

Nieuwsbrief FSHD

FSHD Expertisecentrum

Nr. 2, mei 2018

Geachte mevrouw, meneer,

Hierbij ontvangt u de tweede FSHD nieuwsbrief van het FSHD Expertisecentrum over het verloop en de resultaten van het wetenschappelijk onderzoek naar FSHD. U ontvangt deze brief omdat u heeft deelgenomen aan wetenschappelijk onderzoek naar FSHD, omdat u zich heeft laten registreren in de FSHD registratie, of omdat u op andere wijze heeft aangegeven in onderzoek geïnteresseerd te zijn.*

Er wordt in het Radboudumc en LUMC veel aandacht besteed aan FSHD. Mede dankzij uw inzet zijn alle onderzoeken mogelijk en daarvoor willen we u hartelijk bedanken. Graag houden we u op de hoogte van de voortgang en de uitkomsten van het onderzoek. Hieronder vindt u per onderzoek een kort nieuwsbericht.

In deze nieuwsbrief willen we niet alleen met u terugblikken op de resultaten van onderzoek, maar kijken we ook graag vooruit. In 2018 gaan namelijk naar verwachting weer een aantal nieuwe onderzoeken van start. Daarover kunt u lezen in deze nieuwsbrief.

Als u de nieuwsbrief liever niet meer wilt ontvangen kunt dit melden via spierziekten.neuro@radboudumc.nl. Bij elk bericht vindt u contactgegevens van de onderzoeker aan wie u aanvullende vragen kunt stellen over het betreffende onderzoek.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Baziel G.M. van Engelen

Mede namens de onderzoekers van het Radboudumc en LUMC

FSHD onderzoekers
Radboudumc

Afdeling Neurologie:

Drs. H. Deenen
Prof. dr. B. van Engelen
Dr. C. Erasmus
A. Geerlings
Drs. R. Goselink
Drs. A. Greco
Dr. C. Horlings
Drs. S. Lassche
Drs. K. Mul
Prof. dr. G. Padberg
Dr. T. Schreuder
Dr. N. Voermans

Afdeling Revalidatie:

Prof. dr. S. Geurts
Dr. J. Groothuis
Dr. N. Voet
Dr I. de Groot
Dr E. Cup
Y. Veenhuizen, MSc
J. Leenders, MSc

Afdeling Radiologie:

Prof. dr. A. Heerschap
Drs. L. Heskamp

FSHD Onderzoekers
LUMC

*Afdeling Humane
Genetica*

F. Amghar-el Bouazzaoui
Dr. J. Balog
Drs. L. Bouwman
Drs. R. Goossen
Dr. J. de Greef
B. den Hamer
Dr. A. van den Heuvel
Drs. M. Kuipers
Dr. R. Lemmers
Prof. Dr. Ir. S. van der Maarel
Drs. D. San León Granado
Drs. D. Sikrova
Drs. M. Tihaya
P. van der Vliet
Dr. E. van der Wal

Afdeling Neurologie

Dr. U. Badrising
Dr. E. Niks
Dr. Y. Meijer-Krom

*Afdeling Klinische
Genetica*

Prof. Dr. F. Baas
Dr. N. van der Stoep

**Het kan zijn dat u heeft deelgenomen aan een studie, maar dat bleek dat u geen FSHD heeft, of mogelijk wilde u de uitslag van de DNA test niet weten. Het ontvangen van deze nieuwsbrief betekent dus niet per definitie dat u FSHD heeft. Om uw privacy te waarborgen kunnen adresbestanden van de FSHD registratie en de verschillende onderzoeken niet gekoppeld worden, onze excuses als u daarom deze nieuwsbrief meer dan eens ontvangt.*

Nieuw onderzoek: Emotionele en sociale gevolgen van mimiekarmoede

Ik ben Sümeyye Sezer en ik ben een vierdejaars geneeskundestudent aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. In de eerste week van de maand juli heb ik deelgenomen aan de Neurotop 2017. Dit is een week waarin we als student kennis maken met het doen van wetenschappelijk onderzoek binnen de neurologie. In het begin van deze week kreeg ik te horen over het initiatief met cabaretier Ronald Snijders om meer aandacht te krijgen voor de ziekte FSHD en diens gevolgen (zie onderstaande link). Ook heb ik boekjes met ervaringen van FSHD patiënten gelezen. Hoe meer ik te weten kwam, des te meer het onderwerp mij interesseerde. Hierom heb ik mijn onderzoeksvoorstel geschreven met als onderwerp de ervaren beperkingen, sociale en emotionele gevolgen van gezichtsspierzwakte bij patiënten met FSHD.

