



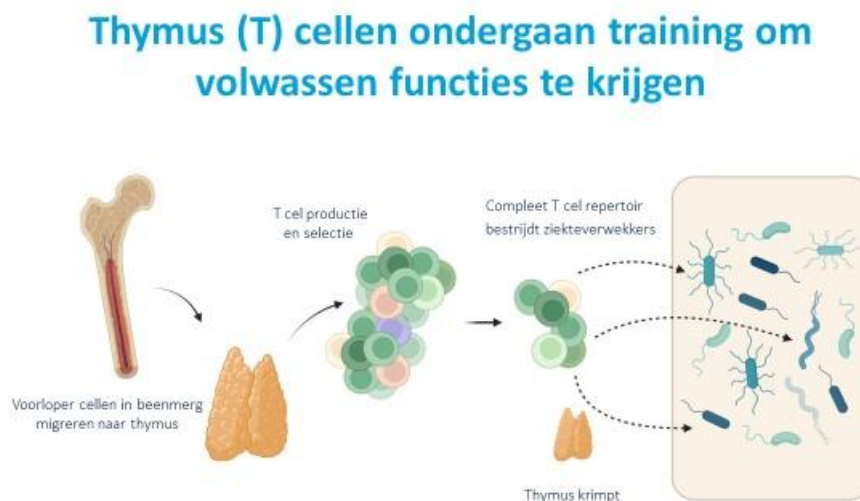
Het belang van de thymus in de ontwikkeling en behandeling van myasthenia gravis

Auteur: drs. Britt Arets, PhD-kandidaat Maastricht UMC+

Drs. Britt Arets gaf tijdens het Spierziektecongres in september een presentatie over het belang van de thymus in de ontwikkeling en behandeling van myasthenia gravis. De neuro-immunologie groep van Maastricht UMC+ heeft meerdere onderzoekstakken: myasthenia gravis is er daar een van. Samen met vier andere collega's bestuderen wij de oorzaken van MG en doen wij onderzoek naar nieuwe mogelijke behandelingsmethoden en naar zogenoemde biomarkers. Voor dit laatste gebruiken wij thymusweefsel. Deze presentatie laat zien wat wij precies doen met de thymus, hoe het thymusweefsel wordt verwerkt en wat voor soort onderzoek ermee gedaan kan worden.

De thymus en het immuunsysteem

De thymus is een tweelobbig orgaan dat tussen het hart en het borstbeen ligt. De functie van het orgaan is om immuuncellen te ontwikkelen, de zogenoemde T-cellen.

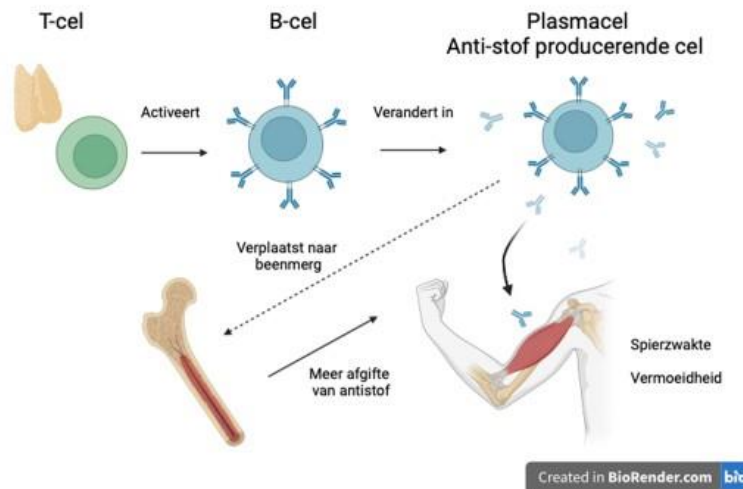


Voorloper-immuuncellen migreren van het beenmerg naar de thymus voor rijping (in het eerste levensjaar). Er worden dan oneindig veel T-cellen geproduceerd. De cellen die mogelijk lichaamseigen stoffen herkennen worden afgebroken en de overgebleven cellen worden getraind om niet-eigen stoffen te herkennen en aan te vallen. En er worden geheugencellen aangemaakt.

Dit gebeurt allemaal op jonge leeftijd. Bij puberteit is het T-cel-repertoire compleet en het afweersysteem helemaal ontwikkeld. Naarmate je ouder wordt, krimpt je thymus maar het afweersysteem blijft overeind. Verwijderen van de thymus (thymectomie) op volwassen leeftijd geeft daarom geen verlaagd immuunsysteem.

De T-cellen kunnen ook B-cellen activeren en die kunnen veranderen in plasmacellen, die antistoffen kunnen afgeven. Een antistof is een eiwit dat heel specifiek bindt aan een ander stofje in het lichaam. In het geval van MG is dit de aanhechting van de zenuw op de spier. Hierdoor wordt de spier niet meer aangestuurd en kun je zwakte en vermoeidheid ervaren.

Welke immuuncellen zijn betrokken bij MG?



