



Leids Universitair
Medisch Centrum

Lotgenotendag CADASIL 2023: de DiViNAS-studies

Minne Cerfontaine
Arts-onderzoeker CADASIL groep LUMC



Samenwerking binnen het LUMC



CADASIL onderzoeksgroep

Dr. Saskia Lesnik Oberstein

Dr. Julie Rutten

Dr. Gido Gravesteijn

Dr. Marc Vila Cuenca

Drs. Remco Hack

Drs. Minne Cerfontaine



LDGA

Radiologie

Neurochirurgie

Oogheelkunde

Neuropsychologie

Dermatologie

Pathologie

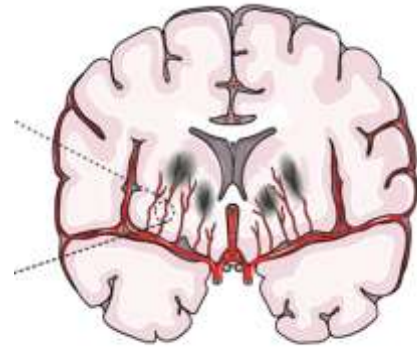
Neurologie

CADASIL

Erfelijke ziekte van de kleine bloedvaten in de hersenen



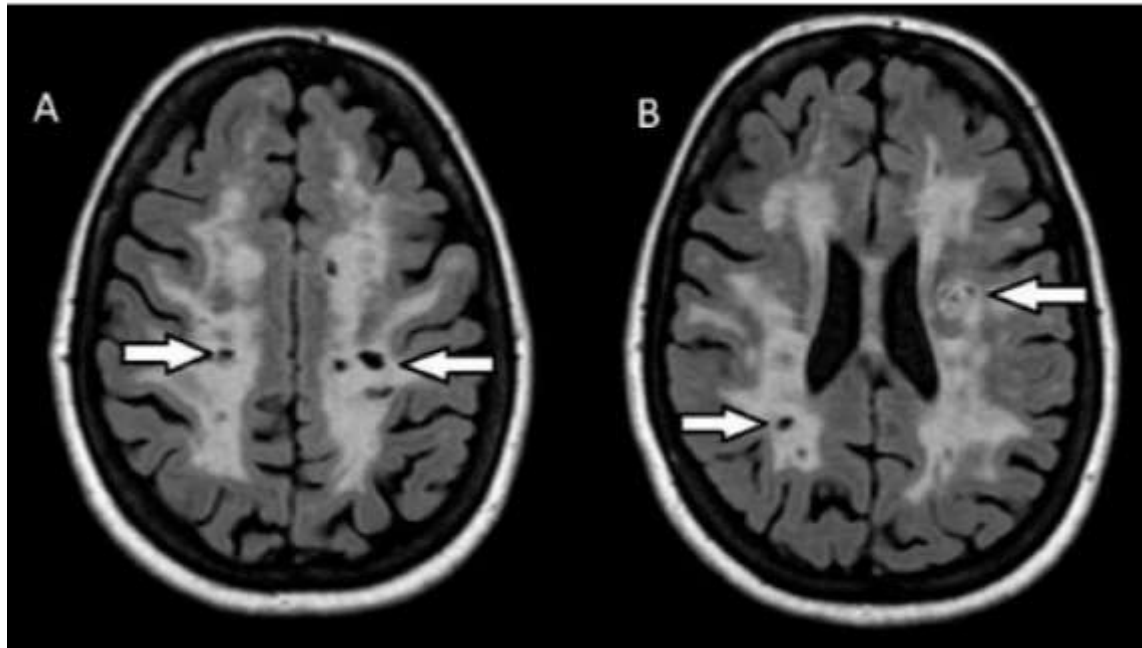
NOTCH3 eiwit



Veelvoorkomende klachten bij CADASIL

1. Achteruitgang van denkvermogen
2. Beroertes
3. Migraine aanvallen
4. Psychische problemen, zoals een depressie

MRI scan



Disease Variability in NOTCH3 Associated Small Vessel Disease

Verschillen in ziekte-ernst in NOTCH3-ziekte van de kleine hersenvaten

Klachten variëren sterk

Fout in *NOTCH3* gen

CADASIL



NOTCH3 associated
small vessel disease



Mild

Hoe vaak komt CADASIL voor?

