

KATERN

Onderzoeksbijlage van
Kontaktblad over de ziekte
van Huntington

Jaargang 1 # nummer 1 - december 2021



**Onderzoek
dr. Willianne Vonk**
leidt tot verrassende
bevindingen

pagina 15



Vereniging van Huntington

INHOUD

- 03** Kan de mate van ijzerstapeling in de hersenen van Huntingtonpatiënten het moment bepalen waarop medicijnen toegediend moeten worden?
- 05** Onderzoeksproject BRAIN
- 07** Ik vertrek naar Lieke Burgers vertrekt naar Nieuw-Zeeland voor promotieonderzoek
- 09** Hoe kunnen Huntingtonpatiënten zo lang mogelijk thuis blijven wonen?
- 10** Hoe denken Huntingtonpatiënten over hun toekomst?
- 12** De Houd-me-Vast training helpt stellen zich voor te bereiden op een toekomst met Huntington
- 15** Verrassende bevindingen in het onderzoek naar klontering van het gemuteerde huntingtine-eiwit
- 16** Impressies van het 2nd Dutch Huntington's Disease Symposium
- 18** Winnaar van de Huntington Stimulation Grant 2021
- 20** De hoogtepunten uit het Europees Huntingtoncongres, EHDN 2021
Blijf geloven! Keep the Faith!
- 23** Colofon

Kan de mate van ijzerstapeling in de hersenen van Huntingtonpatiënten het moment bepalen waarop medicijnen toegediend moeten worden?

De rol van ijzer in onze hersenen

IJzer speelt een belangrijke rol in hersencellen. Als iemand ouder wordt, stapelt zich steeds meer ijzer op in de hersenen. Dit is een natuurlijk proces en gebeurt bij iedereen. In veel neurodegeneratieve aandoeningen - aandoeningen waarbij de hersencellen geleidelijk aan afsterven - is er sprake van een abnormaal verhoogde ijzerstapeling in de hersenen. Dit zorgt voor schade aan de hersencellen, onder andere door ontsteking van de hersencellen.

IJzerstapeling bij Huntingtonpatiënten

Eerder onderzoek laat zien dat patiënten met de ziekte van Huntington een verhoogde ijzerstapeling in de hersenen hebben. Deze ijzerstapeling wordt het meeste gezien in de *basale ganglia*, de diepste kernen van de hersenen. Meerdere studies laten ook zien dat dit al gemeten kan worden in de presymptomatische fase van de ziekte. Daarnaast wordt er meer ijzerstapeling gezien in patiënten met een langere CAG-herhaling. Ook neemt de mate van ijzerstapeling toe naar mate mensen zieker worden. Tot nu toe heeft nog geen enkele studie de mate van ijzerstapeling, die zichtbaar is op een MRI-scan van de hersenen, vergeleken met het ijzergehalte en andere ontstekingswaardes in het hersenvocht.

Kan de mate van ijzerstapeling het moment bepalen waarop medicijnen gegeven moeten worden?

We hopen natuurlijk allemaal dat er snel medicijnen komen die het ziekteproces van de ziekte van Huntington kunnen afremmen. Zodra deze medicijnen er zijn, is het belangrijk om te weten wanneer we deze aan patiënten met de ziekte van Huntington moeten geven. We willen het liefst starten met de medicatie voordat

hersencellen beschadigd raken. Deze timing kunnen we verbeteren door goede 'biomarkers' te vinden die iets zeggen over de start van de ziekte en de snelheid van achteruitgang. Een biomarker is iets dat we kunnen meten, in bijvoorbeeld het bloed, hersenvocht of met een MRI-scan. Het zegt iets over hoe ons lichaam functioneert. Daarnaast kunnen we met een biomarker ook het effect van het medicijn bepalen.

Onderzoek in het LUMC naar ijzerstapeling als biomarker



Het onderzoeksteam, van links naar rechts: dr. Itamar Ronen, dr. Suzanne de Bot, arts-onderzoeker Nadine van de Zande en Kasper van der Zwaan, MSc.

In het LUMC in Leiden is recent een studie gestart naar ijzerstapeling als mogelijke biomarker. We kijken naar ijzerstapeling in de hersenen met een speciale en sterke MRI-scanner, een 7T-MRI-scanner. Daarnaast bepalen we het ijzergehalte in het hersenvocht door middel van een eenmalige ruggenprik. Ook meten we het ijzergehalte in het bloed. Dit doen we bij mensen mét en mensen >>

zónder de ziekte van Huntington. We onderzoeken zowel gendragers, die al wel symptomen van de ziekte van Huntington hebben, als gendragers, die nog geen symptomen vertonen. Zo kunnen we de mate van ijzerstapeling vergelijken in de verschillende groepen. Daarnaast kijken we of er relaties zijn tussen de ijzerstapeling en de klachten en kenmerken van de ziekte van Huntington.

IJzer zou mogelijk een goede biomarker kunnen zijn, die ons zou kunnen helpen in de toekomst. Om hierachter te komen, is dit onderzoek nodig. Zo hopen we een 'ijzeren greep' te krijgen op de ziekte van Huntington.

Deelname aan het onderzoek: De moeite waard. De ervaringen van een onderzoeksvrijwilliger.

Op Facebook stond een oproep om deel te nemen aan onderzoek naar ijzerstapeling en ontstekingsreacties in de hersenen bij de ziekte van Huntington. Wim den Uijl meldt zich aan en beschrijft zijn ervaring.

"De MRI-scanner is kapot en dat blijft ook nog een paar dagen. We moeten de afspraak uitstellen." Ik denk bij mezelf: "Zeker geen Philips, want die zouden meteen een monteur vanuit Eindhoven sturen."

Op de treinreis naar Leiden is er een sein- en wisselstoring. Nog net op tijd kom ik de wachtkamer binnen, waar Nadine van de Zande, de arts-onderzoeker, op dat moment komt kijken waar ik ben. We beginnen met het doorlopen van het informatiepakket voor gezonde proefpersonen en met het plaatsen van mijn handtekening. Het is goed dat dit zo zorgvuldig gebeurt. In het bijzijn van onderzoeksverpleegkundige Esther Marks worden de gebruikelijke vragen gesteld over bijvoorbeeld mijn relatie met Huntington, gewicht en eventuele operaties. Ook wordt er bloed

afgenomen om te kijken of het wel veilig is dat ik de volgende dag een ruggenprik onderga.

Neurologische testen

Later op de middag volgen de neuropsychologische testen door de psycholoog. Deze lijken veel op de testen die bij Enroll-HD worden gebruikt. Daarvoor ga ik jaarlijks naar Maastricht. De psycholoog, Amy Putman, kan er verder ook weinig aan doen dat de printer de testen in een vreemde volgorde uitprint en dat haar stopwatch kapotgaat. Maar gelukkig heeft tegenwoordig bijna iedereen een telefoon met stopwatch bij zich.

De MRI-scan



Nadine en Esther begeleiden me naar de MRI-scanner. Daar wordt door Chloé bekeken of het veilig is dat er een scan wordt gemaakt. Nee, ik heb nog steeds geen haarextensies. Na me verkleed te hebben in spijkervrije ziekenhuiskleding, zwaait de deur open naar de scanner. **Toch een Philips!**

Ik heb een goede keuze gemaakt uit het Netflix-aanbod voor in de scanner. Een aflevering met mooie, rustige beelden met ondertiteling. Mijn advies: kies een film met ondertiteling, waarbij de muziek niet belangrijk is. Er zijn minuten dat je alleen het MRI-apparaat kan horen. In de ruststand van de MRI-scanner klinkt hij echter als een balenpers, een landbouwmachine die stro of hooi tot een baal perst, een nostalgisch geluid. Tussen de verschillende fases van de MRI-scan door, wordt Netflix even stopgezet voor een kort gesprekje met de vertrouwde stem van Chloé. >>

De ruggenprik en hersenvochtafname

Het is goed en het voelt goed dat ik hier was.



