

HCHWA-D (D-CAA) Nieuwsbrief Nr. 4, september 2019

Dit is de vierde nieuwsbrief van de HCHWA-D onderzoeksgroep van het LUMC. Deze nieuwsbrief is bedoeld voor personen met HCHWA-D ('de Katwijkse ziekte', ook D-CAA genoemd), familieleden, zorgverleners en deelnemers aan ons wetenschappelijk onderzoek. Door middel van 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.

HCHWA-D en D-CAA

Vanuit de onderzoekswereld is het voorstel gekomen om naast HCHWA-D de naam D-CAA, oftewel Dutch CAA, te gaan gebruiken.

Hoewel de term HCHWA-D zal blijven bestaan, is er vanuit de onderzoekswereld een voorstel gekomen om naast HCHWA-D ook de term D-CAA, oftewel Dutch CAA te gaan gebruiken. De reden hiervoor is dat HCHWA-D te vaak los gezien wordt van de ziekte CAA, terwijl HCHWA-D een erfelijke variant is van CAA. Het is van belang dat wanneer men CAA zoekt in de literatuur, ook D-CAA gevonden wordt om zo meer bekendheid voor de ziekte te genereren wereldwijd. Om verwarring te voorkomen zal de naam HCHWA-D gewoon in gebruik blijven. Onze onderzoekers gaan in hun artikelen beide namen gebruiken, om zo volledig mogelijk te zijn.

LUMC (D-)CAA informatiemiddag 9 november 2019

We zijn zojuist begonnen met organiseren van een tweede (D-)CAA informatiemiddag, welke plaats zal vinden op zaterdag 9 november 2019. Wat bij deze editie anders zal zijn is dat er naast HCHWA-D/D-CAA ook aandacht zal zijn voor de niet-erfelijke variant van CAA, ook wel sporadische CAA genoemd. De informatiemiddag in het LUMC is dus bedoeld voor patiënten met HCHWA-D (D-CAA), sporadische CAA en ook voor familieleden, zorgverleners en andere geïnteresseerden. Maar wees gerust: HCHWA-D zal zeer veel aandacht krijgen!

Tijdens de informatiemiddag zullen er presentaties zijn vanuit de verschillende onderzoeksgroepen van het LUMC. Ook zal prof. dr. Steven Greenberg van de Universiteit van Harvard / Massachusetts General Hospital in Boston een presentatie geven over zijn onderzoek naar HCHWA-D en sporadische CAA. Gedurende de hele middag zal het team van onderzoekers voor u klaar staan om u bij te praten over de verschillende onderzoeken die in het LUMC naar (D-)CAA worden gedaan. Er zullen een aantal plenaire presentaties zijn, en daarnaast kunnen er in verschillende sessies vragen worden gesteld in kleine groepjes aan experts op bepaalde gebieden van (D-)CAA, zoals radiologen, neurologen, psychologen, genetici, en preklinische onderzoekers. Naast de onderzoekers vanuit het LUMC zullen ook onderzoekers vanuit de industrie vertegenwoordigd zijn. Bovendien kunt u ook vragen stellen aan de mensen van de patiëntenvereniging HCHWA-D, de Dutch CAA foundation en het expertisecentrum de Wilbert.

Uiteraard is deelname aan deze middag gratis en zorgen wij voor koffie/thee tijdens de pauze. Wel dient u zich vooraf aan te melden via een formulier **dat vanaf 1 oktober beschikbaar** is via de LUMC website:

<https://www.lumc.nl/org/neurologie/research/hchwad/informatiemiddag2019/>.

Locatie: Leids Universitair Medisch Centrum, Gebouw 3 (Bezoekadres: Hippocratespad 21, 2333 ZD Leiden). Het LUMC is goed te bereiken met het openbaar vervoer. Hier vindt u een routebeschrijving: <https://www.lumc.nl/over-het-lumc/contact/routebeschrijving/>.

Beurs van 300.000 euro voor onderzoek naar minocycline

Onlangs werd bekend gemaakt dat de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie, ZonMw en de Hersenstichting een subsidie hebben verstrekt aan Prof. Dr. Marieke Wermer en dr. ir. Louise van der Weerd van het LUMC in Leiden. Dit om onderzoek te doen naar het effect van minocycline in patiënten met sporadische CAA en HCHWA-D.