Omdat het onderzoek draait om de persoonlijke ervaringen van de FSHD patiënt, zal het een kwalitatief onderzoek worden. Dit komt erop neer dat er een interview met de patiënt wordt gehouden waarin verschillende aspecten van de zwakte van de gezichtsspieren ter sprake komen. Zo zal ik vragen naar de alledaagse beperkingen door de zwakte, maar ook naar de gevolgen die de patiënt ondervindt in zijn privé, maatschappelijke en sociale omgeving. Waar het vooral om gaat is dat de patiënt de kans krijgt om zijn volledige verhaal te kunnen doen. We hopen zo een duidelijk beeld te krijgen van de impact van de gezichtsspierzwakte voor de patiënt om in de toekomst na te kunnen denken over doelgerichte interventies.

Ik hoop met bovenstaande informatie een beeld geschetst te hebben over het onderzoek waar ik de komende tijd aan zal werken. Als u hier meer over wilt weten, kunt u contact opnemen met mijn begeleider dr. Nicol Voermans, neuroloog (nicol.voermans@radboudumc.nl).

Link:

<https://www.omroepwest.nl/nieuws/3429400/Gouds-publiek-blijft-ijskoud-onder-grappen-cabaretier-Ronald-Snijders>

Nieuw onderzoek: ReSolve FSHD

In de eerste helft van 2018 is het ReSolve FSHD onderzoek van start gegaan. Met de toenemende kennis over het ziektemechanisme van FSHD, komen ook nieuwe behandelingen dichterbij. Dat betekent dat op termijn nieuwe behandelingen getest moeten zullen worden op hun werkzaamheid.

Om betrouwbaar te kunnen vaststellen of een behandeling werkt, is het van groot belang deze onderzoeken goed uitgevoerd worden. Daarom werkt het Radboudumc mee aan een groot internationaal onderzoek dat gericht is op het voorbereiden van medicijnonderzoeken, om deze te zijner tijd zo goed mogelijk uit te kunnen voeren. In het ReSolve FSHD onderzoek testen we diverse meetmethoden waarmee we het verloop van de ziekte in kaart willen brengen. Dit geeft ons inzicht in hoe de ziekte onbehandeld verloopt, en toont aan welke meetmethoden de meest bruikbare zijn.

Deelnemers zullen in 1,5 jaar tijd viermaal het Radboudumc bezoeken. Indien u meer informatie over dit onderzoek wilt of als u zich alvast wilt aanmelden dan kunt u contact opnemen met Karlien Mul (karlien.mul@radboudumc.nl)

Nieuw onderzoek: FSHD follow-up studie

Verderop in deze nieuwsbrief kunt u enkele resultaten lezen van het FSHD-FOCUS onderzoek. We hopen in de loop van 2018 hiervan een follow-up studie te kunnen starten: *de FSHD follow-up studie*. Financiering voor deze studie is aangevraagd. De FSHD follow-up studie biedt een unieke kans om het natuurlijk beloop van FSHD en de gevoeligheid van uitkomstmaten te meten over een periode van 5 jaar. Dat is niet eerder in zo'n grote groep patiënten met zo'n lange follow-up termijn gedaan.

De informatie die hieruit voort komt is essentieel voor het interpreteren van het effect van toekomstige behandelingen en is daarom nodig als er onderzoeken naar behandelingen gestart gaan worden. Daarnaast biedt de FSHD follow-up studie de mogelijkheid om bloedonderzoek te doen naar factoren die de ziekteprogressie beïnvloeden. Zulke factoren zijn mogelijk nieuwe aanknopingspunten voor therapie.

We verwachten met deze studie een grote bijdrage te leveren aan het realiseren van betrouwbare en klinisch relevante studies naar nieuwe therapieën voor FSHD. Omdat het een follow-up studie betreft, kunnen alleen deelnemers van de FSHD FOCUS studie hieraan mee doen. Zij krijgen te zijner tijd thuis een uitnodiging hiervoor.

Voor meer informatie: Corinne.Horlings@radboudumc.nl.

Nieuw onderzoek: EMG-fietstest

In de loop van 2018 is het DETECT-FSHD onderzoek van start gegaan.

Het meten van vermoeidheid tijdens een lichamelijke inspanning is bij patiënten met FSHD moeilijker dan bij gezonde mensen. Dit zeer waarschijnlijk als gevolg van het feit dat de spieren bij patiënten met FSHD, in vergelijking met gezonde mensen, relatief in een eerder stadium vermoeid raken dan hart en longen. De conditietesten die momenteel worden gebruikt voor het meten van vermoeidheid zijn vooralsnog alleen gebaseerd op gezonde mensen. Deze testen gebruiken maten op het niveau van hart en longen, en niet op het niveau van de spieren, als maat voor vermoeidheid. Daarom zijn ze niet optimaal voor het meten van de conditie bij patiënten met FSHD.

Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is het verhelderen van vermoeidheid tijdens lichamelijke inspanning bij patiënten met FSHD. Dit zal worden gedaan door op verschillende manieren tijdens een fietstest de vermoeidheid in kaart te brengen. Enerzijds zullen er bestaande maten voor conditie worden gebruikt. Gelijktijdig zal worden gekeken wat er gebeurt op lokaal, spierniveau door middel van (pijnloze) EMG metingen. Het uiteindelijk streven is, naast een beter inzicht te verkrijgen in vermoeidheid, dit inzicht ook te kunnen gebruiken om betere trainingsprogramma's te ontwikkelen voor patiënten met FSHD.

Deelnemers zullen één maal een bezoek brengen aan het Radboudumc. Indien u meer informatie over dit onderzoek wilt of wanneer u zich alvast wilt aanmelden dan kunt u contact opnemen met Nicole Voet (Nicole.Voet@Radboudumc.nl).

Update: Vermoeidheid en Lifebalance

60% van de mensen met spierziekten ervaart chronische vermoeidheid. Deze vermoeidheid wordt door hen omschreven als chronisch, onvoorspelbaar en heeft gevolgen voor het kunnen uitvoeren van dagelijkse activiteiten. Er is meestal sprake van een verstoorde balans tussen belasting en belastbaarheid. De Lifebalance studie wordt uitgevoerd bij Radboudumc, afdeling revalidatie en bestaat uit twee delen:

1. Het valideren van meetinstrumenten die 'lifebalance' meten.
2. De individuele ergotherapie interventie 'Energy Conservation Management' bij mensen met Fascioscapulohumerale Dystrofie (FSHD) en Mitochondriële Myopathie (MM)

Inmiddels hebben er interviews plaatsgevonden met patiënten met FSHD en met patiënten met MM. Hierbij werd onderzocht op basis van welke aspecten mensen de zwaarte van activiteiten bepalen. De resultaten hiervan worden medio 2018 verwacht.

Voor meer informatie over de lifebalance studie: Jacqueline.Leenders@radboudumc.nl.

Update: Longfunctie in FSHD

Ademhalingsproblemen bij FSHD zijn voor het eerst door ons beschreven in 2004. Op dat moment waren er in Nederland 10 FSHD patiënten geregistreerd en onder behandeling van een van de vier Nederlandse Centra voor Thuisbeademing (CTB) voor (nachtelijke) ademhalingsondersteuning. Conclusie uit dat onderzoek was dat (ernstige) ademhalingsproblemen, die behandeling vereist zeldzaam is, ongeveer 1% van de Nederlandse FSHD populatie. Alle patiënten waren ernstig aangedaan met rolstoel afhankelijkheid en zij hadden een matige tot ernstige vergroeiing van de wervelkolom (kyphoscoliosis).

De afgelopen jaren zijn er meerdere studies verricht naar de longfunctie van FSHD. In 2017 hebben wij een studie gepubliceerd waarin we de longfunctie hebben gemeten in een groep van 63 patiënten die nog zelfstandig konden lopen en een groep van 18 patiënten die volledig afhankelijk waren van rolstoel gebruik. Deze laatste groep werd nog onderverdeeld in patiënten zonder of met een wervelkolom vergroeiing. De patiënten hadden geen bijkomende hart- of longziekte en geen klachten hebben van een verminderde longfunctie. In de groep patiënten die nog zelfstandig kon lopen vonden wij een normale longfunctie. In de groep van rolstoel afhankelijke patiënten vonden wij in 39% (7 van de 18 patiënten) een matig tot ernstig verminderde longfunctie, vooral in patiënten met een vergroeiing van de wervelkolom. Deze laatste groep van patiënten was gemiddeld jonger dan de groep patiënten die nog zelfstandig kon lopen. De andere studies die verricht zijn naar de longfunctie in FSHD tonen vergelijkbare resultaten. Uit de laatste publicaties komt naar voren dat gemiddeld 10% van de FSHD patiënten een verminderde longfunctie heeft die

Inmiddels zijn de resultaten meegenomen in de richtlijnen voor de behandeling en begeleiding van FSHD patiënten en komt er meer aandacht voor ademhalingsproblemen bij hulpverleners. Vroege herkenning is belangrijk om acute problemen bijv. een acute verslechtering ten gevolge van een luchtweg infectie te voorkomen. Behandeling door middel van ademhalingsondersteuning in de nacht kan de klachten van vermoeidheid verbeteren en daarmee de kwaliteit van leven. Belangrijk is dat de longfunctie adequaat wordt gemeten bij voorkeur met een masker omdat patiënten met zwakte van de ademhalingspijpen minder goed op een standaard mondstuk kunnen blazen.