Onderzoeksproject BRAIN

Veranderd bewustzijn en onbegrepen gedrag bij patiënten met de ziekte van Huntington, Alzheimer en het syndroom van Korsakov: de ontbrekende schakel

Met onze hersenen ervaren we de wereld en onszelf. Wanneer hersenen beschadigd zijn, verandert deze ervaring. Dit is het geval bij de ziekte van Huntington, Alzheimer en het syndroom van Korsakov. Patiënten met deze ziektebeelden kunnen bijvoorbeeld niet meer goed inschatten of ze nog veilig auto kunnen rijden of 'goed' werk afleveren. Dit zijn voorbeelden van 'bewustzijnsproblemen'. Hoewel de ziekten aanzienlijk verschillen, zijn bij alle drie bewustzijnsproblemen gemeld. Deze bewustzijnsproblemen zijn niet gemakkelijk te herkennen, maar kunnen wel negatieve gevolgen hebben. Het niet erkennen of herkennen van bewustzijnsproblemen kan leiden tot onbegrip tussen patiënt en naasten, maar ook tot gedragsproblemen zoals somberheid en agressie. Dit kan weer overbelasting van zorgverleners tot gevolg hebben. Daarom willen wij in dit project de relatie onderzoeken tussen bewustzijnsproblemen en gedragsproblemen bij deze drie hersenziekten. Met de opgedane kennis hopen wij de zorg en het welzijn van patiënten en hun naasten te kunnen verbeteren. >>

Aanpak

Het onderzoek is opgedeeld in vier zogeheten werkpakketten. In het eerste pakket gebruiken we gegevens uit eerder onderzoek over de ziekte van Huntington en Korsakov. Dit zal onze kennis over algemene en meer ziekte-specifieke bewustzijnsprofielen vergroten. In het tweede werkpakket houden we interviews met patiënten, hun naasten en zorgprofessionals over de effecten van een veranderd bewustzijn op de relatie en het gedrag. We onderzoeken hoe deze veranderingen het nemen van besluiten beïnvloeden. In het derde pakket gebruiken we interactiespellen en vragenlijsten om te beoordelen hoe de drie hersenaandoeningen besluitvormingsvaardigheid in sociale situaties beïnvloeden en wat de onderlinge verschillen zijn. Ten slotte verspreiden we de opgedane kennis onder patiënten, zorgverleners, familieleden en zorgprofessionals om hun kennis te vergroten en zorg te verbeteren.

Samen met de opleidingssectie GERION, die de beroepsopleiding verzorgt voor artsen en gezondheidszorgpsychologen, zullen we scholingsprogramma's ontwikkelen over bovenstaand onderwerp. GERION maakt deel uit van onze afdeling Ouderengeneeskunde. Het Universitair Netwerk Ouderenzorg (UNO-Amsterdam) en onze implementatie-expert nemen het voortouw bij deze implementatie. Uitleg en voorlichting aan patiënt, familie en verzorgers zou het idee kunnen omdraaien van: "Hij liegt altijd." naar "Aha, dit is een symptoom van de ziekte." Dit bevordert wederzijds begrip. De bevindingen van de verschillende onderdelen van de studie zullen worden gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften. Het project zal resulteren in twee proefschriften van Esther van Dam en Hester Fidler, die zich hieronder voorstellen.

Esther van Dam - de Groot

Ik ben Esther van Dam - de Groot en zit in mijn eerste jaar van de opleiding tot specialist ouderengeneeskunde. Hiervoor heb ik als basisarts gewerkt in het ziekenhuis op onder andere de afdelingen spoedeisende hulp, interne geneeskunde en intensive care. Toen ik in het ziekenhuis werkte, viel mij op dat er relatief weinig aandacht was voor de thuissituatie en het gedrag van de patiënt. Daarnaast was ik benieuwd hoe

het mensen verging na ontslag uit het ziekenhuis. Binnen de ouderengeneeskunde ben ik als arts meer betrokken bij de patiënt en zijn of haar omgeving. Hierdoor kunnen behandelingen samen met de patiënt en diens vertegenwoordigers goed op elkaar afgestemd worden.



Een van mijn eerste patiënten in het verpleeghuis had de ziekte van Huntington. Zij had vooral last van gedragsproblemen, waarbij ze regelmatig haar eigen mogelijkheden overschatte en zich niet goed kon inleven in een ander. Haar dochter had ook de ziekte van Huntington met dezelfde symptomen. Hierdoor verliep hun relatie moeizaam. Het BRAIN onderzoek sprak mij direct aan. Meer kennis over veranderd bewustzijn had kunnen bijdragen aan meer begrip voor het gedrag van mijn patiënt. Dit had weer kunnen leiden tot een betere begeleiding en een toename van kwaliteit van leven.

Hester Fidler

Mijn naam is Hester Fidler, ik ben 30 jaar en kom uit Amsterdam. In het derde jaar van mijn opleiding ouderengeneeskunde bij GERION kwam het BRAIN-onderzoek op mijn pad. Dit onderzoek gaat over de relatie tussen een veranderd bewustzijn en onbegrepen gedrag bij mensen met de ziekte van Alzheimer, Korsakov en Huntington. Ik mag per september 2021 beginnen met mijn promotietraject over dit zeer interessante onderwerp. Tijdens mijn opleiding heb ik van dichtbij meegemaakt hoeveel impact onbegrepen gedrag kan hebben op patiënten en hun omgeving. >>



Ik zie ernaar uit om de specifieke doelgroepen beter te leren kennen, onder andere door het afnemen van interviews en het voeren van gesprekken met patiënten en mantelzorgers in een later stadium van mijn studie. Uiteindelijk hoop ik dat we meer inzicht krijgen in zaken die van invloed kunnen zijn op onbegrepen gedrag zoals de rol van een veranderd bewustzijn. Zo hoop ik bij te dragen aan betere zorg voor mensen in deze drie doelgroepen.

Projectgroep

Dr. Anouk van Loon, Amsterdam UMC
Dr. Ruth Veenhuizen, Atlant, Amsterdam UMC
Dr. Martin Smalbrugge, Amsterdam UMC
Prof. Dr. Cees Hertogh, Amsterdam UMC

atlant



 Lieke Burgers

Ik vertrek naar ...

Lieke Burgers vertrekt naar Nieuw-Zeeland voor promotieonderzoek naar de toepassing van stamceltherapie en CRISPR-technologie voor de ziekte van Huntington

Lieke licht haar bijzondere promotieonderzoek toe

De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor het huntingtine-eiwit. Dit leidt ertoe dat bepaalde neuronen in de hersenen vroegtijdig afsterven. Deze cellen worden in het algemeen niet meer vervangen. De neuronen, die je hebt wanneer je overlijdt, zijn hetzelfde als de neuronen die je had toen je geboren werd.

Het vervangen van neuronen die afsterven door een degeneratieve hersenziekte zoals de ziekte van Huntington, staat bekend onder de naam 'celvervangingstherapie'. Dit is een belangrijk doel binnen het Huntingtononderzoek.

De bron van nieuwe neuronen: stamcellen

Er komt bij deze celvervangingstherapie een aantal grote uitdagingen kijken. Ten eerste, de bron van de nieuwe cellen. Daarvoor zetten onderzoekers stamcellen in. Dit zijn cellen die nog in staat zijn om zich te ontwikkelen tot allerlei verschillende celtypen zoals hersencellen. In het lab kunnen we deze stamcellen laten groeien tot hersencellen. In het begin gebruikten onderzoekers stamcellen uit embryo's in een vroeg stadium van ontwikkeling. Embryonale stamcellen kunnen echter alleen verkregen worden uit afgebroken zwangerschappen of uit niet-gebruikte ingevroren embryo's. Dit leidde tot allerlei ingewikkelde ethische discussies.

Stamcellen uit huidcellen

Sinds het baanbrekend onderzoek in 2006 door de Japanse onderzoekers Yamanaka en Takahashi, is het mogelijk om gespecialiseerde, volwassen cellen zoals huidcellen, terug te programmeren >>

tot 'geïnduceerde' stamcellen (iPS cellen) en vervolgens naar bijvoorbeeld hersencellen. Dit proces wordt 'herprogrammering' genoemd. Dit betekent niet alleen dat een huidbiopt nu volstaat als bron voor nieuwe hersencellen, maar ook dat we de eigen cellen van de Huntingtonpatiënt kunnen gebruiken voor transplantatie in de hersenen. De mogelijkheid om de eigen cellen van de patiënt te gebruiken, zorgt ervoor dat deze niet worden afgestoten door het immuunsysteem na transplantatie.