CADASIL

2-5/100.000



NOTCH3 mutaties

1/300

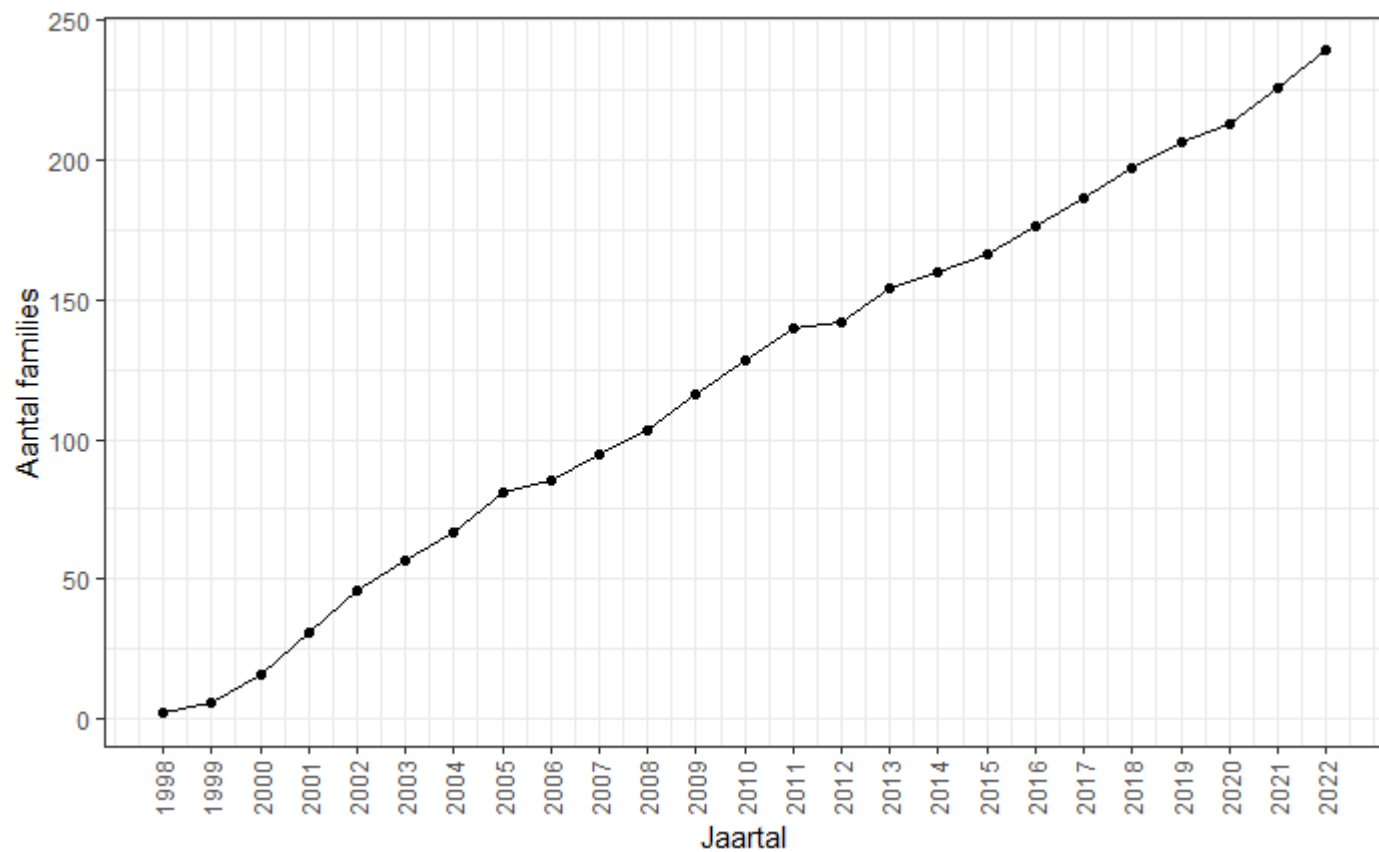


CADASIL

Mild



Aantal CADASIL families in Nederland



DiViNAS-studies

Vraag 1: Waarom zien we zulke grote verschillen in ziekte-ernst?

Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?