Advies is om bij alle patiënten actief te vragen naar klachten en verschijnselen van een verminderde longfunctie. Vaak zijn de eerste klachten passend bij een verminderde ademhaling in de slaap zoals hoofdpijn bij wakker worden, die snel verdwijnt na opstaan, niet uitgerust wakker worden, vermoeidheid en concentratie problemen overdag, nachtmerries en nachtzweeten, nachtelijke onrust. Bij klachten van kortademigheid overdag of bovenstaande klachten is het advies om altijd naar de longfunctie te kijken. Bij aanwijzingen voor een gestoorde ademhaling in de slaap kan naast longfunctieonderzoek, aanvullend een slaaponderzoek worden verricht (een polysomnografie).

Bij patiënten met zwakte van de bovenbeenspieren, met of zonder rolstoel gebruik en bij patiënten met een bijkomende longziekte wordt een uitgangsmeting van de longfunctie geadviseerd. Vervolgens is het advies om jaarlijks de longfunctie te vervolgen, bij voorkeur in een neuromusculair centrum. Voor meer informatie: m.wohlgemuth@etz.nl.

Update: de FSHD registratie

Eind 2017 hebben we de 300ste deelnemer van de registratie mogen verwelkomen! Voor diegenen die geïnteresseerd zijn in het actuele aantal deelnemers: dat kunt u altijd vinden in de rechter bovenhoek van de website www.FSHDregistratie.nl. Inmiddels hebben deelnemers van het eerste uur alweer de zesde uitnodiging voor het invullen van de vragenlijsten ontvangen. Graag willen we alle andere deelnemers heel hartelijk bedanken voor hun inzet en bijdrages aan de registratie.

We ontvangen regelmatig opmerkingen over het feit dat er vragen dubbel gesteld worden, zoals bijvoorbeeld over pijn. Dit komt doordat de meeste vragenlijsten die we gebruiken gestandaardiseerd zijn, waardoor deze vragenlijsten geschikt zijn voor vergelijking met andere groepen mensen, wat erg belangrijk is om de gegevens in de toekomst goed te kunnen gebruiken. Het nadeel daarvan is dat een deel van die vragenlijsten elkaar overlapt. Hoewel we goed begrijpen dat het vervelend is, is een eenvoudige oplossing niet voor handen.

Daarnaast is een veel gehoorde klacht is dat sommige vragenlijsten niet erg goed passen en niet de essentie van de problemen in beeld brengen. Omdat het voor vergelijkingen belangrijk is gestandaardiseerde vragenlijsten te gebruiken, is ook dit niet eenvoudig op te lossen. We gaan komend jaar opnieuw naar dit probleem kijken.

Voor deelnemers lijkt het af en toe alsof de gegevens die zij gedeeld hebben in het niets verdwijnen. Dat is heel begrijpelijk. Graag laten we u dan ook weten dat er door verschillende groepen interesse is getoond om toekomstige deelnemers voor onderzoek te willen benaderen via de FSHD registratie. Verder is dit jaar een bestuursraad ingesteld die over verzoeken over gegevens en nieuwe onderzoeken mag beslissen en we hopen in het komende jaar de eerste bevindingen uit de registratie met zowel u als de medische wereld te kunnen delen, om zo meer bekendheid te geven aan de Nederlandse FSHD registratie en dat er veel data beschikbaar zijn voor allerlei onderzoek.

Intussen werken we hard om de eerste stappen te kunnen zetten naar het delen van de verzamelde gegevens met de individuele deelnemers, zodat zij hun eigen data en de verzamelde gegevens zelf ook kunnen gebruiken. In 2018 sturen we de deelnemers hier een extra vragenlijst over.

Tot slot willen we nog laten weten dat u met al uw vragen en suggesties over de registratie contact op kunt nemen met het team van de FSHD registratie via registratieFSHD@radboudumc.nl of via 024-3655787.



Nieuw onderzoek: Muscle-on-a-Chip

Recent is een nieuw project gestart met als doel om een spier op een chip te maken.

Een belangrijk speerpunt van het onderzoek binnen het FSHD expertise centrum is het vertalen van onderzoeksbevindingen naar dagelijks bruikbare toepassingen voor de patiënt, ook wel *translationeel onderzoek* genaamd. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het ontwikkelen van nieuwe behandelingen die die aangrijpen op veranderingen in de cel door de ziekte. Van oudsher worden hiervoor proeven met gekweekte (patiënten)cellen en met proefdieren gedaan.

Nederland heeft de ambitie om in 2025 koploper te zijn met dierproefvrij onderzoek. In dat kader zijn er in Nederland verschillende initiatieven gestart om ook biomedisch onderzoek met proefdieren nog verder te beperken, waaronder het Organs-on-a-Chip initiatief. In dit kader is een nieuw project goedgekeurd waarin de eerste stappen zullen worden gezet om een spier na te bouwen op een chip. Het is de verwachting dat we met deze miniatuurspieren het onderzoek naar medicijnontwikkeling voor spierziekten kunnen versnellen.