Nieuwe uitdagingen

Het proces van 'herprogrammering' maakt gebruik van chemische factoren. Deze factoren geven de cellen instructies om bepaalde genen aan of uit te schakelen en zich daardoor te ontwikkelen tot het gewenste celtype. Echter, sommige van deze factoren brengen een risico met zich mee op ongecontroleerde celgroei en willekeurige mutaties die kanker tot gevolg kunnen hebben. Wereldwijd worden er nu variaties op deze methode ontwikkeld.

Mijn onderzoek

Mijn onderzoek zal plaatsvinden in Nieuw-Zeeland aan het Centre for Brain Research aan de University of Auckland*. Het Connor lab aan de University of Auckland heeft een protocol ontwikkeld die de huidcellen direct in voorlopercellen van hersencellen verandert. De tussenstap, waarin iPS-cellen ontwikkeld worden, is daardoor overbodig geworden. Hierdoor wordt dus geen gebruik gemaakt van de mogelijk kankerverwekkende factoren.

De doelstelling van mijn onderzoek is om deze voorloperhersencellen te transplanteren in twee verschillende Huntingtonratmodellen. Ik zal nagaan of de getransplanteerde cellen overleven, zich verder ontwikkelen tot het juiste type hersencellen en enig effect hebben op de symptomen van het ratmodel. Dit laatste betekent dat de getransplanteerde hersencellen ook de juiste verbindingen dienen te leggen in de hersenen.

De laatste uitdaging: de CRISPR-technologie

Hoewel de mutatie in het Huntington-gen alleen problemen veroorzaakt voor de hersencellen, is de mutatie natuurlijk wel aanwezig in alle cellen van het lichaam, dus ook in huidcellen. We willen natuurlijk geen cellen in de hersenen transplanteren die ook de mutatie dragen, maar we willen wel de eigen cellen van de patiënt kunnen gebruiken. Sinds 2012 is het mogelijk om met de CRISPR-technologie met ongekende precisie te knippen en te plakken in het DNA. Het potentieel van deze technologie is groot. Ik ga proberen om met deze techniek de mutatie in het Huntington-gen in de huidcellen te corrigeren voorafgaand aan het herprogrammeren van de huidcellen tot voorloperhersencellen en de transplantatie.

* Promotor Prof Bronwen Connor, copromotoren dr. Amy Chapman en dr. Willeke van Roon-Mom



Hoe kunnen Huntingtonpatiënten zo lang mogelijk thuis blijven wonen?

Veel Huntingtonpatiënten zijn afhankelijk van de zorg van partners of familieleden om thuis te kunnen blijven wonen. Ruth Veenhuizen, specialist ouderengeneeskunde bij Atlant wonen, zorg en welzijn, deed onderzoek naar factoren die van invloed zijn op mantelzorgbelasting.

Mantelzorgbelasting en hersenschade

Een belangrijke vraag is: "Hoe kunnen mensen zo lang mogelijk thuis blijven wonen?" Dat is alleen mogelijk wanneer de partner of mantelzorger het goed aan kan. Welke factoren spelen daarbij mogelijk een rol? Samen met Maaike Schumacher, arts-in-opleiding tot specialist ouderengeneeskunde, onderzocht Ruth Veenhuizen of er een verband is tussen mantelzorgbelasting en verlies van denkvermogen, ook wel cognitief functieverlies genoemd.

Is er een verband tussen cognitief functioneren en mantelzorgbelasting?

Om een mogelijk verband tussen cognitief functioneren en mantelzorgbelasting te kunnen vaststellen, werden dossiers onderzocht van patiënten van de Huntington poli in Grou over het jaar 2018. Deze dossiers bevatten meetgegevens die gebruikt worden om een goed behandelplan voor de patiënt en diens naasten op te kunnen stellen. Het cognitief functioneren wordt gemeten met de Montreal Cognitieve Assessment methode, de MoCa. Als mensen daarop lager dan gemiddeld scoren, dan wijst dit op een mogelijke beschadiging van het denkvermogen. De belasting van de mantelzorger is gemeten met de Modified Caregiver Strain Index, een vragenlijst waarin partners of mantelzorgers kunnen aangeven of ze ergens last van hebben. Het onderzoek liet echter geen duidelijk verband zien tussen een lagere cognitie en een hogere mantelzorgbelasting.

Netwerkanalyse

Maar als er geen verband is tussen cognitief functioneren en mantelzorgbelasting, wat hangt daar dan wel mee samen? Om die reden is besloten om een netwerkanalyse uit te voeren samen met Anouk van Loon, cognitieve neurowetenschapper van het Amsterdam UMC en statisticus Carel Peeters van dezelfde universiteit. Een netwerkanalyse wordt gebruikt om verhoudingen tussen verschillende factoren te onderzoeken.



Psychofarmaca

Uit de netwerkanalyse blijkt dat het geslacht van de patiënt en/of de mantelzorger geen rol speelt bij de belasting. Echter, er lijkt wel een verband te bestaan tussen medicatie, die gegeven wordt bij psychiatrische symptomen van de patiënt, en de belasting die door de mantelzorger ervaren wordt. Psychiatrische klachten van een Huntingtonpatiënt zoals prikkelbaarheid, somberheid of obsessief gedrag, kunnen tot een verhoogde belasting >>

leiden bij de mantelzorger. Het gebruik van psychofarmaca door de Huntingtonpatiënt kan de belasting van de mantelzorger verminderen.

CAG-repeat

Uit de analyse blijkt ook dat er een relatie bestaat tussen mantelzorgbelasting en de lengte van



de CAG-repeat: een verlengde CAG-repeat, die ontstaat door een mutatie van het DNA, leidt

boven een bepaald aantal repeats tot de ziekte van Huntington. Bij Huntingtonpatiënten komen bijna altijd 40 of meer CAG-repeats voor; bij 50 of meer CAG-repeats wordt iemand eerder ziek dan bij een lager aantal. Een langere CAG-repeat-lengte lijkt te leiden tot een hogere mantelzorgbelasting.

Mantelzorgbelasting verlagen

Volgens Ruth Veenhuizen raakt mantelzorgbelasting de kern van de problematiek van de ziekte van Huntington. Het kan ongelooflijk waardevol zijn om meer te weten te komen over factoren die mantelzorgbelasting beïnvloeden. Wanneer dat bekend is, kunnen partners en familieleden getraind worden om mantelzorgbelasting zo laag mogelijk te houden. Dit kan het omgaan met de zieke/ziekte voor de mantelzorger dragelijker maken waardoor mensen met de ziekte van Huntington mogelijk langer thuis kunnen blijven wonen.

 Projectgroep Advanced HD onderzoek

Hoe denken Huntingtonpatiënten over hun toekomst?

Het functioneren, de kwaliteit van leven en de zorg in de laatste levensfase van Huntingtonpatiënten

Huntingtonpatiënten gaan in de loop van hun ziekte cognitief achteruit. Ook wordt communiceren steeds moeilijker. Bij vrijwel alle patiënten komt er een moment dat ze zelf niet meer in staat zijn om mee te beslissen over hun behandeling. Daarom wordt aanbevolen om vroeg te beginnen met gesprekken over toekomstige zorg. Welke behandelingen zijn nog wel de moeite waard en welke niet meer? En welke persoon ziet de patiënt als zijn of haar vertegenwoordiger? Het is niet bekend hoe Huntingtonpatiënten in dit opzicht over hun toekomst denken en of zij

daarover met hun arts of naasten praten. Om hier meer inzicht in te krijgen, hebben we een aantal Huntingtonpatiënten geïnterviewd.

Wie hebben wij geïnterviewd?

We hebben 12 patiënten geïnterviewd. De deelnemers woonden thuis, maar bezochten wel de polikliniek of dagbehandeling van een verpleeghuis. In deze interviews vroegen we bijvoorbeeld:

- Denkt u wel eens na over later?
- Praat u wel eens met uw vrouw of met de huisarts over de toekomst?
- Heeft u een wilsverklaring?
- Waar hoopt u op in de toekomst? >>



Om zoveel mogelijk verschillende ervaringen te horen, hebben we bij de selectie van de patiënten rekening gehouden met sekse, leeftijd, ziekte duur en wel/niet samenwonend.

