

## HCHWA-D Nieuwsbrief

Nr. 2, December 2017

*Dit is de tweede nieuwsbrief van de HCHWA-D onderzoeksgroep van het LUMC. Deze nieuwsbrief is bedoeld voor personen met HCHWA-D ('de Katwijkse ziekte'), familieleden, zorgverleners en deelnemers aan ons wetenschappelijk onderzoek. Met deze nieuwsbrief willen we u graag op de hoogte houden van de vorderingen en resultaten van het HCHWA-D onderzoek dat in het LUMC wordt gedaan.*

### **Amylon – ProQR – LUMC**

#### **Hoe zit het nu eigenlijk met die therapie voor HCHWA-D?**

**De laatste tijd is er veel media aandacht voor het onderzoek dat Amylon aan het doen is naar een mogelijke therapie voor HCHWA-D. Deze media-aandacht komt voornamelijk omdat Amylon (met Thomas de Vlaam als CEO) sinds kort is afgesplitst van het Leidse Biotech bedrijf ProQR, en niet zozeer omdat er een grote doorbraak in het onderzoek heeft plaatsgevonden.**

Het onderzoek wordt gedaan in samenwerking met het LUMC en de eerste resultaten zien er veelbelovend uit. Maar de meeste proeven zijn gedaan in gekweekte celletjes, dus nog een heel eind verwijderd van toepassing in de mens. In de groep van Dr. Willeke van Roon-Mom bij Humane Genetica wordt sinds 2008 onderzoek gedaan om de eiwitten die erfelijke hersenaandoeningen veroorzaken een klein beetje te veranderen. Op deze manier willen we ze minder schadelijk maken voor de hersenen. Dit gebeurt met behulp van zogenoemde 'moleculaire pleisters', ook wel antisense oligonucleotides genoemd. In [dit filmpje \(klik hier\)](#) wordt meer over dit onderzoek uitgelegd.

In 2012 en 2015 heeft het LUMC dit idee, onder andere voor HCHWA-D, officieel laten registeren als octrooi en ProQR heeft in 2017 een eigen octrooi geregistreerd. In januari 2016 ging de samenwerking tussen Dr. Willeke van Roon-Mom en het bedrijf ProQR officieel van start en nu is Amylon dus afgesplitst van ProQR. Dit heeft verder geen effect op het onderzoek dat we nu al met zijn allen aan het doen zijn. Het is een mooie multidisciplinaire aanpak die de kennis en expertise van de artsen en wetenschappers van het LUMC koppelt aan de kennis en expertise van het Biotech bedrijf Amylon. Samen bereiken we meer dan ieder apart!

Tijdens de thema-avond van de Vereniging HCHWA-D op 9 november hebben Dr. Willeke van Roon-Mom en Thomas de Vlaam meer over het onderzoek verteld en welke stappen er doorlopen moeten worden om van een idee tot werkelijke therapie voor HCHWA-D te komen. Op de [website van de vereniging \(klik hier\)](#) is het verslag van deze avond terug te lezen.

## Eerste HCHWA-D informatiemiddag was groot succes

Op zaterdag 13 mei organiseerden artsen en onderzoekers de eerste HCHWA-D informatiemiddag in het Leids Universitair Medisch Centrum. Tijdens deze middag werden patiënten met de ziekte, familieleden, deelnemers van de onderzoeken en zorgverleners bijgepraat over de verschillende onderzoeken naar HCHWA-D die in het LUMC worden gedaan.



Er wordt hard gewerkt om meer inzicht te krijgen in het verloop van de ziekte en om uiteindelijk ook een behandeling te ontwikkelen, want die is er op dit moment nog niet. De verschillende onderzoeken in het LUMC zijn van heel basaal op celniveau tot patiëntenstudies met MRI beelden, hersenvocht- en bloedanalyses en geheugen testen.



Na de presentaties over de onderzoeken was er uitgebreid gelegenheid om vragen te stellen aan allerlei medische specialisten op het gebied van HCHWA-D, zoals de neuroloog, neuro-radioloog, (neuro-) psycholoog en klinisch geneticus. Maar ook de experts van het nieuwe HCHWA-D expertisecentrum "de Wilbert" uit Katwijk, de patiëntenvereniging HCHWA-D en de Dutch CAA foundation waren aanwezig om informatie te geven. Verder werd er een kijkje achter de schermen gegeven in het laboratorium en bij de MRI-scanners.

Met een opkomst van ruim honderd aanwezigen, veel vragen die beantwoord werden en levendige discussies kan de eerste HCHWA-D informatiemiddag een groot succes genoemd worden. Dit bleek ook uit de veelvuldig ingevulde evaluatieformulieren. We willen graag iedereen bedanken voor het invullen, want zo hebben we ook nuttig feedback ontvangen voor een volgende informatiemiddag!