Uit dierexperimenteel onderzoek en onderzoek van de hersenen van sporadische CAA- en HCHWA-D-patiënten na overlijden is bekend dat ontsteking veel voorkomt in de hersenvaatjes. Deze ontsteking in de hersenen is mogelijk een reactie op het amyloïd eiwit dat zich daar opstapelt en speelt waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van hersenbloedingen. Met de subsidie van de Hersenstichting gaan Marieke en Louise onderzoeken of minocycline mogelijk een rol kan spelen bij het bestrijden van deze ontsteking. Minocycline is een antibioticum dat al heel lang in de kliniek gebruikt wordt. Het is bekend dat dit middel ook ontstekingsreacties in de hersenen kan tegengaan en dat het kan helpen bij het versterken van de vaatwand. In experimenten met muizen bleek dat minocycline niet helpt om de amyloïd stapeling te verminderen, maar wel om bloedingen bij CAA te voorkomen en het herstel te verbeteren.

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of minocycline deze ontsteking en andere vaatwand reacties in de hersenen kan remmen bij zowel de HCHWA-D als de sporadische vorm van CAA. Ook kunnen de onderzoekers met dit onderzoek ervaring opdoen met de logistiek rondom het opzetten van medicijnstudies voor patiënten met CAA. Het betreft hier een relatief kleine studie, die vooral gebruikt zal worden als eerste test. Patiënten zullen zes maanden worden behandeld. Dit is niet lang genoeg om een klinisch effect te zien, maar wel om te kijken wat het effect van minocycline is op bepaalde stoffen in het hersenvocht die wijzen op ontsteking. Op deze manier kunnen ze kijken of minocycline in sporadische CAA en HCHWA-D ontstekingsreacties kan verminderen. Wanneer er positieve uitkomsten worden gevonden in het hersenvocht, wil het LUMC graag een groter onderzoek opzetten. Op dit moment wordt er in het LUMC hard gewerkt om het onderzoek op te starten. De onderzoekers verwachten in het najaar meer duidelijkheid te kunnen bieden over wanneer deelname aan de studie mogelijk is en hoe deze er precies uit zal gaan zien.

Wat doet de HCHWA-D onderzoeksgroep?

Om een beeld te geven van waar de onderzoekers zich mee bezig houden staan hieronder gepubliceerde artikelen van het afgelopen jaar en congressen waar onderzoekers hun bevindingen op het gebied van HCHWA-D hebben gepresenteerd.

Wetenschappelijke artikelen gepubliceerd door Leidse HCHWA-D onderzoekers in 2019:

- "Generation of 3 human induced pluripotent stem cell lines LUMCi005-A, B and C from a Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis-Dutch type patient" gepubliceerd in het tijdschrift "[Stem Cell Research](#)". In dit artikel wordt besproken hoe er drie stamcel lijnen gemaakt zijn voor wetenschappelijk onderzoek met behulp van huidcellen van een HCHWA-D patiënt.
- "Multiple Approaches to Diffusion Magnetic Resonance Imaging in Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy Mutation Carriers" gepubliceerd in het tijdschrift "[Journal of the American Heart Association](#)". Dit artikel bespreekt dat er met de zogenaamde "diffusie MRI-techniek" geen veranderingen meetbaar zijn in de witte stof in de hersenen van HCHWA-D patiënten voordat zij een bloeding hebben gehad.
- "Osteopontin and phospho-SMAD2/3 are associated with calcification of vessels in D-CAA, an hereditary cerebral amyloid angiopathy", gepubliceerd in het tijdschrift "[Brain pathology](#)". Dit artikel bespreekt welke moleculen mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van gecalcificeerde vaten in het brein van HCHWA-D patiënten.
- "Amyloid Imaging of Dutch-type Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy Carriers", gepubliceerd in het tijdschrift "[Annals of Neurology](#)". In dit artikel wordt besproken of het Amyloïd wat bij HCHWA-D ophoopt rond de vaten in de hersenen direct zichtbaar gemaakt kan worden met behulp van een PET-scan met contrastmiddel. Dit was een samenwerking tussen onderzoeksgroepen uit Leiden, Amsterdam, Boston en Australië.

Internationaal CAA Congres september 2018

Het is alweer een tijdje geleden, maar niet minder belangrijk. Op 6-8 september 2018 was een groot deel van de HCHWA-D onderzoeksgroep uit Leiden aanwezig op het internationaal congres over CAA dat ditmaal plaatsvond in Lille, Frankrijk. Tijdens de plenaire sessie hebben Dr. Sanneke van Rooden, dr. Willeke van Roon-Mom en dr. Sophie Schmidt alle drie een presentatie gegeven. Daarnaast waren er posterpresentaties van verschillende jonge onderzoekers te zien. Sanne van Rijn en Ton Schattenberg hebben namens de patiëntenvereniging en de Dutch CAA foundation twee uitstekende samenvattingen geschreven, waarvan die van Sanne van Rijn de nadruk legt op HCHWA-D onderzoek. U kunt de samenvattingen [hier](#) en [hier](#) vinden.