8 vrouwen 4 mannen 	27-80 jaar oud 
2 mnd. - 15 jaar diagnose HD 	8 samenwonend 4 alleenstaand 

Welke strategieën gebruiken Huntington-patiënten om met hun toekomst om te gaan?

Alle 12 deelnemers zijn zich bewust van hun slechte prognose. Zij hebben in grote lijnen drie verschillende strategieën om met dat toekomstbeeld om te gaan:

Strategie 1. De toekomst is een periode waarop je je moet voorbereiden

Deze deelnemers zien hun toekomst onder ogen en bereiden zich daarop voor. Zij doen dat vooral door het opstellen van een euthanasieverklaring. Zij hopen zo het eindstadium van de ziekte niet te hoeven meemaken. Dit eindstadium bestaat voor sommigen uit een beschrijving van wat het leven nog wel en niet meer de moeite waard maakt; voor anderen is het een emotioneel schrikbeeld

van "Dat nooit". Soms is het beeld gerelateerd aan ervaringen in de familie.

Over ongeveer 5 jaar laat ik euthanasie plegen. Je kan 15 jaar ermee leven. Maar dan takel je zo af, dat wil ik niet. Dat heb ik al teveel gezien in onze familie.

Maar bij mij is het ook tot zo ver en niet verder. Want ik laat dan euthanasie plegen. Ik wil niet dat ik een kasplantje word ofzo.

Dement worden. En die blik, weet je zo'n bepaalde blik in de ogen. Als het dat is dan stop ik ermee. Heb ik ook allemaal al geregeld.

Strategie 2. De toekomst is een periode waarover je liever niet wilt nadenken

Bij deze strategie steken de deelnemers hun kop in het zand. Zij willen zo min mogelijk over hun toekomst nadenken, daar worden ze alleen maar somber of verdrietig van; zij richten zich liever op positieve dingen in het heden. (*I* staat voor interviewer; *P* staat voor patiënt)

I: Het einde van het leven, denk je daar ook wel eens over na?

P: Nee, dat wil ik eigenlijk niet. Ja, als ik daar teveel over na ga denken, word je helemaal gek, toch?

Over de toekomst, ik leef nu per dag gewoon. Want ik weet in mijn achterhoofd, het kan elke dag openbaren en dat het verder gaat. Als een sneltrein. Dat weet ik.

Strategie 3. De toekomst is een periode waar je je (nog) geen zorgen over hoeft te maken

Bij deze derde strategie is er enige ruimte voor een meer positieve kijk op de toekomst. Deelnemers hebben er bijvoorbeeld vertrouwen in dat naasten of zorgverleners hen in de toekomst wel zullen helpen. Daarnaast hopen sommige deelnemers op een langzame of milde progressie van de ziekte. Waar sommige deelnemers het juist zo moeilijk vinden om met onzekerheid over het beloop om >>

te gaan, grijpen deze deelnemers die onzekerheid aan om er vooralsnog het beste van te hopen.

I: U merkte al dat u wat achteruit bent gegaan met die bewegingen en met het slikken. En denkt u er wel eens over na, als het erger zou worden?

P: Nee, eigenlijk niet. Want bij de poli, daar hebben ze ook alle hulp achter de hand zeg maar als het al nodig is. Volgens mij duurt het nog wel even. Als er wat is dan hoef je maar te bellen zeg maar, de poli is vlakbij.

Als ik zover ben, misschien ben ik wel gelukkig, dat weet je toch niet? Je kan toch niet in de toekomst kijken? Ik weet niet wat ik volgende week heb, en ik weet helemaal niet wat ik over 10 jaar heb. Kijk, want ik weet dat mijn broer, weet je met die Alzheimer, nou die was zielsgelukkig. Stel je voor dat dat toch zo is, nou je vergeet langzaam wat, weet je, nou ja, oké, dan leef je misschien je eigen leven dus waarom moet je dood?

Concluderend: Hoe zien Huntingtonpatiënten hun toekomst?

Huntingtonpatiënten willen hun toekomstbeeld op afstand houden ook al doet strategie 1 misschien anders vermoeden. Bij het opstellen van een euthanasieverklaring zijn patiënten

weliswaar genoodzaakt om hun sombere toekomst onder ogen te zien, maar dat is een eenmalige gebeurtenis. Daarna wordt de toekomst ook voor hen een periode waarover ze liever niet willen nadenken of zich geen zorgen over willen maken.

Huntingtonpatiënten lijken maar beperkt open te staan voor gesprekken over de toekomst en toekomstige zorg. Gesprekken over het dagelijks leven en hoe zij daarin het hoofd boven water kunnen houden, kunnen aanknopingspunten bieden voor dergelijke gesprekken.

Voor meer informatie:

Marina Ekkel, uitvoerend onderzoeker m.ekkel@amsterdamumc.nl; 06-22524152

Projectgroep Advanced HD onderzoek bestaat uit Marina Ekkel, Marja Depla, Els Verschuur, Ruth Veenhuizen, Bregje Onwuteaka-Philipsen en Cees Hertogh.



 Lucienne van der meer, GZ-psycholoog

De Houd-me-Vast training helpt stellen zich voor te bereiden op een toekomst met Huntington

Eind 2019 ontving Lucienne van der Meer, GZ-psycholoog en hoofdonderzoeker aan het LUMC, de Huntington Stimulation Grant. Hiermee kon ze onderzoek doen naar een psychologisch programma voor (echt)paren die in de toekomst met de ziekte van Huntington te maken zullen krijgen. Het onderzoek is inmiddels uitgevoerd, met mooie resultaten, die er hopelijk toe kunnen leiden dat dit programma, de Houd-me-Vast training, beschikbaar komt voor mensen die

daar behoefte aan hebben. Hieronder volgt het verslag van Lucienne:

Achtergrond van het onderzoek

Sinds 2004 werk ik als psycholoog op de afdeling Klinische Genetica van het LUMC, waar ik vaak gesprekken voer met mensen die kiezen voor een voorspellende DNA-test. Het werd me al snel duidelijk wat een grote impact het kon hebben wanneer je bent opgegroeid met een vader of >>

moeder die Huntington heeft. Ik werd nieuwsgierig naar de psychologische gevolgen en besloot dit te gaan onderzoeken. Met collega's zocht ik naar een mogelijk verband tussen opgroeien met een ouder met de ziekte van Huntington en de manier waarop je als volwassene omgaat met relaties. En of die zogenaamde hechtingsstijl bepalend is voor hoe je met emoties omgaat. In 2015 sloot ik dat onderzoek af met de conclusie dat er bij mensen, die zijn opgegroeid in een Huntingtongezin, vaker sprake is van een onveilige hechtingsstijl. Dat houdt in dat je meer onzeker bent in relaties en minder vertrouwen hebt in de steun van je partner. Ook bleken er vaker emotionele en psychische problemen voor te komen. We vonden een relatie tussen deze uitkomsten en negatieve jeugdervaringen: vooral het opgroeien met een ouder met psychiatrische problemen bleek een ongunstige factor.

Plannen en voorbereiding

Na het eerdere onderzoek vroeg ik me steeds vaker af wat we zouden kunnen doen voor gezinnen die te maken hebben met de ziekte van Huntington. Zou het een idee kunnen zijn om al vóór de eerste ziekteverschijnselen te werken aan een zo goed mogelijke partnerrelatie, als investering in het toekomstige leven met de ziekte van Huntington? Zou dat misschien ook kunnen bijdragen aan een veilig en gezond gezinsleven waarin kinderen zich optimaal kunnen ontwikkelen?

Christine Brouwer, een collega-psycholoog, wees me op de Houd-me-Vast training, die geschikt zou kunnen zijn voor dit doel en deze doelgroep. Samen schreven we een onderzoeksvoorstel dat gehonoreerd werd door de Vereniging van Huntington.