DiViNAS

186 CADASIL
patiënten

DiViNAS-1: 2019-2020

DiViNAS-2: 2021-2022



131 CADASIL
patiënten

+ 29 nieuwe
CADASIL
patiënten

Medische voorgeschiedenis
en MRI scans



Neuropsychologisch
onderzoek



Bloedafname



Huidbiopsie



Hersenvocht



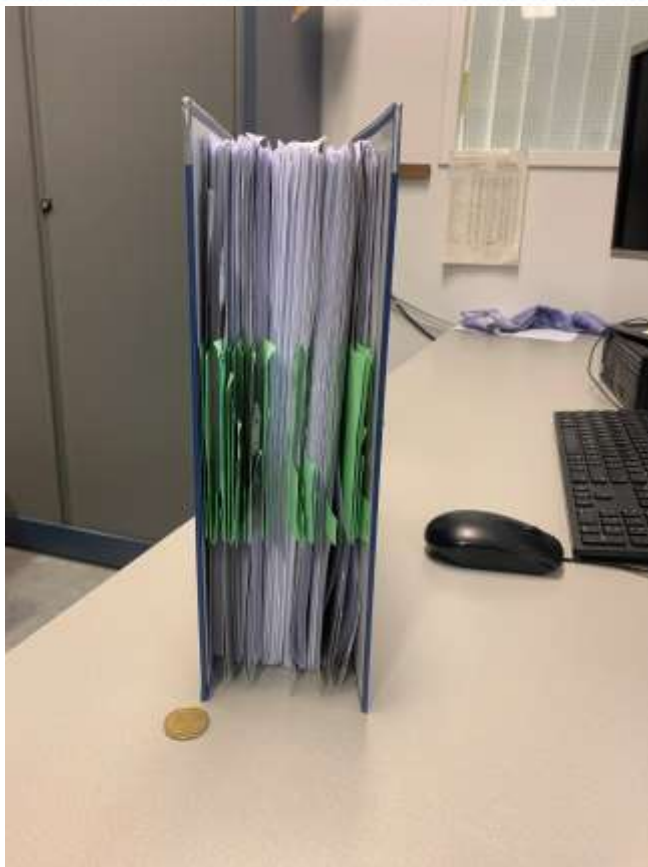
Netvliesscans




Onderzoek met patiënten: van idee tot start



Van idee tot start



I2.	Onderzoeksverklaring	13-10-2021 23:00	File folder
I3.	CV hoofdonderzoeker	13-10-2021 23:00	File folder
I5.	CV's overige studiemedewerkers	05-05-2022 11:21	File folder
I6.	Scholingscertificaten I3+I5	13-10-2021 23:02	File folder
I7.	Site signature and delegation log	04-05-2022 17:53	File folder
I8.	Initiatie bijeenkomst_Training log	04-05-2022 17:49	File folder
I9.	Lab certificaat, accreditatie, validatie	13-10-2021 23:01	File folder
I10.	Lab lijst bewaarde monsters	04-05-2022 21:32	File folder
I11.	Lab documentatie vervoer studiem... ...	29-08-2016 8:32	File folder
I12.	Apotheek certificaat, accreditatie, va... ...	21-05-2021 16:49	File folder
I13.	Apotheek CV trialapotheker	21-05-2021 16:49	File folder
I14.	Apotheek scholingscertificaat trialap... ...	21-05-2021 16:49	File folder
I15.	Monitorplan	13-10-2021 23:03	File folder
I16.	Monitor visite log	13-10-2021 23:03	File folder
I17.	Monitor visite rapporten	05-07-2022 14:32	File folder
I18.	Data management plan	13-10-2021 23:03	File folder
I19.	Bevestiging aanmelding databestand	13-10-2021 23:04	File folder
	Overzicht scheidingsbladen I	01-10-2020 11:07	Adobe Acrobat D... 685 KB

Reeds gepubliceerd DiViNAS-1

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE



Three-tiered EGFr domain risk stratification for individualized NOTCH3-small vessel disease prediction

Remco J. Hack,¹ Gido Gravesteijn,^{1,†} Minne N. Cerfontaine,^{1,†} Mark A. Santcroos,² Laura Gatti,³ Anna Kopczak,⁴ Anna Bersano,⁵ Marco Duering,^{4,6} Julie W. Rutten^{1,†} and Saskia A. J. Lesnik Oberstein^{1,†}