Thymusweefsel: van operatietafel naar het lab

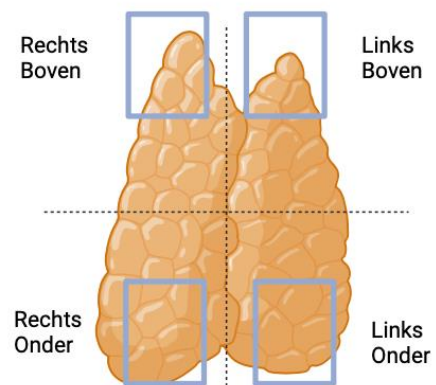
We krijgen op ons lab jaarlijks weefsel van zo'n zestig thymussen die in Maastricht zijn verwijderd. Het grootste deel daarvan is afkomstig van mensen met myasthenie. We krijgen een stukje van een paar vierkante centimeter van de boven- en de onderkant van elk van de lobben van de thymus en soms een stukje van de tumor.

We versnijden het weefsel om de verteerenzymen, die het weefsel uiteen laten vallen, wat te helpen. Dan ontstaat er na zo'n anderhalf uur een mooi egaal mengsel van cellen. Daaruit willen we de thymuscellen isoleren. In de centrifuge zakken alle zware deeltjes naar de bodem en dan kunnen we de rode bloedcellen erboven weghalen.

Met een handig apparaatje kunnen we het aantal thymuscellen tellen en ten slotte vriezen we het overgebleven monster langzaam in op -80 °C om het te kunnen bewaren voor verder onderzoek.

We verwachten in het weefsel van MG-patiënten B-cellen aan te treffen en de antistof producerende cellen met als

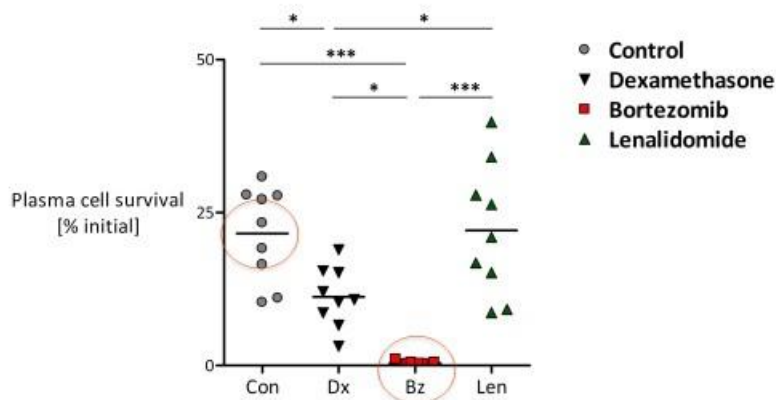
aangrijpingspunt de aanhechting van de zenuw op de spier. Maar hoeveel dat er zullen zijn, is moeilijk te voorspellen. We willen gaan onderzoeken of we dat met MRI vooraf kunnen inschatten.



Toepassingen in het onderzoek

Een voorbeeld is onderzoek naar de werking van verschillende medicijnen op de B-cellen in de weefselmonsters.

Bortezomib remt de groei van antistof producerende cellen in een thymus kweek



17

Het plaatje laat zien dat in de celkweek, waarbij het medicijn Bortezomib was toegediend, het aantal antistof producerende cellen heel sterk afgenomen was. Dat gaf dus de hoop dat het medicijn bij MG zou kunnen worden gebruikt. In dierproeven bleek het inderdaad succesvol, maar bij mensen gaf het veel bijwerkingen.

Klinisch onderzoek

Wanneer een medicijn in het lab lijkt te werken, kan het heel goed zijn dat patiënten er heel verschillend op reageren. We willen dit graag nader onderzoeken en daarom willen we dit onderzoek voortzetten. In het lab willen we medicijnen met elkaar vergelijken om te zien welk middel het beste werkt, met de minste bijwerkingen. We willen hierbij naast de huidige thymuscellen ook beenmergcellen betrekken, omdat we denken dat deze betrokken zijn bij stimulatie van B-cellen.

Daarnaast willen we kijken of we met behulp van MRI chirurgen en artsen kunnen trainen om in de thymus plasmacelrijke stukken te herkennen, zodat we beter kunnen beslissen of een thymectomie nodig is. Onnodig opereren willen we hiermee voorkomen.

We gaan het onderzoek uitvoeren bij mensen die een thymectomie zullen ondergaan. Vooraf wordt er een MRI-scan gemaakt en wordt er bloed afgenomen. Daarna wordt de thymectomie uitgevoerd en bij sommige mensen wordt tijdens die operatie, als ze daar toestemming voor geven uiteraard, ook beenmerg afgenomen.

De thymus-, bloed- en beenmergcellen zullen in het lab worden behandeld met de beschikbare medicijnen om te zien of we kunnen uitmaken welk medicijn het beste werkt.

In de anderhalf jaar na de operatie nemen we elk half jaar bloed af en vragen we de patiënt om een vragenlijst in te vullen over de ernst van de symptomen. Uiteindelijk kunnen we de ernst van de symptomen koppelen aan de af- of toename van cellen in de voorgenoemde weefsels om de voorspelling over de effectiviteit van het medicijn te maken. Dit zal in de toekomst ervoor zorgen dat de medicatie-insteltijd verlaagd wordt en kwaliteit van leven verbeterd wordt.