Tijdens de voorbereidende fase werkten we aan de officiële goedkeuring door het LUMC en werd de uitvoering in de steigers gezet. Door de eerste lockdown liepen we vertraging op. Christine stopte helaas als mede-onderzoeker met het project. Dankzij de hulp van twee studenten, Ashyla Donné en Tara Petzke, konden we na de zomer van start!

Onderzoek naar de Houd-me-Vast training

De Houd-me-Vast training is bedoeld om de emotionele betrokkenheid tussen partners te vergroten. In een aantal groepsbijeenkomsten krijg je als partner informatie over het belang van hechting en betrokkenheid. Je bekijkt videofragmenten over relaties en doet gespreksoefeningen met je partner. Eerst ga je na welke onplezierige patronen er soms in je relatie zijn en hoe je die kunt veranderen. Daarna leer je met elkaar te praten over wat je van elkaar nodig hebt, vooral in moeilijke situaties, nu en in de toekomst. >>



Centraal staat de vraag: "Ben jij er voor mij als het nodig is?"

De Houd-me-Vast-training bestaat al vele jaren en heeft zijn nut bewezen in het verbeteren van relaties. De laatste jaren worden speciale versies van het programma gemaakt voor medische groepen, bijvoorbeeld mensen met kanker of een hartziekte. Voor ons onderzoek hebben we het programma gemaakt voor stellen die weten dat de ziekte van Huntington in de toekomst hun leven gaat beïnvloeden.

De deelnemers aan het onderzoek

Vijftien stellen waren bereid om mee te doen. Van deze stellen was een van beiden drager van de erfelijke aanleg voor Huntington, maar waren er nog geen ziekteverschijnselen. Bij de start van het onderzoek kregen alle 30 deelnemers vragenlijsten toegestuurd. Daarmee konden we meten hoe tevreden zij waren over de relatie en hoe het stond met de psychische gesteldheid. Daarnaast hebben we de hechtingsstijl gemeten en de veerkracht (het vermogen om met moeilijkheden om te gaan). Gedurende 19 weken kregen de deelnemers elke week dezelfde vragenlijst toegestuurd.

De deelnemers waren ingedeeld in drie groepen. Iedere groep woonde vier avonden de training bij en deed daar actief aan mee. Ze bespraken daarin vooral samen met hun partner allerlei thema's. In een speciale sessie hebben we apart met alle gendragers en daarna apart met alle partners gesproken over wat er lastig aan kan zijn dat je weet dat de ziekte je leven en relatie gaat beïnvloeden.

Een paar weken na afronding van de derde groep hebben we de eindmetingen gedaan.

Resultaten van het onderzoek

Uit de resultaten kwam naar voren dat de Houd-me-Vast training het verwachte en gewenste effect heeft: na het volgen van de training waren de deelnemers meer tevreden over hun relatie en voelden ze zich psychisch beter. Echter, we hebben niet kunnen vaststellen dat de veerkracht toeneemt; mogelijk was daartoe de

onderzoekperiode te kort en de groep te klein. Ook bleek dat de training zinvol kan zijn voor zowel mensen, die vertrouwen hebben in de steun van hun partner, als voor mensen, die daar soms onzeker over zijn.

De deelnemers waren over het algemeen erg te spreken over het programma. Ze vonden het waardevol om te leren praten over het vooruitzicht van de ziekte van Huntington en over wat ze van elkaar nodig hadden om daarmee om te gaan. Sommige deelnemers namen zich voor regelmatig tijd te maken om hier met elkaar over verder te praten. Deelnemers hadden het idee dat het vooral in deze fase, voor de start van de ziekte, goed was om zo met elkaar te investeren in de toekomst. Door het contact met andere deelnemers voelden ze zich minder alleen met hun situatie.

Hoe gaat het verder?

Nu we door dit onderzoek weten dat de Houd-me-Vast training als zinvol wordt ervaren, kunnen we nadenken over hoe we dit programma kunnen inzetten voor mensen die te maken hebben met Huntington. Daarover ben ik in gesprek met de Vereniging van Huntington en met vakgenoten in Nederland. Als de Huntingtonversie van de Houd-me-Vast training gebruikt kan worden om stellen te helpen zich samen sterker te voelen in aanloop naar de tijd dat de ziekte begint, dan zou dat voor hen prettig zijn. Dit zou mogelijk ook een gunstig effect kunnen hebben op het gezinsleven en de gezonde ontwikkeling van kinderen.

Veel dank aan de Vereniging van Huntington voor het financieel mogelijk maken van dit onderzoek. Daarnaast dank ik mijn studenten Tara Petzke (inmiddels bezig met een Europees promotietraject in Duitsland) en Ashyla Donné (nu werkzaam als psycholoog binnen de neuropsychologie) en LUMC-collega's Emilia Bijlsma (klinisch geneticus) en Mar Rodriguez-Gironde (medisch statisticus). Maar bovenal dank ik alle deelnemers aan het onderzoek voor hun inzet en het prettige persoonlijke contact tijdens de bijzondere avonden, die we deelden!

Verrassende bevindingen in het onderzoek naar klontering van het gemuteerde huntingtine-eiwit

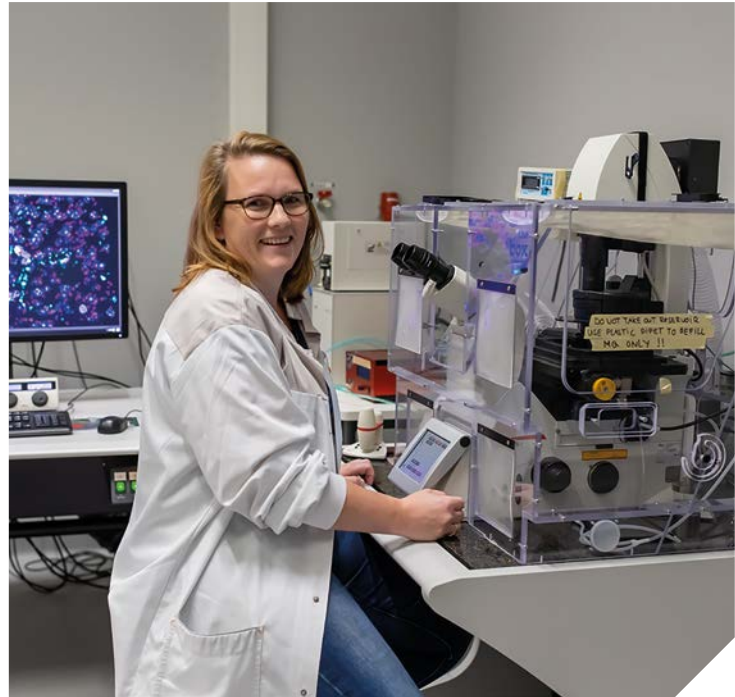
In 2019 werd het onderzoek van dr. Willianne Vonk, werkzaam als onderzoeksleider aan het Prinses Maxima Centrum in Utrecht, uitgeselecteerd voor financiering door het Campagne Team Huntington en de Vereniging van Huntington. In deze tussentijdse rapportage beschrijft Willianne haar verrassende bevindingen.

Waar gaat dit onderzoeksproject over?

Door een mutatie in het huntingtine-gen wordt er in patiënten met de ziekte van Huntington een foutief eiwit geproduceerd. Dit eiwit functioneert niet normaal en vormt gevaarlijke klontering in de hersenen. Hierdoor raken belangrijke processen in de cel verstoord en kunnen zenuwcellen uiteindelijk zo beschadigd raken dat ze afsterven. Ondanks dat er een duidelijke verband is vastgesteld tussen abnormale klontering van deze foutieve eiwitten en het verlies van zenuwcellen bij de ziekte van Huntington, begrijpen we nog steeds niet precies hoe deze klontering de cellen beschadigen en hoe we deze klontering kunnen verminderen of tegengaan. Dit proberen we in dit onderzoeksproject te achterhalen.

De inzet van chaperonne-eiwitten

Het is bekend dat bepaalde type eiwitten, de zogeheten *moleculaire chaperonnes*, afwijkende of slecht functionerende eiwitten kunnen herkennen. Deze chaperonnes kunnen helpen bij het herstellen van de functies van deze afwijkende eiwitten. Ook kunnen zij opdracht geven aan afbraakmachines in de cel om deze eiwitten op te ruimen. Wij richten ons in dit onderzoek op de zogeheten TRiC/CCT-chaperonnes, die heel efficiënt de samenklontering van het foutieve huntingtine-eiwit (mHTT-eiwit) tegengaan en de zenuwsterfte in cel- en diermodellen van de ziekte van Huntington verminderen.