## Update HCHWA-D Stamboomonderzoek

**Wilt u ook in de toekomst op de hoogte worden gehouden van het onderzoek dat in het LUMC naar HCHWA-D wordt gedaan? Geef u dan op voor het HCHWA-D Stamboomonderzoek!**

Al bijna 200 deelnemers! Het HCHWA-D Stamboomonderzoek is een database waarin patiënten met HCHWA-D en hun familieleden worden opgeslagen. Op deze manier kunnen we u op de hoogte houden met onze nieuwsbrieven en bijvoorbeeld ook uitnodigingen versturen voor de informatiemiddag.



HCHWA-D  
STAMBOOM  
ONDERZOEK

We hopen nog meer aanmeldingen te krijgen, zodat we in kaart kunnen brengen hoeveel mensen in Nederland (mogelijk) last hebben van de ziekte HCHWA-D. Zowel patiënten als hun familieleden kunnen zich hiervoor aanmelden. **Dit kan ook wanneer u nog niet wilt weten of u drager bent van de ziekte.** Wanneer u zich aanmeldt voor het Stamboomonderzoek wordt u gevraagd een korte

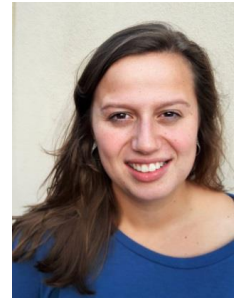
vragenlijst over uw gezondheid in te vullen. Ook kunt u aangeven of we u in de toekomst mogen benaderen voor deelname aan nieuwe studies. Wanneer er een nieuw onderzoek of een klinische trial naar de behandeling van HCHWA-D start, zullen we u hiervan op de hoogte houden en u te zijner tijd vragen om deel te nemen.

**Wilt u ook op de hoogte worden gehouden van het onderzoek dat in het LUMC naar HCHWA-D wordt gedaan? Geef u dan nu op voor het HCHWA-D Stamboomonderzoek door te mailen naar:**

**[HCHWADstamboom@lumc.nl](mailto:HCHWADstamboom@lumc.nl) of door te bellen naar: 071-5261825** Meer informatie over het HCHWA-D Stamboomonderzoek kunt u lezen op [www.lumc.nl/HCHWAD](http://www.lumc.nl/HCHWAD).

## Nieuwe collega in het onderzoeksteam

Sinds september is het onderzoeksteam uitgebreid met promovendus **Sabine Voigt** bij de afdeling Neurologie. Zij gaat zich de komende 4 jaar bezighouden met de niet erfelijke variant van HCHWA-D (sporadische Cerebrale Amyloid Angiopathie) en het Stamboomonderzoek. Dit onderzoek wordt gesponsord door de Nederlandse Hartstichting. Ook ziet Sabine samen met Gisela Terwindt bij de CHA-poli het LUMC HCHWA-D patiënten om meer te vertellen over het onderzoek en te zorgen dat iedereen die wil kan deelnemen aan de onderzoeken.



## De EDAN2 studie

De Early Detection of Angiopathy Network (EDAN) studie die in 2012-2013 is uitgevoerd heeft veel mooie resultaten opgeleverd. De betrokken onderzoekers hebben bijvoorbeeld gevonden dat al in een vroeg stadium van de ziekte de reactie van de hersenvaten op een visuele prikkel met een "schaakbord" verminderd en vertraagd is. Ook vonden ze dat witte stof afwijkingen al in een vroeg stadium aanwezig zijn. Uit het hersenvocht bleek dat het eiwit dat hierin gevonden wordt, ook kan worden gebruikt als vroege marker van de ziekte.

Vanwege deze veel belovende resultaten zijn de onderzoekers een vervolgstudie gestart (EDAN 2), waarbij iedereen die eerder aan de eerste studie heeft meegedaan is teruggevraagd voor het vervolgonderzoek. Met het vervolgonderzoek willen we graag te weten komen wat de relatie is tussen de nieuwe (vroege) kenmerken die zijn gevonden en het beloop van de ziekte, en hoe ernstig het ziekteverloop is. Zo willen we meer inzicht krijgen in de prognose van de ziekte HCHWA-D.

Het onderzoeksteam had een beetje haast met het inplannen van de afspraken, omdat de scanner die ze wilden gebruiken werd vervangen. Maar gelukkig is het allemaal gelukt! Op 20 april 2017 is de eerste deelnemer voor dit vervolgonderzoek in het LUMC geweest voor deelname en begin augustus waren alle deelnemers voor een 3T MRI scan geweest. Nu zijn we klaar met het eerste deel van het onderzoek en zijn de deelnemers terug geweest voor een MRI, neuropsychologisch onderzoek en neurologisch onderzoek en eventueel een ruggenprik. In totaal hebben 39 van de 60 deelnemers meegedaan aan het vervolgonderzoek.

