

NEDERLANDSE SAMENVATTING

INTRODUCTIE

Dementie komt veel voor, met name op oudere leeftijd. Dementie is een term die wordt gebruikt wanneer hersenfuncties zodanig zijn aangetast dat iemands dagelijks functioneren wordt beïnvloed. Er zijn vele aandoeningen die dementie kunnen veroorzaken. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende oorzaak van dementie. Van de meeste aandoeningen die leiden tot dementie, is de precieze oorzaak onduidelijk. Vermoedelijk is bij de meeste mensen met dementie de oorzaak multifactorieel bepaald. Dit betekent dat vele factoren, zowel genetische als niet-genetische, bijdragen aan het ontstaan. In een deel van de patiënten is de dementie erfelijk. Hiermee wordt bedoeld dat de ziekte die de dementie veroorzaakt (grotendeels) toe te schrijven is aan één verandering (mutatie) in het DNA. Aanwijzingen voor zo'n erfelijke oorzaak zijn onder andere een (zeer) jonge leeftijd bij het ontstaan van de klachten en het voorkomen van de aandoening bij meerdere personen in één familie. Hoe groot de kans op een erfelijke oorzaak van dementie is, hangt af van de onderliggende aandoening.

De ziekte van Alzheimer uit zich vaak met geheugenverlies en oriëntatieproblemen. Bij patiënten bij wie de ziekte op jonge leeftijd ontstaat, staan vaak andere klachten op de voorgrond, zoals problemen met waarnemen, handelen of spreken. Wanneer de ziekte van Alzheimer op oudere leeftijd tot uiting komt (ouder dan 65 jaar), wordt zelden een verklarende mutatie in het DNA aangetoond. Wanneer iemand de ziekte al op jonge leeftijd ontwikkelt, is de kans op een mutatie afhankelijk van zijn familieanamnese: wanneer er geen andere familieleden zijn met dementie is de kans op een erfelijke oorzaak klein, maar wanneer ook één van de ouders op jonge leeftijd dementie had, is de kans op een erfelijke oorzaak juist groot. In bijna de helft van de families waarin het zeer waarschijnlijk is dat er een erfelijke aanleg voor de ziekte van Alzheimer speelt, kan met de huidige kennis en technieken de erfelijke oorzaak niet worden aangetoond. Hierdoor is het momenteel niet mogelijk om met DNA-onderzoek een erfelijke aanleg voor de ziekte van Alzheimer uit te sluiten.

Frontotemporale dementie (FTD) is een ziekte die vaak al op jonge leeftijd (jonger dan 65 jaar) tot uiting komt. FTD wordt gekenmerkt door gedrags- en karakterveranderingen, en/of taalstoornissen. Ook bij FTD is de kans op een aantoonbare erfelijke oorzaak afhankelijk van de familiegeschiedenis. Echter, bij FTD

wordt in een klein deel van de patiënten die geen belaste familiegeschiedenis hebben toch een erfelijke aanleg gevonden. Alhoewel nog niet alle erfelijke oorzaken bekend zijn, kan een groot deel van de families met FTD inmiddels verklaard worden door een mutatie in één van de op dit moment bekende genen. Sommige erfelijke oorzaken van FTD, waaronder de in Nederland meest voorkomende, geven niet alleen een verhoogd risico op FTD maar ook op amyotrofische lateraalsclerose (ALS), een ruggenmergaandoening die leidt tot snel progressieve spierzwakte.

De ziekte van Huntington is een aandoening die vooral bekend is vanwege de bewegingsstoornissen, zoals willekeurige dansbewegingen (*chorea*). De ziekte kan zich ook presenteren met gedragsverandering en stemmingswisselingen, zoals ook wordt gezien bij FTD. De ziekte van Huntington wordt altijd veroorzaakt door een te lange herhaling van een drietal bouwstenen (nucleotiden) op een specifieke locatie in het DNA. Daarom is deze ziekte per definitie erfelijk.

De erfelijke aandoeningen die dementie veroorzaken erven vrijwel altijd autosomaal dominant over. Dit betekent dat zonen en dochters van iemand met zo'n erfelijke ziekte ieder 50% kans hebben de aanleg te hebben geërfd. De penetrantie van de erfelijke oorzaken van dementie is hoog. Dit betekent dat iemand die een aanleg voor dementie bij zich draagt een zeer grote kans heeft om ziek te worden. De meeste ziekten die dementie veroorzaken kunnen niet genezen, geremd of voorkomen worden. Toch willen sommige familieleden zonder verschijnselen weten of zij drager zijn van de erfelijke aanleg. De reden van deze wens kan bijvoorbeeld zijn dat zij meer duidelijkheid willen over hun toekomst, of omdat zij willen voorkomen de aanleg door te geven aan hun toekomstige kinderen.