Dit project is een samenwerking tussen het Leids Universitair Medisch Centrum en het Erasmus Medisch Centrum, met medewerking van het bedrijf Optics11 en zal zich in eerste instantie richten op het ontwikkelen van spier-op-een-chip voor FSHD en de ziekte van Pompe. Onderzoeksleider in het LUMC is Dr. Jessica de Greef (J.C.de_Greef@lumc.nl).

Financiering door: Health-Holland / Prinses Beatrix Spierfonds

Nieuw onderzoek: Hypermorfe SMCHD1 varianten

Dit jaar start een nieuw project dat onderzoek doet naar genetische veranderingen (oftewel veranderingen in het erfelijk materiaal in de cel) in het chromatine eiwit SMCHD1 en het effect van deze veranderingen op de hoeveelheid DUX4 eiwit. Het verlagen van de hoeveelheid DUX4 eiwit is een potentiële behandeling voor FSHD patiënten. In tegenstelling tot *activiteit verlagende* mutaties in SMCHD1 die gevonden worden in FSHD2 patiënten, heeft de FSHD onderzoeksgroep van het Leids Universitair Medisch Centrum recent enkele genetische veranderingen gevonden in het chromatine eiwit SMCHD1 die mogelijk de activiteit van dit eiwit juist *verhogen* met als gevolg dat de hoeveelheid DUX4 eiwit verlaagd wordt.

In dit onderzoek zal bepaald worden of deze genetische veranderingen in SMCHD1 daadwerkelijk de hoeveelheid DUX4 eiwit verlagen. Dit zal getest worden in verschillende ziektemodellen. Dit project zal het inzicht in het FSHD ziektemechanisme vergroten en mogelijk nieuwe opties opleveren om de hoeveelheid DUX4 eiwit in de spieren van het bewegingsapparaat te verlagen.

Dit project zal uitgevoerd worden bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van Prof. Dr. Ir. Silvère van der Maarel. Onderzoeksleider is Dr. Jessica de Greef (J.C.de_Greef@lumc.nl).

Financiering door: FSH Society en Spieren voor Spieren

Het FSHD expertisecentrum is intussen alweer een aantal jaar geleden in het leven geroepen. De term “expertisecentrum” blijkt soms nog een wat abstract begrip, er bestaat geen gebouw met een groot bord “FSHD expertisecentrum” erboven. Daarom willen we deze nieuwsbrief aangrijpen om kort duidelijk te maken wat het expertisecentrum is, en belangrijker, wat u er aan heeft.

Het FSHD expertisecentrum is een samenwerkingsverband tussen het Radboudumc in Nijmegen en het LUMC in Leiden. Beide centra hebben veel kennis en ervaring op het gebied van FSHD, en in beide centra werken artsen en onderzoekers aan een optimale diagnostiek, zorg en behandeling. Wij proberen u zo goed mogelijk te helpen met uw vragen over FSHD.

Het is altijd mogelijk om bij het expertisecentrum langs te komen voor een eerste consult. U brengt in dat geval een bezoek aan de polikliniek Neurologie in het Radboudumc of het LUMC. Voordat u een afspraak kunt maken bij het expertisecentrum heeft u een verwijzing nodig van uw huisarts, uw neuroloog, of een andere specialist (bijvoorbeeld uw revalidatiearts).

Bij FSHD kan een breed scala aan klachten optreden. Denk bijvoorbeeld aan pijn, vermoeidheid, problemen met het gehoor, ademhalingsproblemen, en problemen met de mimiek. Omdat de klachten zo uiteen kunnen lopen zijn verschillende zorgverleners nodig bij de behandeling, en hier ligt de kracht van het expertisecentrum. Het expertisecentrum beschikt namelijk over verschillende specialisten met kennis van FSHD. Bij een eerste consult zal worden gekeken welke specialisten u kunnen helpen met uw specifieke zorgvraag.

Ook nadat u in het expertisecentrum gezien bent, kunt u gewoon naar uw eigen arts bij u in de omgeving blijven gaan. Deze kan altijd contact opnemen met het expertisecentrum voor advies over behandelmethoden. Het advies van het expertisecentrum is bedoeld als aanvulling op uw reguliere zorg. Indien nodig kunnen we u ook verwijzen naar gespecialiseerde behandelaars bij u in de buurt.

Ook als er geen nieuwe klachten zijn, is het belangrijk om regelmatig met uw behandelaar te bespreken hoe het met u gaat. We adviseren mensen met FSHD om jaarlijks op controle te komen bij de neuroloog in het expertisecentrum. Meestal komen zij dan ook tegelijk op controle bij andere zorgverleners, zoals de revalidatiearts, fysiotherapeut of de logopedist. Hoe vaak die controles plaatsvinden, is afhankelijk van de ernst van de verschijnselen.

Mocht u meer willen weten over het FSHD Expertisecentrum, heeft u een vraag, of wilt u in contact komen met het centrum, dan kunt u terecht op onze website www.fshdexpertisecentrum.nl.