We zijn zeer blij met het grote aantal deelnemers dat op zo'n korte termijn voor de EDAN2 studie wilde terugkomen en de flexibiliteit die iedereen heeft getoond met de planning. Het onderzoeksteam wil alle deelnemers hiervoor bedanken! De analyse van de gegevens is inmiddels gestart en we hopen u snel te kunnen informeren over onze nieuwe bevindingen.

## De HCHWA-D follow-up studie

**In aansluiting op de EDAN 2 studie zullen we begin 2018 gaan starten met het HCHWA-D follow-up onderzoek.** In deze studie willen we patiënten en dragers van HCHWA-D jaarlijks gaan vervolgen met MRI scans, vragenlijsten en neurologisch onderzoek. Hierbij willen we over een langere tijd bestuderen hoe de ziekte zich ontwikkelt en vooral welke factoren hier een rol bij spelen (voeding, bloeddruk, lichamelijke activiteit, enz). Ook hopen we er met dit onderzoek achter te komen waarom sommige mensen met HCHWA-D hoofdpijnklachten of epilepsie hebben. Zodra het onderzoek officieel van start gaat zullen we dit laten weten aan de deelnemers van het HCHWA-D stamboomonderzoek en door een aankondiging op de website.

## TGF-beta als biomarker

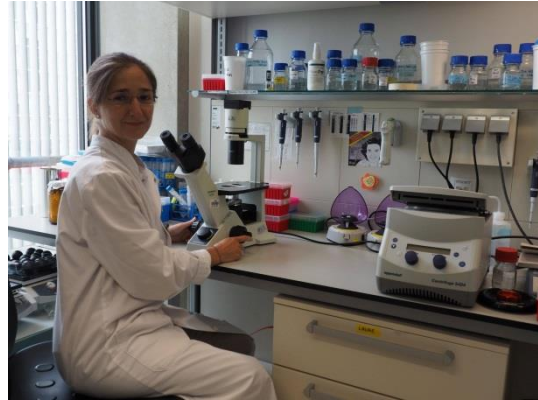
Bij Cerebrale Amyloïd Angiopatie (CAA) patiënten vinden er ophopingen plaats van het kleine eiwit amyloid-beta in de bloedvaten in de hersenen. Hierdoor raken de vaten langzaam beschadigd. In het geval van HCHWA-D is het amyloid-beta eiwit veranderd door een genetische verandering, waardoor deze ophopingen rond de vaten sneller gebeuren.

Laure Grand Moursel is promovenda in de Gorter groep en bij Humane Genetica. Zij heeft onderzoek gedaan naar mechanismen die het proces van ophoping versnellen. In gedoneerd hersenmateriaal vond ze aanwijzingen dat een lichaamseigen stof genaamd TGF-beta (voluit

Transforming growth factor beta) actiever is in patiënten met de Katwijkse ziekte vergeleken met gezonde controles. Het is bekend dat activatie van TGF-beta door het lichaam normaal zorgt voor een toename van eiwitten zoals collageen in de bloedvaten. Deze eiwitten 'lijmen' als het ware de bloedvaten en zorgen voor stabiliteit. Het zou echter ook kunnen zijn dat veel collageen de afvoer van het amyloid-beta eiwit via de bloedstroom verhindert, met een file van amyloid-beta rond de vaten als gevolg.

Hoe vroeg dit tijdens de ziekte gebeurt en of er markers hiervoor in hersenvocht of bloed gevonden kunnen worden, is op het moment nog niet duidelijk. Daar is meer onderzoek voor nodig. Naast dat TGF-beta activatie interessant zou kunnen zijn als biomarker, zou het ook een interessant aangrijpingspunt voor therapie kunnen zijn. Lees hier haar hele onderzoek: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bpa.12533/full>

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door de Nederlandse hersenbank, de Bontius stichting, de Dutch CAA foundation en NWO VIDI project "Amyloid and vessels," nummer 864.13.014.



## LUMC Biobank HCHWA-D

Als u op de CHA-polikliniek komt, of als u meedoet aan een van onze onderzoeken, zullen we uw toestemming vragen voor opslag van lichaamsmateriaal en medische gegevens in de 'LUMC Biobank HCHWA-D'.

Een Biobank is een bank waarin lichaamsmateriaal zoals bloed, en medische gegevens worden verzameld en bewaard voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Met deze informatie kunnen we de (erfelijke) oorzaken, het ziekteverloop en de mogelijke complicaties van HCHWA-D beter bestuderen.