Op welke type klontering grijpt de TRiC/CCT-chaperonne aan?

Om uit te zoeken welke samenstelling van samenklonterende mHTT-eiwitten door TRiC/CCT herkend wordt, gebruiken we geavanceerde microscopie technieken. Daarmee kunnen we de samenklontering van mHTT-eiwitten in gekweekte zenuwcellen stap voor stap bestuderen. We hebben de eerste indicatie dat TRiC/CCT niet alleen de grote aggregaten aangrijpt, maar ook de kleinere en mogelijk meest schadelijke ophopingen van het mHTT-eiwit. Ook proberen we meer inzicht te verkrijgen in wat de gevolgen zijn voor het mHTT-eiwit als deze herkend wordt door de TRiC/CCT-chaperonne: wordt de afbraak bevorderd en/of het samenklonteringsproces van het mHTT-eiwit geremd? >>

Wat zijn onze recente bevindingen?

Ons onderzoek geeft aan dat de TRiC/CCT-chaperonne van essentieel belang is om het ontstaan van schadelijke mHTT-aggregaten tegen te gaan of te vertragen. Ons onderzoek toont aan dat de hoeveelheid van TRiC/CCT-chaperonnes niet alleen sterk vermindert tijdens de normale veroudering van ons brein, maar ook in de hersenen van Huntingtonpatiënten. Dit zou de eiwitklontering en de daaraan gekoppelde zenuwsterfte in het brein van Huntingtonpatiënten kunnen verklaren.

Hoe gaan we verder?

We streven ernaar om binnen ons onderzoeksproject nieuwe stoffen te identificeren die in staat zijn om de hoeveelheid en functionaliteit van het TRiC/CCT-eiwit te stabiliseren of zelfs te verhogen. Dit kan bijdragen aan het afremmen van het ziekteproces. In een volgende onderzoeksfase testen we de potentie van verschillende bestaande medicijnen.

Willianne Vonk

 Hans Gommans

Impressies van het 2nd Dutch Huntington's Disease Symposium

Op 5 november 2021 vond het 2nd Dutch Huntington's Disease Symposium plaats, een online bijeenkomst met voornamelijk bijdragen van onderzoekers die in Nederland onderzoek doen naar de ziekte van Huntington. Het onderzoek kan zowel heel basaal zijn en gericht op het zoeken naar de oorzaak van de ziekte, of kan zich bezighouden met de verbetering van zorg voor de Huntingtonpatiënt.

Opening met CureQ

Prof. dr. Eric Reits opende het symposium met een toelichting op het recent ingediende onderzoeksvoorstel CureQ waarin de focus ligt op 4 onderzoeksvragen: 1. Wanneer is het meest optimale moment om behandeling te starten? 2. Wie heeft profijt bij deze behandelingen? 3. Kunnen er minder invasieve behandelingen ontwikkeld worden? En ten slotte 4. Kunnen we gendragers ondersteunen bij persoonlijke beslissingen in het dagelijks leven en bij behandelopties?

Aan dit onderzoeksvoorstel hebben vele onderzoeksgroepen en ook twee patiëntenorganisaties (Huntington en Ataxie) een bijdrage geleverd. In



de lente van 2022 wordt een antwoord verwacht van subsidieverstrekker NWO, de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.

Korte presentaties

De inhoud van het symposium bestond veelal uit korte presentaties en richtte zich op lopende onderzoeksvragen. Kasper van der Zwaan (PhD, LUMC) zocht bijvoorbeeld naar antwoord op de vraag: "Hebben mensen met Huntington meer kans op een burnout?" De resultaten gaven aan >>

dat burnout bij Huntingtonpatiënten niet vaker voorkomt dan in de rest van (werkend) Nederland. Prof. dr. David Linden (MUMC) presenteerde kort zijn onderzoek naar het mogelijke gebruik van MRI-data als biomarker. De resultaten geven aan dat de relatie met klinische uitkomstmaten vaak nog verbeterd kan worden.

De training Huntington-Partner-In-Balans (HPIB)



Klinische neuropsycholoog Annelien Duits (MUMC+) beschreef haar, in ontwikkeling zijnde, online training Huntington-Partner-In-Balans (HPIB), bedoeld voor mantelzorgers van Huntingtonpatiënten:

Partner-in-Balans is een online, zelf-management programma gericht op het aanleren van vaardigheden om de controle terug te nemen in een moeilijke of onzekere situatie en om overbelasting te voorkomen. Het programma combineert persoonlijke begeleiding door een coach met het volgen van thematische modules in een online omgeving. De modules gaan bijvoorbeeld over 'acceptatie', 'communicatie', 'zorgen rondom erfelijkheid', 'het combineren van werk en zorg' of 'gevolgen voor het gezin'. Iedere module bestaat uit een video, tekstuele toelichting, tips van lotgenoten en zelfreflectie opdrachten, waarbij iemand afsluit met een concreet stappenplan om een gewenste situatie te behalen. De deelnemer kan in eigen tempo het programma doorlopen, online begeleid door de persoonlijke coach. Coaches zijn hiervoor getrainde zorgprofessionals, bijvoorbeeld een

casemanager, maatschappelijk werkende of psycholoog. De ontwikkeling van Huntington-Partner-in-Balans (HPIB) vindt in nauwe samenwerking plaats met zorgprofessionals en naasten om de inhoud zo goed mogelijk te laten aansluiten bij de behoeften van deze doelgroep. Voor meer informatie, mail naar: huntington-np@maastrichtuniversity.nl

Annelien Duits heeft inmiddels een implementatieplan ontwikkeld om vanuit de bestaande PIB training een versie te ontwikkelen voor de mantelzorger van de Huntingtonpatiënt.

Keynote speaker prof. dr. Peg Nopoulos

De 'Keynote-speaker' is altijd de belangrijkste spreker van de dag. De lezing was van te voren opgenomen omdat de spreker, prof. dr. Peg Nopoulos, in Iowa, Amerika, woont en werkt.

De lezing was heel opmerkelijk: Peg Nopoulos stelde dat er sterke aanwijzingen zijn dat er een positieve correlatie bestaat tussen intelligentie en het aantal CAG-repeats. Met andere woorden: hoe meer CAG-repeats iemand heeft, des te hoger zijn of haar IQ. Zij ziet een toename in het aantal CAG-repeats als een instructie om grotere hersenen op te bouwen. Dit zou dan in het begin van het leven goed werken maar op een gegeven moment, bij een te hoog aantal repeats, omslaan in een ziekte. Om dat aan te tonen, heeft zij bij een grote groep mensen, die het gen voor de ziekte van Huntington bij zich dragen, vóórdat ze ziek werden, een aantal intelligentietests afgenomen. Dit deed zij ook bij mensen die geen verlengd gen hebben. Ze wist van de deelnemers hoeveel repeats ze hadden. Heel opmerkelijk was dat de deelnemers met de meeste repeats de beste testen scoorden. Dat veranderde volledig toen deze mensen wél symptomen begonnen te krijgen; de achteruitgang was dan ook het grootste bij de mensen met de meeste repeats.

De conclusies waren 1. dat het huntingtine-gen de ontwikkeling van een superieur werkend brein aanstuurt: een toenemend aantal CAG-repeats resulteert in superieur werkende hersenen, 2. dat variatie in de werking van de hersenen bepaald wordt door de lengte van de CAG-repeat, 3. dat de hoogste repeat na verloop van tijd resulteert in de sterkste ziekteprogressie. >>

Veel aanwezigen twijfelden of dit wel kon kloppen. Het zou sensationeel zijn. Hopelijk horen we er meer van!

