

“Is dementie erfelijke en bij welke patiënten kunnen we er onderzoek naar doen?”

Sven van der Lee, senior onderzoeker, geneticus, Amsterdam UMC

s.j.vanderlee@amsterdamumc.nl

Geen persoonlijke disclosures

Disclosures Alzheimercentrum en humane genetica:

The Alzheimer Center Amsterdam has received unrestricted funding from:

- Aegon Nederland, Alzheimer Nederland, Stichting VUmc Fonds, Heineken Nederland, Genootschap tot Steun Alzheimercentrum, Alzheimer Rally, Pasmaan Stichting and many others.

Commercial consortium partners:

- Life-MI, Brain Research Center, AVID, Nutricia, FrieslandCampina, DSM, ADx Neurosciences, Roche AG, Health-Holland.

Contract research partners:

- GE Healthcare, Combinostics, FujiFilm-Toyama, Vivoryon, IBC, Brainstorm-Cell, Ionis, Biogen, Novartis, EIP, Alzheon, AC Immune.

Grant funding:

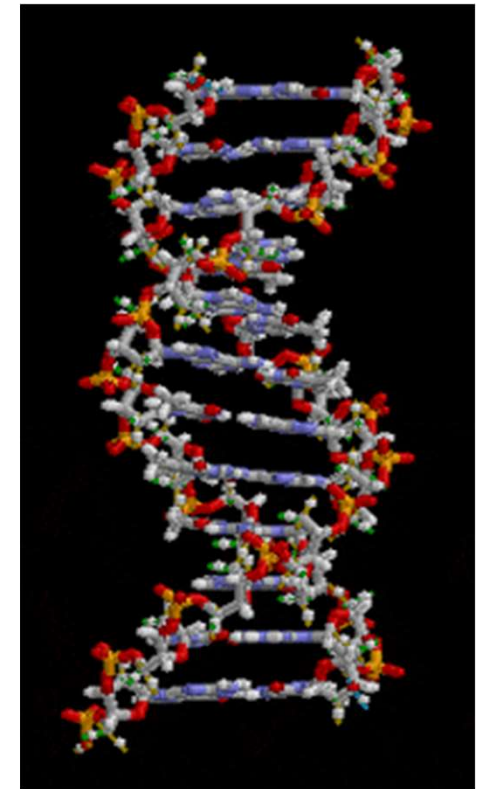
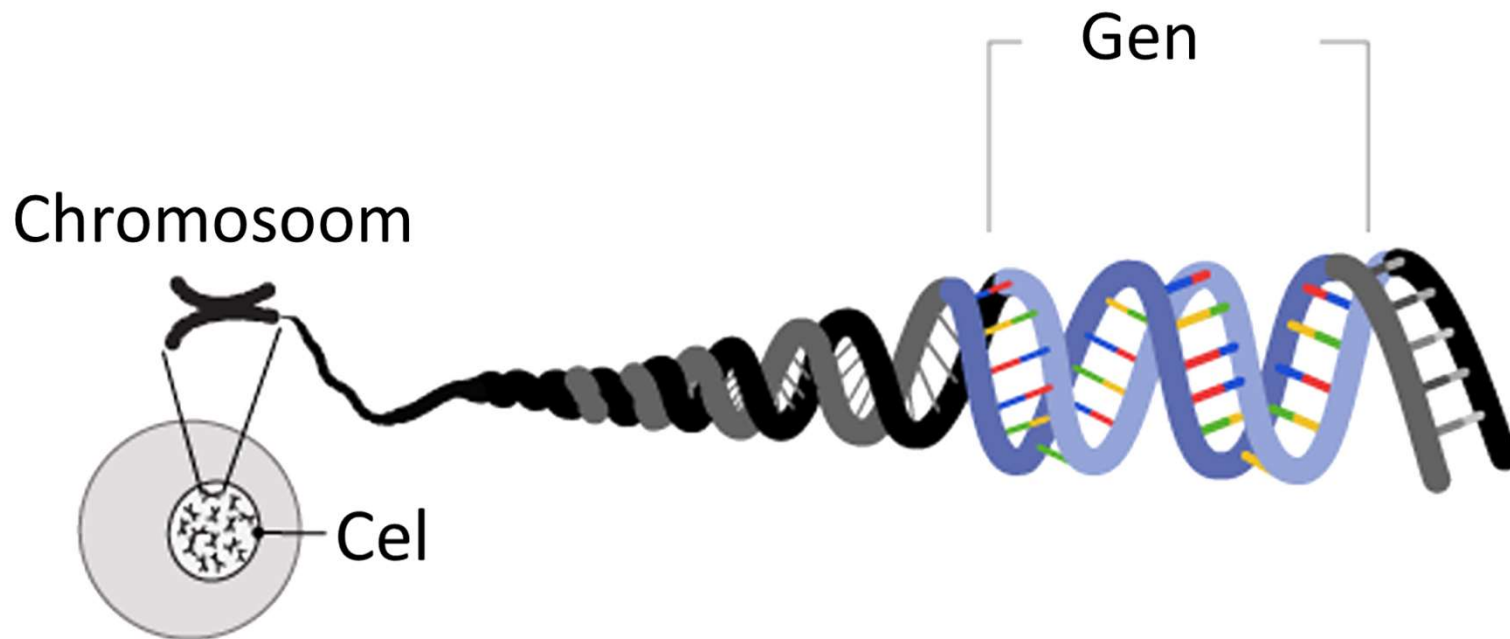
- NWO, ZonMW, CVON, EU-JPND, EU-IMI, Alzheimer Nederland, Health-Holland Top Sector Life Sciences & Health, Stichting Dioraphte, Gieskes Strijbis.



fotografeer erop los en de slides worden gedeeld.