In 2014 is het FSHD-FOCUS onderzoek van start gegaan. Er hebben meer dan 200 FSHD patiënten aan dit onderzoek meegedaan. Inmiddels zijn de eerste resultaten bekend en een aantal daarvan lichten we hieronder graag toe. Uiteraard houden we u de komende jaren graag op de hoogte van de resultaten die nog volgen. Voor meer informatie over dit onderzoek kunt u contact opnemen met Karlien Mul: karlien.mul@radboudumc.nl

Dit onderzoek is gefinancierd door het Prinses Beatrix Spierfonds en Stichting Spieren voor Spieren

Achtergrond

De laatste jaren zijn we meer te weten gekomen over veranderingen in het erfelijk materiaal (DNA) waardoor FSHD ontstaat. Ondanks de toenemende kennis, zijn er echter nog steeds vragen en onduidelijkheden. Zo zien we dat er tussen families, maar ook tussen leden van één familie met FSHD, grote verschillen kunnen bestaan in de ernst van de ziekte. Dit betekent, dat er nog onontdekte factoren moeten zijn, die ervoor zorgen dat de ziekte minder ernstig of juist ernstiger verloopt.

Voor het FSHD-FOCUS onderzoek hebben we 203 personen met FSHD nauwkeurig onderzocht, om de verschillen in ziekte-ernst nauwkeurig in kaart te kunnen brengen. Allereerst dient dit om het ziektemechanisme beter te begrijpen en om nieuwe factoren te ontdekken in het erfelijk materiaal en leefstijlfactoren, die de verschillen in ziekte-ernst kunnen verklaren. Deze kennis is nodig om behandelingen te kunnen ontwikkelen. Zodra die behandelingen ontwikkeld zijn, zal getest moeten worden of en hoe effectief deze zijn. Ook hiervoor is het FSHD-FOCUS onderzoek zeer belangrijk.

Door alle verschillende testen die de deelnemers hebben ondergaan, kunnen we bepalen welke tests het meest geschikt zijn om in de toekomst de werkzaamheid van nieuwe behandelingen te testen.

Beeldvormende technieken van de spieren (MRI en echo)

140 deelnemers ondergingen in het kader van het onderzoek een MRI van de beenspieren en sommigen kregen ook een echo van de beenspieren. De MRI beelden werden gebruikt om de mate van spiervetgeving en spierontsteking vast te stellen. De echografie werd gebruikt om de mate van spierbetrokkenheid met de MRI te kunnen vergelijken. In totaal werden 10.640 spieren onderzocht! Vervetting en ontsteking van een spier kunnen bij patiënten met FSHD zorgen voor krachtsverlies, met beperkingen in het functioneren tot gevolg. Daarom werden alle deelnemers ook klinisch onderzocht, bijvoorbeeld om te bepalen hoe ernstig hun symptomen waren, hoe snel ze konden lopen en hoe krachtig bepaalde spiergroepen waren. De klinische gegevens en de resultaten van de MRI en echo werden vergeleken. Hierbij hadden we onder andere als doelstelling te onderzoeken hoe MRI en echo ons kunnen helpen in toekomstig onderzoek naar FSHD.

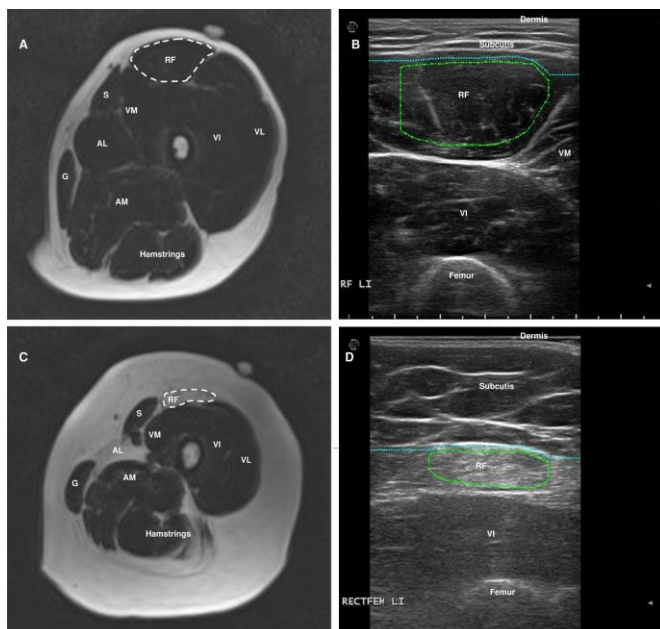
Resultaten

Op MRI plaatjes (zie onderstaande afbeelding) bleek de gemiddelde vervetting van het totaal van alle beenspieren van één patiënt goed overeen te komen met de klinische maten. Hoe meer vervetting in een spier gezien werd, hoe groter het krachtsverlies. Ook vonden we dat bepaalde spieren, zoals de hamstrings en de kuitspieren, het meest zijn aangedaan in patiënten met FSHD. In 20% van de spieren was er een duidelijk verschil in de mate van vervetting van dezelfde spier in het linker- en rechterbeen. Bij de vergelijking tussen MRI en echografie, bleek dat sommige spieren die op MRI nog gezond lijken op echografie al wel afwijkend kunnen zijn. Echter als spieren al ernstig zijn aangedaan blijkt MRI een betere methode om vervetting te beoordelen. Een vervolgstudie zal moeten bepalen hoe de veranderingen in de spieren zich in de loop van jaren ontwikkelen.