Uitreiking prijzen voor de beste abstracts

Bestuurslid Rob Haselberg van de Vereniging van Huntington reikte twee prijzen uit: één voor het beste abstract op basaal onderzoeksterrein en één op zorggebied. De prijs voor basaal wetenschappelijk onderzoek ging naar Greeshama Jain (UMCG) die het remmend effect van kleine moleculen op de vorming van klonters in hersencellen onderzocht. De prijs op zorggebied ging naar Stephanie Feleus (LUMC) voor haar uitgebreide literatuurstudie naar de werkzaamheid en bijwerkingen van Tiapridal bij de behandeling van chorea bij de ziekte van Huntington. Tiapridal

is recent uit de markt is genomen. Dit onderzoek toont echter aan dat Tiapridal een prima medicijn is. Het is jammer dat een goed medicijn, om onduidelijke belangen van een farmaceutisch bedrijf, niet meer te krijgen is.

Uitreiking Huntington Stimulation Grant 2021

De dag werd afgesloten met de uitreiking van de Huntington Stimulation Grant 2021 aan dr. Eleni Mina. Zie hiervoor elders in dit wetenschappelijke katern.

Hopelijk kan deze bijeenkomst volgend jaar weer 'in het echt' plaatsvinden. We danken de organisatoren: Mayke Oosterloo, Willeke van Roon-Mom, Harm Kampinga en Eric Reits voor hun tijd en moeite.

 Hans Gommans

Dr. Eleni Mina, winnaar van de Huntington Stimulation Grant 2021

Tijdens het recente Dutch Huntington's Disease Symposium (zie voorgaande artikel) ontving dr. Eleni Mina de Huntington Stimulation Grant 2021. Deze Grant, dit jaar een bedrag van € 50.000, wordt ieder jaar door de Vereniging van Huntington uitgereikt om innovatief onderzoek naar de ziekte van Huntington te bevorderen.



De bedoeling is om in de loop van de jaren een breed onderzoeksgebied te bestrijken. In 2020 ging deze prijs bijvoorbeeld naar een gezamenlijk onderzoek tussen de Vereniging van Huntington en

de Ataxie Vereniging Nederland. Het onderzoek van Sabine Schipper-Krom heeft als uiteindelijk doel om een pil te ontwikkelen die de hoeveelheid van het foute eiwit verlaagt door stimulatie van de aanwezige eiwitafbraakmechanismen. In 2019 werd de prijs toegekend aan GZ-psycholoog Lucienne van der Meer om een training te ontwikkelen om stellen voor te breiden op een toekomst met Huntington (zie elders in dit katern).

Het winnende onderzoek van Eleni Mina

Dit jaar richt het winnende onderzoek zich op een compleet ander onderdeel van het onderzoeksterrein. Het gaat hier om basaal wetenschappelijk onderzoek op het terrein van de bioinformatica, *machine learning* of afgekort *ML* genoemd. Dit is het toepassen van wiskundige formules op biologische processen. Dit gebeurt bijvoorbeeld al bijna 20 jaar bij de prognose en diagnose van kanker. Je kunt een algoritme inzetten om iets te zeggen over de ernst van een >>

tumor. Daarvoor zijn gegevens nodig zoals het soort tumor en gegevens over de patiënt zoals leeftijd en aanwezigheid van bepaalde stoffen in zijn of haar bloed. Via het algoritme kan dan bijvoorbeeld de kans berekend worden dat de tumor op behandeling reageert. Als je over heel veel gegevens beschikt en je wilt weten hoe die elkaar beïnvloeden, dan gebruik je *machine learning* technieken om via een computer alles uit te rekenen. De computer leert van zijn eigen berekeningen en past die aan om tot een resultaat te komen dat de werkelijkheid zo dicht mogelijk benadert. Daar komt de naam *machine learning* vandaan.

Bij Eleni gaat het vooral om de cijfers

Eleni houdt zich bezig met cijfers en niet zozeer met patiënten. Ze is opgeleid tot computerdeskundige en maakt deel uit van de zogeheten Biosemantics Group van de afdeling Humane Genetica aan het LUMC. Deze afdeling maakt weer deel uit van een groot consortium dat zich richt op zeldzame ziektes, het European Joint Programme on Rare Diseases (EJP-RD).



De vele data van Enroll-HD

Bij de ziekte van Huntington kunnen inmiddels van een patiënt veel gegevens verzameld worden. Zo zijn er heel veel gegevens opgenomen in het Enroll-HD register en kan daarbinnen naar patronen gezocht worden. Om een voorbeeld te geven: Eleni stuurde mij een artikel toe over haar eerdere werk waarin gezocht werd naar overeenkomsten tussen bloed- en hersenweefsel van Huntingtonpatiënten. Bloed is gemakkelijker te onderzoeken dan hersenweefsel. Het zou dus erg mooi zijn als

je al in een vroeg stadium van de ziekte aan veranderingen in het bloed zou kunnen zien dat er ook met de hersenen iets mis aan het gaan is. De verandering in het bloed is dan een *signaal*, in het Engels een 'biomarker' genoemd. Dit oudere werk van Eleni werd overigens betaald door de HDSA, de Amerikaanse patiëntenvereniging.

Voorspellen van het begin van de ziekte van Huntington

Het huidige werk van Eleni richt zich op de analyse van data uit het Enroll-HD register. Zij maakt daarbij gebruik van machine-learning. Haar onderzoek zou kunnen leiden tot een betere voorspelbaarheid van het begin van de ziekte. Vroeg weten of je de ziekte hebt, is van belang om allerlei beslissingen te kunnen nemen. Ook is het belangrijk om te weten wanneer je met een behandeling zou moeten beginnen op het moment dat zo'n behandeling er is. Onderzoeken naar het effect van een mogelijk medicijn kunnen dan ook zinvol zijn.

Over Eleni zelf

Eleni is computerdeskundige van haar vak. Ze is op haar 24^e weggegaan uit Griekenland. Ze hoopte in Nederland meer gebruik te kunnen maken van technologische voorzieningen. Ze werkt nu 10 jaar aan het LUMC, in een team dat onder leiding staat van Marco Roos. Ze werkt veel samen met Willeke van Roon-Mom en Susanne de Bot, u waarschijnlijk wel bekend.

Het was een prettig gesprek. Ik heb aan Eleni gevraagd of ze vaak mensen tegenkomt die begrijpen wat zij precies doet. Het antwoord was nee, maar ze stuurt graag artikelen naar ons toe over haar vak en wil alles nog wel een tweede keer uitleggen als dat nodig zou zijn. Het was ook duidelijk dat ze erg blij was met de prijs. Natuurlijk gaan we in de toekomst nog van haar horen. We blijven benieuwd.

Ten slotte

De prijs wordt aan haar uitgereikt vanwege de heldere manier waarop zij haar onderzoeksopzet heeft beschreven, omdat er vanuit Enroll-HD veel bij HD betrokken mensen aan dit onderzoek zullen bijdragen, en omdat haar onderzoek ongetwijfeld tot interessante resultaten zal leiden.

De hoogtepunten uit het Europees Huntingtoncongres, EHDN 2021

Blijf geloven! Keep the Faith!

Deze woorden zijn afkomstig van Scott Schobel, de onderzoeksleider van de firma Roche, en zijn deels kenmerkend voor de stemming op het recente online symposium van het Europese Netwerk voor de ziekte van Huntington, het EHDN. Het programma bevatte, naast het thema medicijnen, een onderdeel fundamenteel wetenschappelijk onderzoek en het thema zorg. Vanuit Nederland waren er zeker meer dan 50 deelnemers online aanwezig, ongeveer de helft uit de wetenschap en de andere helft uit de zorg.

Onderzoek naar mogelijke medicijnen

In dit voorjaar werd duidelijk dat een tweetal veelbelovende onderzoeken naar een mogelijk medicijn voor de ziekte van Huntington geen resultaat op zouden leveren. Dat was een hele schok, maar er waren toch ook weer aanknopingspunten om te geloven in een positieve ontwikkeling. Er is nog heel veel onderzoek gaande, niet allemaal direct gericht op het vinden van een medicijn, maar kan, op een wat langere termijn, wel perspectieven bieden.