HET PROEFSCHRIFT

Het proefschrift is opgedeeld in drie delen, die elk een aspect van erfelijke dementie omvatten. Het eerste gedeelte (hoofdstuk 2) geeft een overzicht van de verschillende erfelijke oorzaken van dementie, de genetische counseling bij dementiepatiënten en de consequenties van voorspellend DNA-onderzoek. In het tweede gedeelte (hoofdstuk 3) wordt ingegaan op de vraag hoe vaak dementie een erfelijke oorzaak heeft en wat de verschijnselen zijn van de erfelijke vormen van dementie. In het laatste gedeelte (hoofdstuk 4) worden de uitkomsten besproken van onderzoek naar nieuwe erfelijke oorzaken van dementie.

Hoofdstuk 2.1 bevat een overzicht van de verschillende oorzaken van erfelijke dementie. Mutaties in het *presenilin 1* gen (*PSEN1*) zijn de meest voorkomende oorzaak van erfelijke ziekte van Alzheimer, mutaties in de genen *amyloid precursor protein* (*APP*) en *presenilin 2* (*PSEN2*) komen minder vaak voor. FTD kan worden veroorzaakt door mutaties in de genen *microtubul-associated protein tau* (*MAPT*) of (*pro*)*granulin* (*GRN*), of door een verlenging van een specifieke herhaling van een zestal nucleotiden (bouwstenen) van *chromosome 9 open reading frame 72* (*C9orf72*). In dit hoofdstuk bespreken we de symptomen die voorkomen bij de verschillende erfelijke oorzaken, en merken we op dat er overlap is tussen de genetische afwijkingen en de ziekteverschijnselen. Tot slot doen wij aanbevelingen aan welke patiënten met dementie genetisch onderzoek zou moeten worden aangeboden, en welk onderzoek dan geïndiceerd is. De meest opvallende aanbeveling die wij doen is dat aan alle patiënten met FTD genetisch onderzoek aangeboden wordt, ongeacht de familiegeschiedenis.

In **hoofdstuk 2.2** bespreken we de bevindingen van ons verkennend onderzoek naar het effect op de levensloop van voorspellend DNA-onderzoek naar de ziekte van Huntington of FTD bij gezonde mensen. Eerdere onderzoeken waren vooral gericht op het psychologische effect. Ons onderzoek richtte zich juist op de meetbare feitelijke verschillen in levensloop. Aan dit onderzoek hebben personen uit families met de ziekte van Huntington of erfelijke FTD meegewerkt: i) dragers van de ziekte die nog geen klachten hadden, ii) personen bij wie met DNA-onderzoek was aangetoond dat zij de aanleg níet hebben geërfd, en iii) personen met 50% kans op de aanleg die zich (nog) niet hebben laten testen. De deelnemers moesten 35 jaar of ouder zijn, en dragers en niet-dragers moesten minstens 2 jaar vóór de start van het onderzoek zijn getest op de aanleg. Aan de deelnemers zijn vele vragen over privéleven en werk gesteld middels twee vragenlijsten. Er waren 17 dragers, 30 niet-dragers en 27 niet geteste risicodragers die voldeden aan de criteria en beide vragenlijsten hadden ingevuld. We vonden geen significante verschillen tussen de drie groepen in werk, financiële situatie, levensstijl of angst of depressie. Draggers waren iets vaker alleenstaand en kinderloos, maar dit verschil was niet significant. Deze uitkomsten suggereren dat voorspellend DNA-onderzoek bij gezonde familieleden geen grote nadelige gevolgen heeft, of nadelige gevolgen bij slechts een deel van de personen. Echter, aangezien het aantal deelnemers aan het onderzoek beperkt is en omdat we alleen de gegevens hebben van mensen die deel wilden nemen aan het onderzoek (*response bias*), is aanvullend onderzoek nodig voordat deze uitkomsten gebruikt kunnen worden in de patiëntenzorg.