Conclusie

Concluderend zijn zowel echografie als MRI goede technieken om de mate van spierversvelling bij FSHD patiënten aan te tonen. De totale vervetting van spieren op MRI komt goed overeen met de ernst van de ziekte en het functieverlies bij FSHD patiënten. Dit betekent dat we zowel spier MRI als spierecho in de toekomst kunnen gaan gebruiken voor verder onderzoek naar bijvoorbeeld behandelopties.

De uitkomsten van het MRI onderzoek zijn gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift *Neurology*: Mul K, Vincenten SCC, Voermans NC, Lemmers RJLF, van der Vliet PJ, van der Maarel SM, Padberg GW, Horlings CGC, van Engelen BGM. Adding quantitative muscle MRI to the FSHD clinical trial toolbox. *Neurology*, 2017.



Bovenste rij: Gezond ogen spierende van het bovenbeen op de MRI (A) en op de echo (B).
Onderste rij: De omcirkelde spier (RF, rectus femoris) in het bovenbeen ziet er wit uit op MRI (C) en echo (D), het spierweefsel is vervet.

Nieuw onderzoek: De functie van DUX4 in verschillende lichaamsweefsels

Dit jaar start een nieuw project met als doel om de biologische taak van het eiwit DUX4 in verschillende lichaamsweefsels te onderzoeken. We stellen ons dus de vraag waarom we dit eiwit eigenlijk in ons lichaam hebben. De aanwezigheid van het eiwit DUX4 in spieren van het bewegingsapparaat leidt tot de spierziekte FSHD. Daarom wordt het verlagen van de hoeveelheid DUX4 eiwit als een potentiële behandeling voor FSHD patiënten gezien. Het eiwit DUX4 heeft echter mogelijk een belangrijke biologische taak in andere lichaamsweefsels, zoals de huid en de zwezerik, waar DUX4 zowel in FSHD patiënten als ook in gezonde personen kan worden gevonden. Een therapie die zich richt op het verlagen van de hoeveelheid DUX4 eiwit mag daarom natuurlijk niet de normale biologische taak van het eiwit verstoren.

In dit project zal de biologische taak van het DUX4 eiwit in verschillende lichaamsweefsels worden onderzocht. Dit project zal zeer waarschijnlijk niet alleen meer inzicht geven in de biologische taak van het DUX4 eiwit, maar het project geeft mogelijk ook een antwoord op de openstaande vraag waarom de aanwezigheid van dit eiwit vooral in spieren van het bewegingsapparaat tot ziekte leidt.

Dit project zal worden uitgevoerd bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van Prof. Dr. Ir. Silvère van der Maarel. Onderzoekslider is Dr. Jessica de Greef (J.C.de_Greef@lumc.nl).

Financiering door: Prinses Beatrix Spierfonds

Screening voor SMCHD1 'modifiers'

Ondanks het identificeren van de aanwezigheid van het DUX4 eiwit in skeletspieren als de veroorzaker van FSHD, blijft er een onverklaarbare grote variatie in het beloop van de spierzwakte tussen FSHD patiënten. Zeer waarschijnlijk spelen andere eiwitten hierin nog een belangrijke rol. Uit eerder onderzoek is gebleken dat het eiwit SMCHD1 niet alleen een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van FSHD type 2, maar ook een belangrijke factor is in de mate/ernst van het ziektebeeld van FSHD type 1. Om deze reden is er een grootschalig screening project opgezet voor het vinden van nieuwe eiwitten die het eiwit niveau en de functie van SMCHD1 kunnen beïnvloeden (ook wel SMCHD1 'modifiers' genoemd). Deze screening heeft inmiddels een aantal veelbelovende eiwitten geïdentificeerd die SMCHD1 lijken te beïnvloeden. Eenmaal volledig gevalideerd zijn wij overtuigd dat deze eiwitten niet alleen meer inzicht zullen geven in de ontwikkeling van FSHD en de variatie in de mate/ernst van de spieraandoening tussen FSHD patiënten, maar dat deze ook een belangrijke rol kunnen spelen in de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd door Dr. Anita van den Heuvel bij de afdeling Humane Genetica van het Leids Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van Prof. Dr. Ir. Silvère van der Maarel.

