



Het 'man-vrouw probleem' bij PAH

Het dagelijks werkterrein van wetenschapper dr. Kondababu Kurakula (34) is het laboratorium in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Daar zoekt hij naar een antwoord op de vraag waarom meer vrouwen dan mannen PAH krijgen. Als hij dat weet volgen er ook medicijnen, daarvan is hij overtuigd. 'De medicijnen die er nu zijn, bestrijden de symptomen van PAH. Ik probeer iets te vinden dat de PAH echt kan aanpakken.'

Klopt het wel, is het geen spam? Ik had helemaal geen subsidie aangevraagd! Het waren de eerste gedachten van dr. Kondababu Kurakula – in Nederland noemen ze hem Babu – toen hij een mailtje kreeg van Louise Bouman. Ze schreef hem dat de stichting hem een onderzoeksubsidie toekende van 25.000 euro voor zijn onderzoek naar wat hij het 'man-vrouw-probleem' bij PAH noemt. 'Normaal vraag je een subsidie aan en krijg je bijna altijd een afwijzing. Of je hoort helemaal niets. Dit werd me zomaar in de schoot geworpen en dat verraste me enorm! Ik voel een grote verantwoordelijkheid om door te gaan met mijn onderzoek en deze subsidie inspireert en motiveert me om dat ook in hoog tempo te doen.'

Combinatie van disciplines

Babu komt oorspronkelijk uit India waar hij farmaceutische wetenschappen studeerde. Hij vervolgde zijn studie met een master moleculaire en cellulaire biologie in Zweden,

waarna hij naar Nederland kwam en in het AMC Amsterdam promotieonderzoek deed naar immuun- en vaatziekten. Nu onderzoekt hij in het LUMC waarom PAH meer bij vrouwen voorkomt dan bij mannen. In de hoop dat hem dat dé aanwijzing geeft voor een medicijn dat kan ingrijpen op het dichtgroeien van de longslagaders. 'De medicijnen die er nu zijn, bestrijden de symptomen van PAH. Ik probeer iets te vinden dat de PAH echt kan aanpakken.' De reden waarom hij denkt daarin te kunnen slagen, is dat hij van veel disciplines op de hoogte is. Hij heeft kennis van farmacie, scheikunde, biologie, het hart en de longen en die combinatie helpt hem om de complexe mechanismen in PAH-patiënten beter te begrijpen.

Teveel genen

Babu doet twee clinical trials in drie jaar. Dat wil zeggen, artsen doen onderzoeken met patiënten in ziekenhuizen – het VUmc en Laval University in Quebec,

Canada – gebaseerd op Babu's laboratoriumonderzoek. 'Bij PAH is iets fout in de longen, iedereen kan het krijgen, waar ook ter wereld en los van ras. Daarin moeten we het dus niet zoeken. Dat het meer voorkomt bij vrouwen dan bij mannen komt ook niet door de hormonale ontwikkeling die we in de puberteit doormaken. Er zijn namelijk ook meer meisjes dan jongens die al voor de puberteit PAH ontwikkelen. Maar wat mannen en vrouwen verschillend maakt, zijn de hormonen en het X-chromosoom. Ik denk dus dat het dichtgroeien van de longslagaders te maken heeft met het X-chromosoom in de longen.'

Het is een wat ingewikkeld verhaal, maar Babu doet zijn best om dit onderzoek zo eenvoudig mogelijk uit te leggen. 'Vrouwen hebben twee X-chromosomen, XX. Mannen hebben XY. Van die twee X-chromosomen is er eentje al in de embryonale fase stilgelegd, die werkt dus niet. Nu bevat het X-chromosoom honderden genen, bij vrouwen evenveel als bij mannen. Maar vrouwen hebben dus nog een X met dezelfde genen en uit die ene 'stille X' in de vrouw lijken soms extra genen te ontsnappen na de geboorte. Deze vrouwen hebben dan dus een grotere hoeveelheid van dezelfde genen dan ze nodig hebben.'