Hoofdstuk 3 omvat twee onderzoeksprojecten naar de frequentie van mutaties in patiënten met dementie en naar symptomen en verschijnselen bij erfelijke dementie. **Hoofdstuk 3.1** gaat specifiek over het *C9orf72* gen. Kort na de ontdekking van deze erfelijke oorzaak van FTD hebben wij in een Nederlands cohort van 353 patiënten met FTD en 522 gezonde personen de frequentie bepaald van een te groot aantal herhalingen van zes specifieke bouwstenen in dit gen (*hexanucleotide repeat expansion*). Deze mutatie werd gevonden in 28,7% van de patiënten met FTD die een familielid met FTD of ALS hadden, en in 2,2% van de FTD-patiënten zonder belaste familiegeschiedenis. De gemiddelde beginleeftijd van FTD bij de *C9orf72* repeat expansion was 56,9 jaar (variërend van 39 tot 76 jaar), en de gemiddelde ziekteduur was 7,6 jaar (1 tot 22 jaar). De meeste patiënten met de *C9orf72* hexanucleotide repeat expansion hadden voornamelijk karakterveranderingen, en sommigen hadden naast de FTD ook ALS. De beeldvorming van de hersenen vertoonde wisselende afwijkingen; meest voorkomend was atrofie van voornamelijk de slaapkwabben. Bij weefselonderzoek van de hersenen van 10 overleden personen met een *C9orf72* hexanucleotide repeat expansie werden, naast verval van de voor- en slaapkwabben ook ophopingen gezien van het neuronale transactieve response DNA binding protein (TDP) eiwit.

In **hoofdstuk 3.2**, bespreken we het onderzoek naar de frequentie van een aantoonbare erfelijke aanleg voor dementie bij Nederlandse patiënten met dementie op jonge leeftijd. Ook hebben we gekeken of in deze patiëntengroep mutaties voorkomen in het *PRKAR1B*-gen, een gen waarin kort ervoor in een familie met FTD-achtige verschijnselen een mutatie was gevonden. In een groep van 229 patiënten met de ziekte van Alzheimer gediagnosticeerd vóór het 70^e jaar, vonden we in 3,5% van de patiënten een *PSEN1* mutatie en in 0,4% een *APP* mutatie. Het *PSEN2* gen werd niet onderzocht. Van de FTD-patiënten had 9,9% een *C9orf72* hexanucleotide repeat expansie, 2,7% een *GRN* mutatie en 1,4% een mutatie in het *MAPT*-gen. Ook werden mutaties in *C9orf72*, *GRN* en *MAPT* teruggevonden in patiënten met de ziekte van Alzheimer: ieder met een frequentie van 0,4%. We vonden geen mutaties in het *PRKAR1B* gen. We concludeerden dat in ons Nederlandse patiëntengroep met de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd mutaties in het *PSEN1* gen het meest voorkomen, maar alsnog zeldzaam zijn, en dat de *C9orf72* hexanucleotide repeat expansie de meest voorkomende erfelijke oorzaak van FTD is. Ook concludeerden we dat mutaties in het *PRKAR1B* gen waarschijnlijk zeldzaam zijn in Nederlandse patiënten met de klinische diagnose FTD of ziekte van Alzheimer.

In hoofdstuk 4 bespreken we de genetische achtergrond en de verschijnselen in twee families met een vermoedelijke erfelijke aanleg voor dementie. In **hoofdstuk 4.1** bespreken we een familie waarin drie personen cognitieve klachten hadden, een verlaagd amyloid-beta-42 eiwit niveau in de hersenvloeistof en meerdere microbloedingen in de hersenen. In de familie zou de ziekte van Alzheimer voorkomen, passend bij een autosomaal dominante overerving. In alle drie de familieleden werd met whole exome sequencing, een methode waarbij al het DNA dat codeert voor eiwitten wordt geanalyseerd, een variant aangetoond in het *CCM2* gen leidend tot de aanmaak van een verkort transcript. Deze variant werd niet gevonden in 363 patiënten met dementie op jonge leeftijd, al dan niet met microbloedingen, en is eveneens niet beschreven als bekende variant in databases. Daarbij bleken twee van de drie familieleden drager te zijn van tweemaal (*homozygoot*) het *APOE-ε4* allel, het derde familielid had eenmaal dit allel (*heterozygoot*). Mutaties in het *CCM2* gen geven familiale cerebrale cavernuze malformaties, een aandoening die gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op kleine vaatkluwen in hersenen en ruggenmerg (cavernomen). Het *APOE-ε4* allel is een erfelijke risicofactor voor de ziekte van Alzheimer en leidt tot een vroegere beginleeftijd van de ziekte, en geeft tevens een verhoogd risico op microbloedingen. Twee van de drie familieleden bleken inderdaad één of enkele cavernomen te hebben. De microbloedingen zouden veroorzaakt kunnen worden door het ApoE eiwit, maar zouden ook bloedingen uit kleine cavernomen kunnen zijn. De cognitieve klachten, het lage niveau van het amyloid-beta-42 eiwit in het hersenvocht en de microbloedingen passen bij een voorstadium van de ziekte van Alzheimer, maar het feit dat de cognitieve klachten van de drie familielieden nauwelijks toenamen past hier niet bij. Vermoedelijk hebben zowel de variant in het *CCM2* gen als het *APOE-ε4* allel bijgedragen aan de klachten en verschijnselen bij de patiënten.