AD/PD congres maart 2019

Het AD/PD congres gaat over Alzheimer, Parkinson en gerelateerde neurologische ziektes en vond dit jaar plaats van 26 tot 31 maart in Lissabon, Portugal. Hier heeft Elena Daoutsali een poster gepresenteerd over antisense oligonucleotide behandeling in HCHWA-D stamcellen.

HCHWA-D trial meeting april 2019

Dit was een bijeenkomst van onderzoekers uit de hele wereld over welke stappen er genomen moeten worden om tot een medicijnstudie voor HCHWA-D te komen. Sanne van Rijn schreef hier een [verslag](#) over.

Stroke congres mei 2019

Op het 5th European Stroke Organisation in Milan, Italië op 22-24 mei 2019 hebben Willeke van Roon-Mom, Marieke Wermer en Emma Koemans een presentatie gegeven. Willeke sprak over haar onderzoek naar antisense oligonucleotide behandeling in HCHWA-D in cellen en muizen. Marieke sprak over haar onderzoek naar de rol van migraine bij patiënten met een herseninfarct. Emma sprak over haar onderzoek naar migraine bij mensen met HCHWA-D. Sabine Voigt heeft op dit congres een poster gepresenteerd.

Human brain mapping meeting juni 2019

De human brain mapping meeting is een congres dat de laatste onderzoeken bespreekt over hoe het menselijk brein werkt. Hier heeft Thijs van Harten een poster gepresenteerd.

Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS) oktober 2019

Op het aankomende congres in München op 13-16 oktober zal Amylon een presentatie geven en Elena Daoutsali zal een poster presenteren over het gebruik van antisense oligonucleotiden als mogelijke behandeling voor HCHWA-D.

Brain Mosaic congres oktober 2019

Op het Brain Mosaic congres op 10-11 oktober in Leuven zal Tom Metz een poster presenteren over zijn onderzoek naar celtype verschillen in genexpressie in HCHWA-D.

Nieuwe collega in het onderzoeksteam

Dr. Whitney Freeze is sinds februari 2019 betrokken als wetenschappelijk onderzoeker bij het HCHWA-D onderzoek in de groep van Louise van der Weerd aan de afdeling radiologie in het LUMC. Vorig jaar heeft ze haar promotietraject afgerond aan de Universiteit Maastricht, waar zij onderzoek verrichtte naar vaatschade in de hersenen bij geheugenpolipatiënten en bij mensen met sporadische CAA. Haar nieuwe onderzoeksproject in het LUMC richt zich op micro-hersenbloedingen en micro-herseninfarcten bij HCHWA-D. Deze kleine hersenbeschadigingen veroorzaken geen acute symptomen, maar eerder onderzoek heeft uitgewezen dat veel van deze micro-bloedingen en micro-infarcten tezamen kunnen leiden tot achteruitgang in het denkvermogen. Ondanks dat we weten dat micro-hersenbloedingen en -infarcten veel voorkomen bij CAA, is het nog onbekend wat de precieze oorzaak is van het scheuren (micro-bloedingen) of verstopt raken (micro-infarcten) van kleine bloedvaatjes in de hersenen. Ook is tot nu toe onbekend of er verschillen zijn in de biologische processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van deze kleine hersenbeschadigingen tussen mensen met HCHWA-D en sporadische CAA.

Whitney gaat daarom op zoek naar kleine bloedvaatjes die betrokken zijn geweest bij een micro-bloeding of micro-infarct, om vervolgens op zeer gedetailleerd niveau te onderzoeken wat deze vaatjes onderscheidt van andere vaatjes in de hersenen (gezonde vaatjes en vaatjes met amyloid angiopathie die (nog) niet betrokken zijn geweest bij een micro-bloeding of micro-infarct). Ze zal in dit project werken met hersenweefsel van mensen met HCHWA-D en mensen met sporadische CAA dat na overlijden gedoneerd is voor wetenschappelijk onderzoek. De resultaten die verkregen worden in dit onderzoek zullen meer inzicht geven in het ontstaan van kleine hersenbeschadigingen bij CAA, en mogelijke verschillen in de biologische processen die hieraan ten grondslag liggen in HCHWA-D en sporadische CAA. Dit zal mogelijk een bijdrage kunnen leveren aan de ontwikkeling van therapieën die gericht zijn op het beschermen van de kleine hersenvaatjes. Bovendien kunnen de resultaten van dit onderzoek mogelijk nieuwe inzichten geven in de processen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van grotere hersenbloedingen. Dit project zal uitgevoerd worden in nauwe samenwerking met dr. Susanne van Veluw die werkzaam is in de onderzoeksgroep van prof. dr. Steven Greenberg. Susanne



heeft al veel ervaring met onderzoek naar micro-bloedingen en micro-infarcten in sporadische CAA en heeft een onderzoeksbeurs binnengehaald bij de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek die het hierboven beschreven onderzoek in HCHWA-D mogelijk maakt.