"DE MEDICIJNEN DIE ER NU ZIJN, BESTRIJDEN DE SYMPTOMEN VAN PAH. IK PROBEER IETS TE VINDEN DAT DE PAH ECHT KAN AANPAKKEN."

Hij vergelijkt het met cola en Red Bull. 'Je kunt het prima redden op cola, neem je Red Bull dan is dat eigenlijk teveel.' En misschien, zo veronderstelt Babu, is dat teveel van dezelfde genen een van de factoren waardoor PH ontstaat. Sterker nog, er is al bewijs dat dit ondersteunt. 'Als we dit probleem nu echt goed begrijpen, als we weten dat er extra hoeveelheid van dezelfde genen is en als we weten waar ze vandaan komen, dan kunnen we een medicijn ontwikkelen dat precies die extra hoeveelheid genen blokt.' Overigens kunnen ook mannen meer genen op het X-chromosoom hebben dan nodig is, maar dat zijn er dan minder extra dan bij de vrouwen. Voor eventuele medicatie zou dit dan betekenen dat je de hoeveelheid daarop moet aanpassen.

Oestrogeen

Naast het onderzoek naar het X-chromosoom, doet Babu ook onderzoek naar het gen dat gevoelig is voor het specifiek vrouwelijk hormoon oestrogeen. Hij begon zijn onderzoek in cellen van PH-patiënten en vermoedde op basis daarvan dat het nodig is om de hoeveelheid

oestrogeen op dat specifieke gen te reguleren. Babu

BABU IS HOOPVOL DAT HIJ HET VERSCHIL KAN MAKEN. 'IK KAN HET TENMINSTE PROBEREN!'

vond vervolgens een bestaand medicijn dat mogelijk zou kunnen werken en test dat deze winter bij mannetjes- en vrouwtjesratten. Dat laatste is bijzonder, zegt hij, en nog niet eerder gedaan. 'Onderzoek wordt vaak alleen op mannetjesratten gedaan, omdat je dan niet te maken hebt met een hormooncyclus.

Maar, *one size doesn't fit all*. In de kliniek – en zeker bij PAH – heb je juist vooral te maken met vrouwen. En dat is dan ook precies de reden waarom medicijnen in de praktijk soms niet de juiste blijken. In het laboratorium zijn ze getest op mannetjesratten, maar in de kliniek zijn het vooral de vrouwen die de ziekte hebben en de medicijnen krijgen. Dus misschien werkt het niet bij vrouwen of hebben ze een andere dosis nodig. Om daarachter te komen, móet je ook op vrouwen testen.' Als blijkt dat het medicijn bij mannen en vrouwen een verschillend effect heeft, dan kan hij verder. Dan moet het medicijn zodanig worden aangepast dat het alleen lokaal – in de longen – effectief is. 'Oestrogeen kan in de longen wel slecht zijn, maar is juist beschermend voor het hart.' Reageren mannen en vrouwen hetzelfde op het medicijn, dan is oestrogeen niet het probleem en moet het wel in het X-chromosoom zitten, denkt Babu.

Tempo erin

Als het onderzoek in het laboratorium succesvol is, hoopt Babu binnen een jaar al te kunnen gaan testen in patiënten. 'Dat hangt wel af van de beschikbaarheid van patiënten en van geld. Maar ik werk hierin samen met verschillende landen, waaronder Canada en Duitsland, waar al veel geld beschikbaar is voor dit onderzoek. En voor mij als wetenschapper maakt het natuurlijk niet uit waar het getest wordt, we doen het immers voor alle PH-patiënten over de hele wereld.' Dat is meteen een oproep aan de patiënten. 'Ik kan veel doen in het lab, maar als de patiënten meedoen – en dat doen ze ook al door deze donatie – kan ik verder en houdt mij dat gemotiveerd om het tempo erin te houden.' Babu is hoopvol dat hij het verschil kan maken. 'Ik kan het tenminste proberen!'

Tekst: Anita Harte