In **hoofdstuk 4.2** bespreken we een familie waarin meerdere personen de ziekte van Alzheimer hebben, passend bij een autosomaal dominante overerving. De aangedane familieleden hadden variabele klachten en verschijnselen. Alle vier aangedane personen van wie DNA beschikbaar was bleken homozygoot voor het *APOE-ε4* allel. De beginleeftijd van de klachten varieerde tussen de 61 en 74 jaar, waarbij sommigen microbloedingen hadden bij beeldvorming van de hersenen en sommigen opvallende bevindingen bij electroencephalographisch onderzoek (EEG). Met whole exome sequencing werd een zeldzame variant in het VPS10 domein van het *sortilin-related* receptor gen (*SORL1*) gevonden, die wel aanwezig was bij drie aangedane familielid maar niet bij het geteste niet-aangedane familielid. Dit gen, en specifiek veranderingen in dit domein van dit gen, zijn eerder gevonden in patiënten met de ziekte van

Alzheimer. Met segregatieonderzoek werd de variant ook aangetoond bij het vierde aangedane familielid en bij één jong familielid zonder klachten.. Daarnaast werd een zeldzame variant in het *TSHZ3* gene gevonden in drie aangedane en één jong niet aangedaan. Zowel het *SORL1* als het *TSHZ3* eiwit zijn betrokken in de amyloid pathway, welke betrokken is bij het ontstaan van de ziekte van Alzheimer. Vermoedelijk heeft de combinatie van de *APOE-ε4* homozygotie en de aanwezigheid van de *SORL1* variant, en mogelijk ook de *TSHZ3* variant, gezorgd voor het ontstaan van de ziekte van Alzheimer in deze familie. Mogelijk spelen ook in andere families waarin de ziekte van Alzheimer een autosomaal dominante oorzaak lijkt te hebben, meerdere factoren een rol bij het ontstaan.

CONCLUSIE

Met dit proefschrift hebben wij een bijdrage geleverd aan verschillende aspecten van erfelijke dementie. Allereerst hebben wij voor klinisch genetici een overzichtsartikel opgesteld met alle informatie die nodig is voor het counselen van een patiënt met dementie of zijn familie, inclusief aanbevelingen voor genetisch onderzoek. Ook hebben wij een eerste stap gezet in het onderzoeken van de consequenties van voorspellend DNA-onderzoek naar ziekten die dementie veroorzaken op de levensloop. Wij hebben bijgedragen aan de kennis over het *C9orf72* gen, en het eerste onderzoek verricht naar het voorkomen van de ziekte van Alzheimer op jonge leeftijd in Nederland. Tot slot hebben wij getracht nieuwe erfelijke oorzaken van dementie te vinden, waarbij wij zijn gestuit op een andere aandoening die mogelijk een deel van de klachten verklaard in één familie, en op een vermoedelijk samenspel van meerdere genetische factoren in een tweede familie.

Alhoewel er veel onderzoek naar dementie is verricht, is de kennis over dementie nog zeer beperkt. De grootste behoefte is aan een goede behandeling, liefst preventief of genezend, of anders in elk geval het ziekteproces remmend. Genetisch onderzoek heeft reeds bewezen van groot belang te kunnen zijn in het ontrafelen van ziekteproces en daarmee in het dichterbij brengen van mogelijke oplossingen. Onderzoek naar nieuwe erfelijke oorzaken van ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en FTD en naar het effect van deze erfelijke oorzaken op processen in het lichaam is daarom van groot belang.