Onderzoek naar de rol van CAA in dementie

Recent heeft Dr. Sanneke van Rooden de prestigieuze Veni onderzoeksbeurs van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek en een beurs van Alzheimer Nederland gekregen om onderzoek te doen naar de rol van vasculaire schade (CAA) in dementie.

Sanneke heeft in de eerdere studies naar HCHWA-D (EDAN 1 en 2) een zeer gevoelige MRI techniek gevonden om hele vroege schade aan hersenvaten aan te tonen. Schade aan de hersenvaten speelt ook een grote rol bij het ontstaan van dementie. Sanneke gaat deze MRI techniek nu toepassen in personen met dementie om de relatie tussen vaatschade door CAA en dementie te onderzoeken. Behalve dat dit onderzoek de kennis over dementie en de rol van CAA daarin moet vergroten, hoopt Sanneke ook dat dit onderzoek aan zal moedigen tot het ontwikkelen van nieuwe behandelingsopties voor CAA (en dus ook HCHWA-D). Gelukkig hoeft Sanneke dit onderzoek niet alleen te doen. Zij heeft twee nieuwe onderzoekers aangenomen, Suzanne van Dijk (links op de foto) en Nadieh Drenth (rechts op de foto), die zullen gaan promoveren op dit onderwerp binnen de afdeling Radiologie. Tevens wordt er met de onderzoeksgroep van prof. dr. Steven Greenberg samen gewerkt. Deze nieuwe studie zal in september van start gaan. De twee nieuwe onderzoeksters zullen daarnaast de resultaten van EDAN 2 verder gaan uitwerken. Suzanne zal dit doen vanuit haar klinische achtergrond als neuropsycholoog en Nadieh vanuit haar meer technische achtergrond als neurowetenschapper.



Sanneke richt zich naast het onderzoek naar CAA en dementie nu ook meer op de kliniek. Zij is sinds vorig jaar ook werkzaam als psycholoog bij de klinische genetica en daar betrokken bij de CHA-poli.

HCHWA-D in het nieuws

- Katwijkse Ziekte staat centraal bij Katwijk Fietst:
https://www.leidschdagblad.nl/cnt/dmf20190521_36275016/
- CAA Charity Night in Louwman Museum groot succes:
<https://www.dutchcaafoundation.nl/caa-charity-night-2019-nieuws/>
- Hoe is het nu met Jan Fens en zijn Katwijkse ziekte?
<https://www.rijnmond.nl/nieuws/183294/>
- Omroep West, Studio Haagsche Bluf over de Benefietavond voor HCHWA-D (D-CAA) met Jan Fens en Sander de Kramer:
<https://www.omroepwest.nl/radio/programma/27000020/Studio-Haagsche-Bluf/aflevering/270283469>

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**. 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**
Afmelden voor deze nieuwsbrief kan via hetzelfde emailadres.

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



HCHWA-D
VERENIGING KATWIJKSE ZIEKTE



LUMC HCHWA-D onderzoeksteam

Radiologie

Prof. Dr. Mark van Buchem
Dr. Jeroen van der Grond
Prof. Dr. Ir. Thijs van Osch
Dr. Marianne van Walderveen
Dr. Ir. Louise van der Weerd
Drs. Laure Grand Moursel
Drs. Leon Munting
Drs. Thijs van Harten
Dr. Sanneke van Rooden

Dr. Ir. Sophie Schmid
Mw. Gerda Labadie
Dr. Whitney Freeze

Humane Genetica

Dr. Willeke van Roon-Mom
Drs. Elena Daoutsali
Drs. Tom Metz

Neurologie

Dr. Gisela Terwindt
Prof. Dr. Marieke Wermer
Prof. Dr. Hubertus Middelkoop
Drs. Ellis van Etten
Drs. Ingeborg Rasing
Drs. Emma Koemans
Mw. Sabine Voigt

Klinische genetica

Dr. Saskia Lesnik Oberstein
Dr. Lucienne van der Meer

Pathologie

Dr. Sjoerd van Duinen