Financiering door: Spieren voor Spieren en het Prinses Beatrix Spierfonds

Update: Kinderen en jongeren met FSHD

Een meisje van 9 wat niet meer goed kan trompetspelen, een jongen van 14 die niet meer kan volleyballen... FSHD begint meestal op latere leeftijd, maar een kleine groep krijgt al op jonge leeftijd last van FSHD. Omdat er veel te weinig bekend is over FSHD bij kinderen en jongeren zijn we in 2015 gestart met de iFocus FSHD studie. Afgelopen jaren hebben we een heel aantal kinderen en jongeren op bezoek gehad in het Radboudumc en daarmee de kennis over deze stoere jongens en meiden kunnen vergroten. Het onderzoek is op dit moment in volle gang maar een aantal resultaten kunnen we alvast delen.

Wat zijn we te weten gekomen?

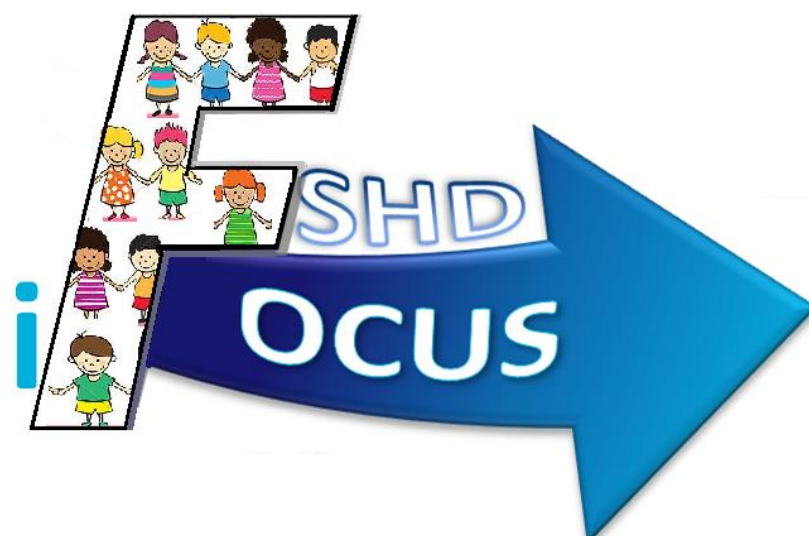
Kinderen en jongeren hebben vaker FSHD dan gedacht: minstens 1 op de 100.000 kinderen heeft FSHD. Het is dus gelukkig heel zeldzaam maar er zijn wel 32 kinderen alleen al in Nederland, daar willen we meer aandacht voor!

Een ander belangrijk resultaat is dat vermoeidheid en pijn belangrijke problemen zijn in het leven van deze kinderen en jongeren. Hierdoor kunnen ze minder goed meekomen met leeftijdsgenoten en dat vinden ze erg vervelend, blijkt uit vragenlijsten naar kwaliteit van leven. We gaan proberen om hier meer aandacht voor te krijgen bij iedereen in de omgeving.

Hoe gaat het verder?

We verwachten in de loop van 2018 de resultaten van de eerste meting te kunnen laten zien, onder andere op het Spierziekten Congres. Twee jaar na het eerste bezoek vragen we alle deelnemers om opnieuw naar het Radboud te komen, zo kunnen we meer te weten over hoe het in de tijd gaat met kinderen en jongeren met FSHD.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met Rianne Goselink, onderzoeker en neuroloog in opleiding: fshd-kinderen@radboudumc.nl.



Update: Invloed van oestrogenen op de ziekte-ernst

Dankzij onderzoeken in families met FSHD, weten we dat er personen zijn met de erfelijke aanleg voor FSHD, maar die nooit klachten van de ziekte krijgen (asymptomatische dragers). Deze asymptomatische dragers zijn vaker van het vrouwelijke geslacht, wat de vraag oproept of dit misschien te maken kan hebben met geslachtshormonen. Daarom hebben we onderzocht of de oestrogeenblootstelling bij vrouwelijke patiënten van invloed is op de ziekte-ernst. Oestrogenen zijn vrouwelijke geslachtshormonen en de blootstelling hierin varieert gedurende het leven en hangt bijvoorbeeld af van de menstruatiecyclus, de overgang, zwangerschappen en pilgebruik. Door middel van vragenlijsten hebben we de relatie onderzocht tussen de totale oestrogeenblootstelling van 85 vrouwelijke patiënten en ziekte-ernst.

Resultaten en conclusie

We vonden geen relatie tussen de blootstelling aan oestrogenen en de ernst van de ziekte. Omdat het ging om een groep vrouwen met kleine verschillen in oestrogeenblootstelling, en omdat we alleen naar oestrogenen hebben gekeken, kunnen we een rol van (andere) geslachtshormonen bij FSHD niet geheel uitsluiten. Er is nog meer onderzoek nodig hiernaar.