Stroke

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES



Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Family Members With a Pathogenic NOTCH3 Variant Can Have a Normal Brain Magnetic Resonance Imaging and Skin Biopsy Beyond Age 50 Years

Remco J. Hack¹, MD; Gido Gravesteijn¹, MD, PhD; Minne N. Cerfontaine¹, MD; Ingrid M. Hegeman; Aat A. Mulder¹; Saskia A.J. Lesnik Oberstein¹, MD, PhD[†]; Julie W. Rutten¹, MD, PhD[†]

Stroke

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES



Effect of NOTCH3 EGFr Group, Sex, and Cardiovascular Risk Factors on CADASIL Clinical and Neuroimaging Outcomes

Remco J. Hack¹, MD; Minne N. Cerfontaine¹, MD; Gido Gravesteijn¹, MD, PhD; Stephen Tag², MSc; Anne Halfemeijer, PhD; Jeroen van der Grond³, PhD; Marie-Noëlle Wijes-Anel⁴, MD, PhD; Frank Buss⁵, MD, PhD; Julie W. Rutten¹, MD, PhD[†]; Saskia A.J. Lesnik Oberstein¹, MD, PhD[†]

ORIGINAL ARTICLE

Neuropathology and
Applied Neurobiology
WILEY

NOTCH3 variant position is associated with NOTCH3 aggregation load in CADASIL vasculature

Gido Gravesteijn¹ | Remco J. Hack¹ | Aat A. Mulder² |
Minne N. Cerfontaine¹ | Remco van Doorn³ | Ingrid M. Hegeman⁴ |
Carolina R. Jost² | Julie W. Rutten¹ | Saskia A. J. Lesnik Oberstein¹

Vraag 1: Waarom zien we zulke grote verschillen in ziekte-ernst?

Ziekte-ernst =



Invloed van mutatiepositie

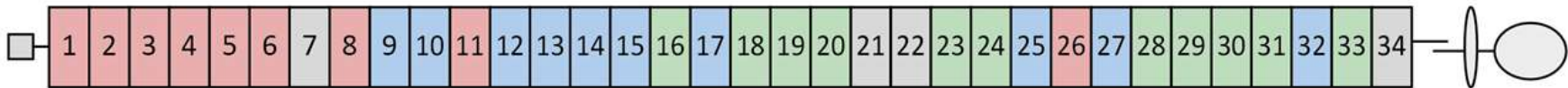


CADASIL

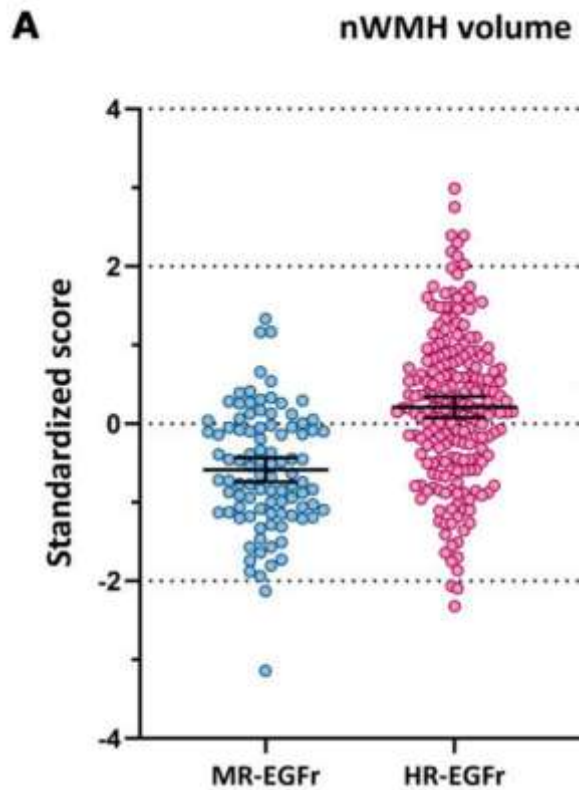


Mild

NOTCH3
Protein



Echter nog steeds veel overlap...

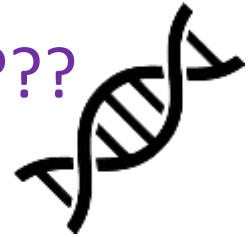


Andere risicofactoren

- Hoge bloeddruk
- Suikerziekte
- Roken
- Mannelijk geslacht

Vraag 1: Waarom zien we zulke grote verschillen in ziekte-ernst?

