziekte alleen begrijpen als je heel veel van verschillende vakgebieden weet, vindt ze: “In het lab werken specialisten die van bepaalde dingen beduidend meer weten dan ik. Dat is ook goed. Maar ik kan nog wel steeds overzien of ze zin of onzin zeggen.” Tweederde of meer van haar werktijd zit in onderzoek, maar de

kliniek is altijd haar inspiratiebron geweest, benadrukt ze. “Ik heb zelden of nooit gewerkt aan problemen die ik daar niet zelf voorbij heb zien komen. Mijn inspiratiebron zijn de mensen die zijn langsgelopen in mijn spreekkamer en waarvan ik me heb afgevraagd: wat heeft deze patiënt nou?” De geneeskunde houdt haar ook met haar voeten op de grond. “Als ik alleen maar wetenschapper was geweest, zou ik weleens heel fanatiek geweest kunnen zijn. Ik heb beide nodig, de wetenschap en de geneeskunde.”

ERGE ZIEKTEN, LEUKE SPREEKUREN

Ze behaalde al spectaculaire resultaten, maar daarmee zijn haar patiënten voorlopig nog niet geholpen. Hoe is het om met hen te werken? “Kijk, je moet ouders soms vertellen dat hun kind een erge ziekte heeft waaraan het op termijn van jaren zal overlijden. De familie heeft dan natuurlijk tijd nodig om zich te hernemen. Maar daarna hervatten zij toch een stuk normaal leven. Ze komen op het spreekuur, ik kijk naar het kind, we maken grapjes. Ik vind het erg leuk om met patiënten te werken. Ik heb echt geen somber of verdrietig spreekuur, ik heb juist leuke spreekuren!” Ze beseft dat haar werk voor de ouders en kinderen die het aangaat belangrijk is. “Ouders kunnen zelfs zeggen: ik kan ermee leven dat er geen behandeling is, dat mijn kind overlijdt, maar ik wil dat het voor volgende kinderen opgelost wordt. Ik vind het bewonderenswaardig van mensen dat ze erover heen kunnen stappen dat het niet voor hun kind is.” Dan moet het niet meevallen als je op weg naar de oplossing vaak maar kleine stapjes kunt maken. “Het gekke is: in het dagelijks leven heb je weleens het gevoel dat alles heel langzaam gaat, maar als je terugkijkt, is het adembenemend hoe snel de dingen gaan. Over de jaren zie je het inzicht groeien en toenemen. Nee, ik vind elke kleine stap in de wetenschap leuk.”

Anita Mussche

MET DANK AAN DE LAGE MUURTJES VAN DE VU

Marjo van der Knaap begon als kinder-neuroloog in Utrecht. Vanwege haar interesse in de mogelijkheden van MRI deed ze een stage bij de VU. Ze werkte daar mee aan onderzoek naar wittestofziekten. Toen er voor haar geen plaats meer was in Utrecht vond ze een plek aan de VU. “Anders was ik in Utrecht gebleven. De vraag is wel of ik dan was geworden wat ik nu ben geworden. Want het prettige van de VU is dat de muurtjes relatief laag zijn. Ik ben als neuroloog genetisch onderzoek gaan doen en dat heeft niemand een probleem gevonden. En ik kreeg heel makkelijk toegang tot de MRI-scanner.” Van der Knaap werkt intensief samen met het Center for Neurogenomics and Cognitive Research (CNCR), waarin het onderzoek van neurobiologen, klinische en fundamentele neurowetenschappers en psychologen van VU van VUmc is gebundeld. Het is precies wat Van der Knaap voor haar interdisciplinaire hersenonderzoek nodig heeft. “Neurowetenschappers weten veel dingen die ik als medicus niet weet, bijvoorbeeld over fundamentele biologische processen. We hebben elkaar veel te vertellen.”

Meer informatie: www.vumc.nl/afdelingen/Center-White-Matter-Disorders/



Ouders van een meisje met vanishing white matter en Marjo van der Knaap bij Knevel & Van den Brink.

STERVEN OP JONGE LEEFTIJD

Witte stof zorgt ervoor dat de verschillende delen van de hersenschors met elkaar en met het lichaam kunnen communiceren. De hersenschors, de grijze stof, is de buitenste laag van de hersenen en bestaat uit zenuwcellen en hun korte uitlopers. De witte stof zit in het midden van de hersenen en bestaat uit miljarden lange uitlopers van de zenuwcellen, omgeven met myeline die vooral belangrijk is voor een supersnelle zenuwgeleiding. Gaat het mis met de witte stof, dan kunnen onze hersengebieden niet meer goed met elkaar en met de rest van het lichaam communiceren. Dat leidt tot verlies van steeds meer neurologische functies. Uiteindelijk sterven patiënten op jonge leeftijd.