Naast het gecodeerd opslaan van gegevens uit uw behandeldossier, vragen we u ook toestemming voor het opslaan van onderzoeken die in het verleden zijn gedaan, zoals MRI-scans. Verder vragen we u om extra bloed af te laten nemen. Uit dit bloed kan onder andere DNA materiaal worden opgeslagen voor toekomstig onderzoek. In het DNA worden de factoren onderzocht die samenhangen met het ontstaan van HCHWA-D en complicaties die het gevolg zijn van deze aandoening. Het DNA zal uitsluitend voor deze doeleinden gebruikt worden. De DNA monsters worden onder code opgeslagen, net als de overige bloed monsters.

Afstaan van materiaal of gegevens voor de LUMC Biobank kan als u drager bent van de HCHWA-D mutatie, maar ook als u (nog) niet wilt weten of u de ziekte hebt. U kunt te allen tijde uw toestemming voor deelname intrekken.

## HCHWA-D in het nieuws

- ZonMw interview - Het gezicht van dementie, 7 juni: <https://publicaties.zonmw.nl/het-gezicht-van-dementieonderzoek/interview-met-marcel-verbeek/> Goede doel: Eens per jaar wordt de strijdbijl echt begraven, Leidsch Dagblad, 12 juni
- Stappen in onderzoek naar Katwijkse ziekte, Leidsch Dagblad, 21 juni: <https://www.leidschdagblad.nl/playlist/bollenstreek-uitgelicht/artikel/stappen-onderzoek-naar-katwijkse-ziekte>
- 18.500 Euro voor onderzoek, Leidsch Dagblad, 27 juni
- Biotechbedrijf ProQr zoekt medicijn tegen Katwijkse ziekte, fd.nl, 12 sept
- Ontmanteling tijdbom van Katwijkse ziekte dichterbij, Leidsch Dagblad, 13 sept
- Van chirurg naar maker van medicijn, Leidsch Dagblad, 13 sept
- Ontmanteling tijdbom van Katwijkse ziekte dichterbij, Leidsch Dagblad, 13 sept
- 'Patiënten geen valse hoop geven', Leidsch Dagblad, 14 sept
- EenVandaag, 16 sept: [https://www.npo.nl/eenvandaag/16-09-2017/AT\\_2079634](https://www.npo.nl/eenvandaag/16-09-2017/AT_2079634)
- 'De Katwijkse ziekte als business case', NRC Handelsblad, 13 okt

## Praktische zaken

### Gewijzigde contactgegevens?

Wij zouden het bijzonder op prijs stellen als u veranderingen van uw contactgegevens (emailadres, telefoonnummer, adres, etc.) aan ons door zou willen geven via [HCHWADstamboom@lumc.nl](mailto:HCHWADstamboom@lumc.nl). Zo kunnen wij uw gegevens actueel houden, zodat wij u kunnen bereiken als u interesse heeft getoond in één van de onderzoeken.

### Nieuwe aanmelding voor de nieuwsbrief

Deze nieuwsbrief mag u altijd doorsturen naar andere geïnteresseerden. Heeft u de nieuwsbrief van iemand anders ontvangen en zou u hem de volgende keer graag direct toegezonden willen krijgen? Geeft u uw gegevens dan alstublieft door via het emailadres: [HCHWADstamboom@lumc.nl](mailto:HCHWADstamboom@lumc.nl)

Afmelden voor deze nieuwsbrief kan via hetzelfde emailadres.

Voor meer informatie over HCHWA-D en CAA kunt u tevens terecht op de websites van de Vereniging HCHWA-D [www.hchwa-d.nl](http://www.hchwa-d.nl) en de Dutch CAA Foundation [www.dutchcaafoundation.nl](http://www.dutchcaafoundation.nl)



**HCHWA-D**  
VERENIGING KATWIJKSE ZIEKTE



### LUMC HCHWA-D onderzoeksteam

#### Radiologie

Prof. Dr. M.A. van Buchem  
Dr. J. van der Grond  
Dr. Ir. M.J.P. van Osch  
Dr. M.A.A. van Walderveen  
Dr. L. van der Weerd  
Dr. M.P.P. Derieppe  
Dr. L. Grand Moursel  
Drs. L.P. Munting

Dr. S. van Rooden  
Dr. Ir. S. Schmid  
Drs. M.M. Redelijkheid  
Drs. A.M. van Opstal  
Mw. G. Labadie

#### Humane Genetica

Dr. W.M.C. van Roon  
Drs. E. Daoutsali

#### Neurologie

Dr. G.M. Terwindt  
Dr. M.J.H. Wermer  
Prof. Dr. H.A.M. Middelkoop  
Drs. E.S. van Etten  
Drs. I. Rasing  
Mw. E. A Koemans  
Mw. S. Voigt

#### Klinische genetica

Dr. S.A.M.J. Lesnik Oberstein  
Dr. L.B. van der Meer

#### Pathologie

Dr. S.G. van Duinen  
Dr. R. Natté