Ziekte-ernst = mutatiepositie + hoge bloeddruk + roken +
suikerziekte + mannelijk geslacht + ???



Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?



Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?

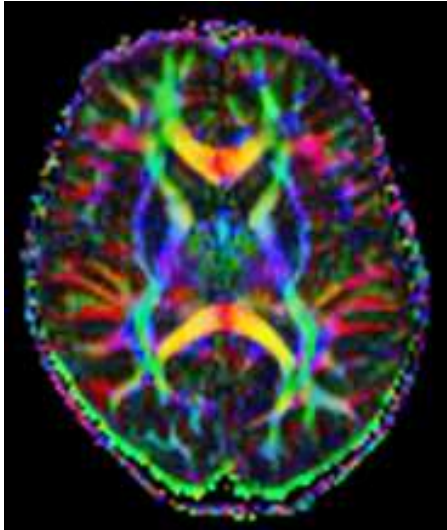


DiViNAS-2

Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?

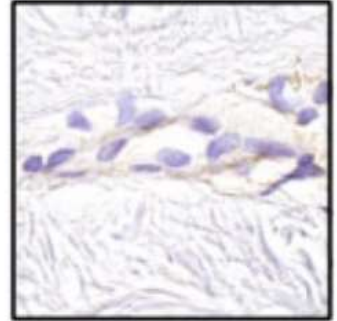
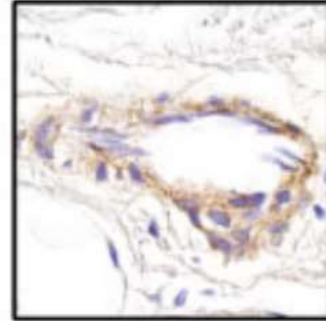
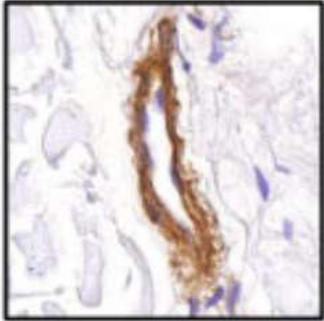
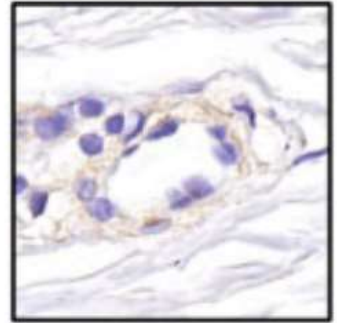
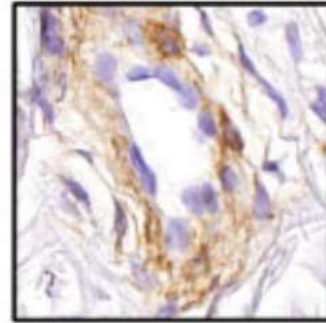
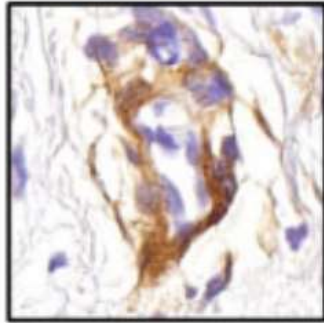
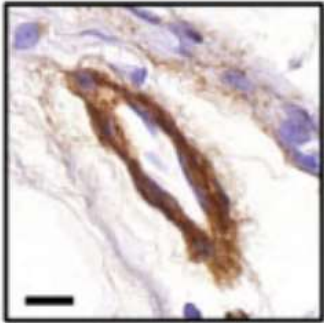


PSMD



Momenteel bezig met analyse...

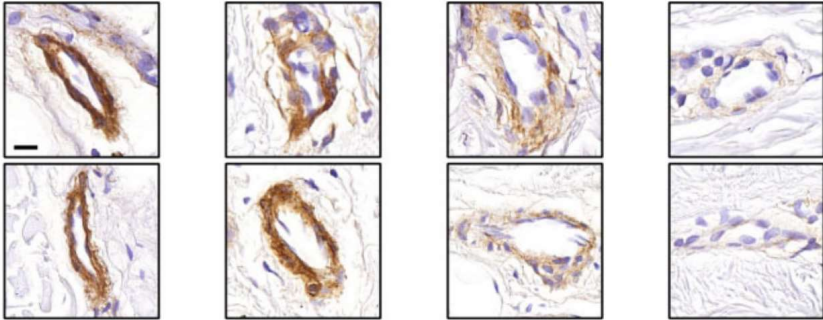
Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?



Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?



NOTCH3 aggregatie in bloedvaten van de huid

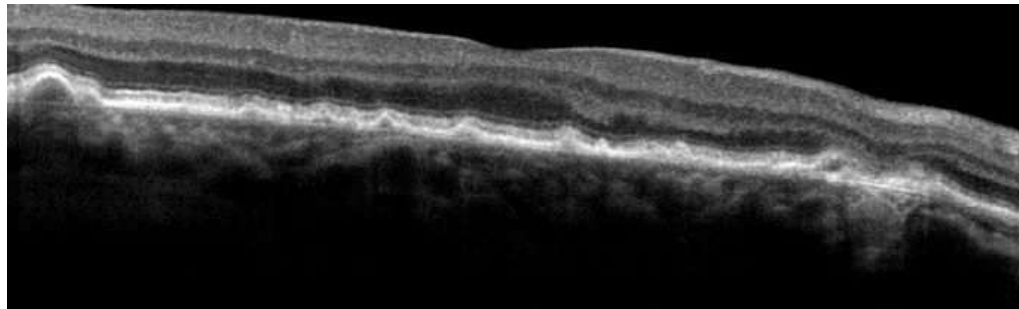
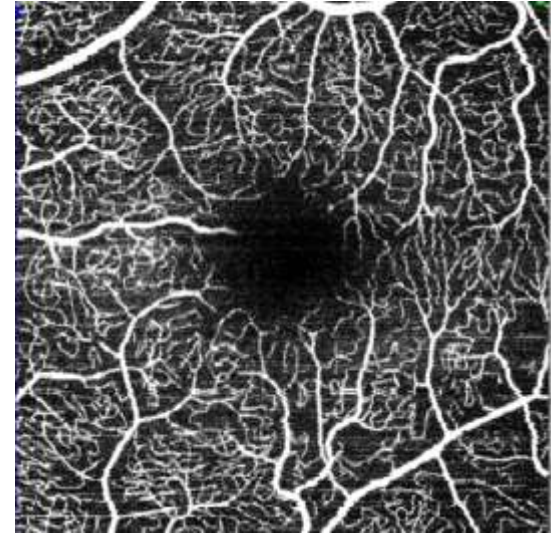
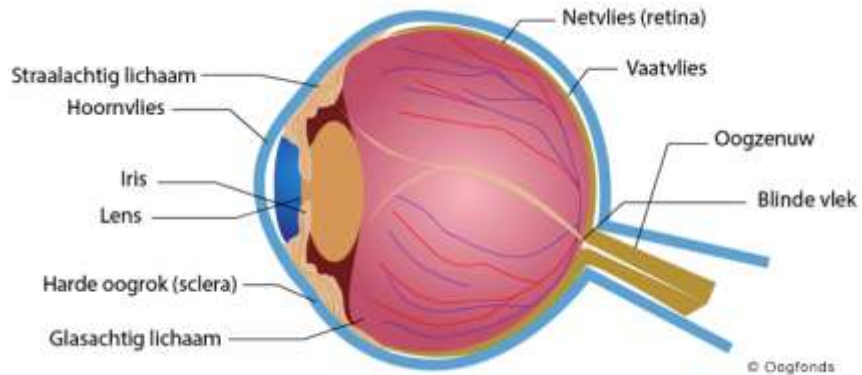


Momenteel bezig met analyse...

Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?



Vraag 2: Zijn er uitleesmaten voor therapie?



Samenvattend

- Grote verschillen in klachten en ziektebeloop tussen patiënten met een fout in het NOTCH3 gen
- Verschillen worden verklaard door allerlei factoren, zoals mutatiepositie en een hoge bloeddruk, echter nog veel onbekend
- Momenteel vindt analyse plaats om te kijken welke uitleesmaten geschikt zijn



Leids Universitair
Medisch Centrum

**Hartelijk dank aan alle patiënten en families die hebben
meegedaan aan onze studies**

Hebben jullie nog vragen?