Roche

Dit bedrijf gaat de komende tijd uitzoeken wat er mis is gegaan in de huntingtineverlagende fase III studie van tominersen. Vragen die hier spelen, zijn onder meer: "Is het stadium van de ziekte, waarin je begint met toedienen, belangrijk? Wat is de beste dosering? Is het uitgangspunt dat je het huntingtine-eiwit moet verlagen juist, of spelen er nog andere dingen? Worden de stoffen, die worden ingebracht in de hersenen, wel voldoende verdragen?"

Roche denkt volgend voorjaar een antwoord te kunnen geven op deze vragen. De deelnemers aan het onderzoek zijn, ondanks dat ze geen stoffen meer toegediend krijgen, toch voor 85% mee blijven doen aan het onderzoek. Hierdoor kan beter onderzocht worden wat er aan de hand is.

Wave

Ook het onderzoek van de firma Wave kende tegenslag. Ze hebben, zonder enig succes, twee stoffen toegediend om het huntingtine-eiwit in de hersenen te verlagen. Ze gaan nu door met een derde stof met een andere chemische structuur en op een technisch betere manier. Ze starten volgend voorjaar met een fase I onderzoek.

uniQure

Goed nieuws van uniQure: hun onderzoek gaat gewoon door. Tot nog toe hebben de deelnemers aan het onderzoek geen ongunstige gevolgen ondervonden van het toedienen van het stofje via een hersenoperatie. Het is een ingewikkeld onderzoek en het tempo, waarin het onderzoek verloopt, is vrij langzaam. Men verwacht in 2026 het onderzoek af te kunnen ronden en de resultaten bekend te kunnen maken. >>

Novartis

Ook goed nieuws van de kant van Novartis. Dit grote farmabedrijf ontwikkelde een medicijn genaamd branaplam voor de behandeling van SMA type I bij kinderen (spinal muscular atrophy type I). Eind 2020 maakte Novartis bekend dat dit medicijn het huntingtine-eiwit in de hersenen verlaagt. In het voorjaar van 2022 start Novartis met een onderzoek bij Huntingtonpatiënten.

PTC Therapeutics

Dit bedrijf is al enkele jaren op zoek naar een middel tegen de ziekte van Huntington dat via een pil of capsule kan worden ingenomen. Ze geven aan dat zij nu iets hebben gevonden dat misschien werkt. Ze willen volgend jaar starten met een fase I onderzoek om te kijken of het middel veilig is wanneer je het aan gezonde vrijwilligers toedient.

Triplet Therapeutics

Dit bedrijf richt zich niet zozeer op het verlagen van het huntingtine-eiwit, maar op somatische instabiliteit. Somatische instabiliteit houdt in

ongewenste toename van CAG-repeats tegengaat. Ook Triplet wil volgend jaar starten met een fase I onderzoek bij mensen.

Behalve dat er door diverse bedrijven geprobeerd wordt om iets aan de oorzaken van de ziekte te doen, zijn er ook bedrijven die proberen verbetering te brengen in de symptomen van de ziekte.

Prilenia Therapeutics

Michael Hayden, een grootheid op het gebied van Huntington, presenteerde het middel pridopidine dat vooral het algehele niveau van functioneren zou verbeteren. Met dit middel is een fase III onderzoek gestart waarbij ook het MUMC+ en het LUMC zijn betrokken.

SOM Biotech

Dit bedrijf doet onderzoek naar medicijnen die al toegediend worden bij andere ziekten, maar mogelijk ook geschikt zijn bij andere ziekten. Zij onderzochten het effect van bevantolol, een middel tegen hoge bloeddruk, bij



dat er in het lichaam door de cel zelf wordt geprobeerd om een hoog aantal CAG-repeats te verwijderen. Echter, het proces dat tot doel heeft om ongewenste veranderingen in het DNA te repareren, lijkt soms de fout in te gaan. Er worden dan juist extra veel, hele lange repeats aangemaakt en met name in de hersenen. Triplet denkt nu een middel gevonden te hebben dat deze



Huntingtonpatiënten en denken een verbetering van de motoriek te zien.

Salpêtriere-ziekenhuis en het LUMC

Last but not least werd er een Frans-Nederlands onderzoek gepresenteerd naar de effecten van triheptanoïene-oïe. Dit vet lijkt het energieniveau van mensen met de ziekte van Huntington te >>

verbeteren. Het fase II onderzoek wijst uit dat dit middel achteruitgang door de ziekte vertraagt. Scans laten zien dat er minder zenuwcellen in de hersenen, met name in de nucleus caudatus, afsterven.

Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek

Naast onderzoek naar medicijnen vormde ook fundamenteel wetenschappelijk onderzoek een belangrijk onderdeel van het programma. Er was veel aandacht voor stoffen in de cel die het optreden van de ziekte mogelijk zouden kunnen vertragen. Het werkingsmechanisme en mogelijkheden om hierin in te grijpen door gebruik te maken van bijvoorbeeld CRISPR-Cas, stonden eveneens centraal.

Zorg voor Huntingtonpatiënten

Een belangrijk gedeelte van het congres was gewijd aan zorg voor Huntingtonpatiënten. Ruth Veenhuizen presenteerde dit onderdeel en schetste een beeld van de voorzieningen die nodig zijn om goede zorg te kunnen verlenen, met name vanaf het moment van opname in een verpleeginstelling.

Lucienne van der Meer hield een presentatie over haar Houd-me-Vast training (zie ook elders in dit

katern), om stellen voor te bereiden op moeilijke tijden veroorzaakt door de ziekte van één van de twee partners. Ook wees zij op het belang om elkaars fundamentele behoefte aan te voelen, namelijk om te weten dat de ander er voor je is.

HD-Clarity

Ed Wild, bekend als medeoprichter van HDBuzz, wetenschapper en gendragers, deed een oproep om mee te doen aan het programma HD-Clarity. In dit project doneren vrijwilligers hersenvloeistof voor onderzoek. Er nemen nu zeven landen aan deel. Volgend jaar sluit Nederland aan samen met enkele andere landen. Het is nog niet duidelijk hoe het proces precies zal verlopen, maar houd het project in de gaten wanneer je eventueel mee wilt doen.

In 2022 staat weer een echt fysiek congres gepland en wel in Bologna waar weer echte ontmoetingen en informele gesprekken met collega's kunnen plaatsvinden waarin kennis en ervaringen worden gedeeld.

Een mooie spreuk, gehoord tijdens het congres: *"Once you're into Huntington's Disease, it's hard to get out!"*





Colofon

KATERN is een onderzoeksbijlage bij Kontaktblad van de Vereniging van Huntington. KATERN verschijnt, naast Kontaktblad, drie keer per jaar, in de maanden: april, september en december. Daarnaast komen er twee of drie aanvullende digitale nieuwsbrieven per jaar uit.

Indien u het Kontaktblad ontvangt en een e-mailadres aan ons hebt doorgegeven, dan ontvangt u de aanvullende Nieuwsbrief digitaal. Hebben wij uw e-mailadres nog niet, stuur dan een mail naar info@huntington.nl. U wordt dan opgenomen in de verzendlijst.

Redactie

Gabriëlle Donné-Op den Kelder
Hans Gommans
Itte Schukken
Jolien Visser
Nanneke Brummer
Tess van Dijck
Wim den Uijl

E-mail: info@huntington.nl

Lidmaatschap

Leden van de vereniging zijn patiënten, familieleden, persoonlijk betrokkenen, zorgprofessionals, maatschappelijke organisaties en overigen.

Aan- en afmelden lidmaatschap, donateur worden

U kunt zich aanmelden via de website of via info@huntington.nl. De contributie over 2021 bedraagt € 37,50.

Afmelden graag via info@huntington.nl. Vermeld daarbij s.v.p. uw lidnummer.

Oplage: 1.200

Vormgeving: LMcc, Lucienne Meijer, Leusden

Drukwerk: Duocore

Vereniging van Huntington

Postadres Landelijk Bureau Vereniging van Huntington
Postbus 91
4000 AB Tiel

Telefoon: 06 11 18 56 45
bereikbaar di. t/m do. 10.00-16.00 uur

E-mail:
info@huntington.nl

Website:
www.huntington.nl



www.facebook.com/verenigingvanhuntington/



<https://www.instagram.com/verenigingvanhuntington/>



<https://twitter.com/vvhuntington/>

Bank:
ING IBAN: NL98 INGB 0000 3096 26