Wat mij fascineert

DNA



Wat mij fascineert

- ~6 miljard (6.000.000.000) bouwstenen in het DNA
- ~1 miljoen (1.000.000) bouwstenen verschillend per persoon
- We zijn dus allemaal 99,98% hetzelfde!



Erfelijkheid: overeenkomsten over generaties



“Is dementia erfelijke en bij welke patiënten kunnen we er onderzoek naar doen?”

**Persoonlijk doel:
Erfelijkheid van Onderzoek naar de praktijk**

Regels: Interactieve discussie, onderbreken mag op ieder moment, rare vragen bestaan niet en ik weet niet alles.

Regels van de workshop

- Onderbreken mag op ieder moment
- Er bestaan alleen goede vragen
- Ik weet niet alles

Heeft u wel eens een patiënt met dementie
verwezen voor een DNA-test?

Ja

Nee

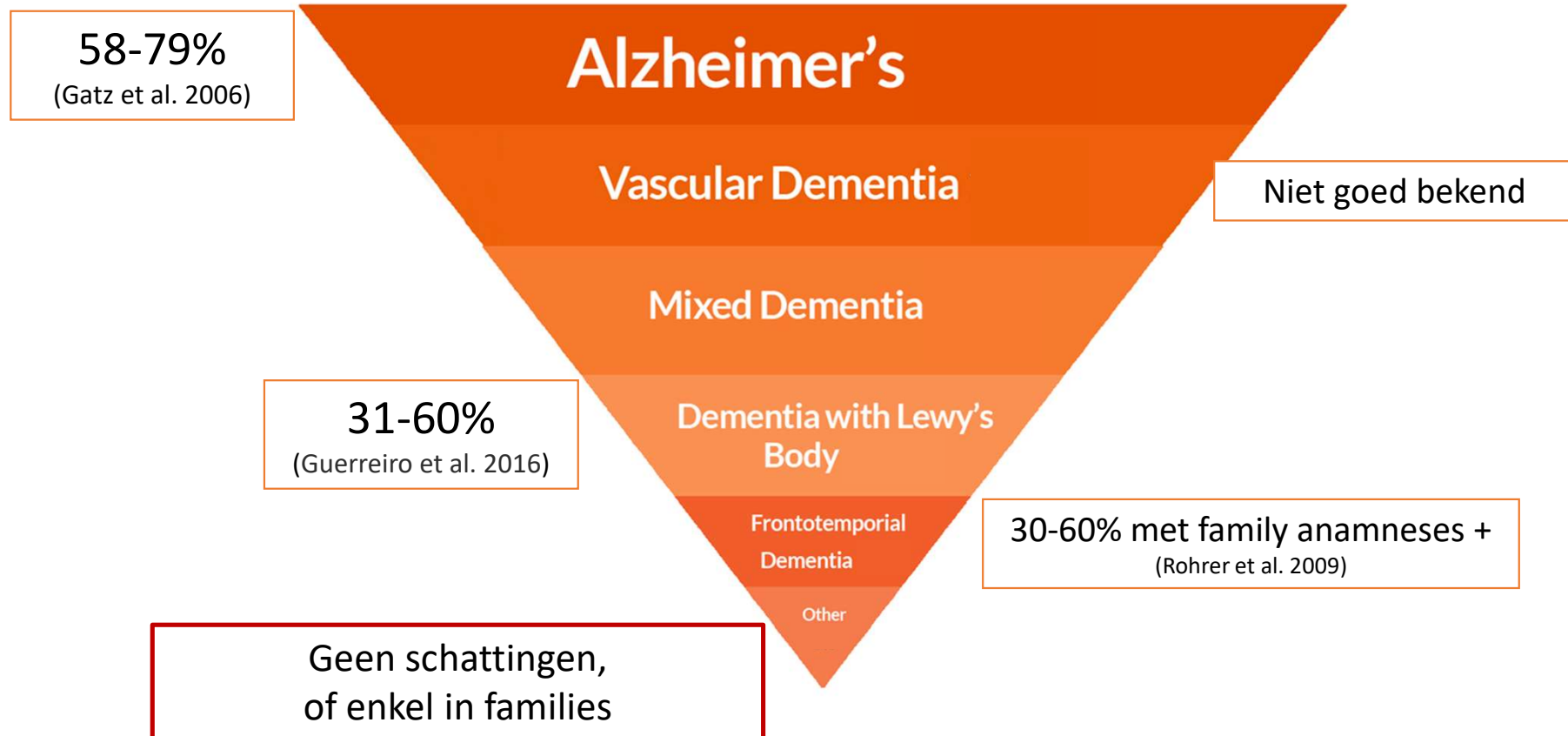
Heeft u wel eens vragen gehad over
erfelijkheid bij dementie?

Ja

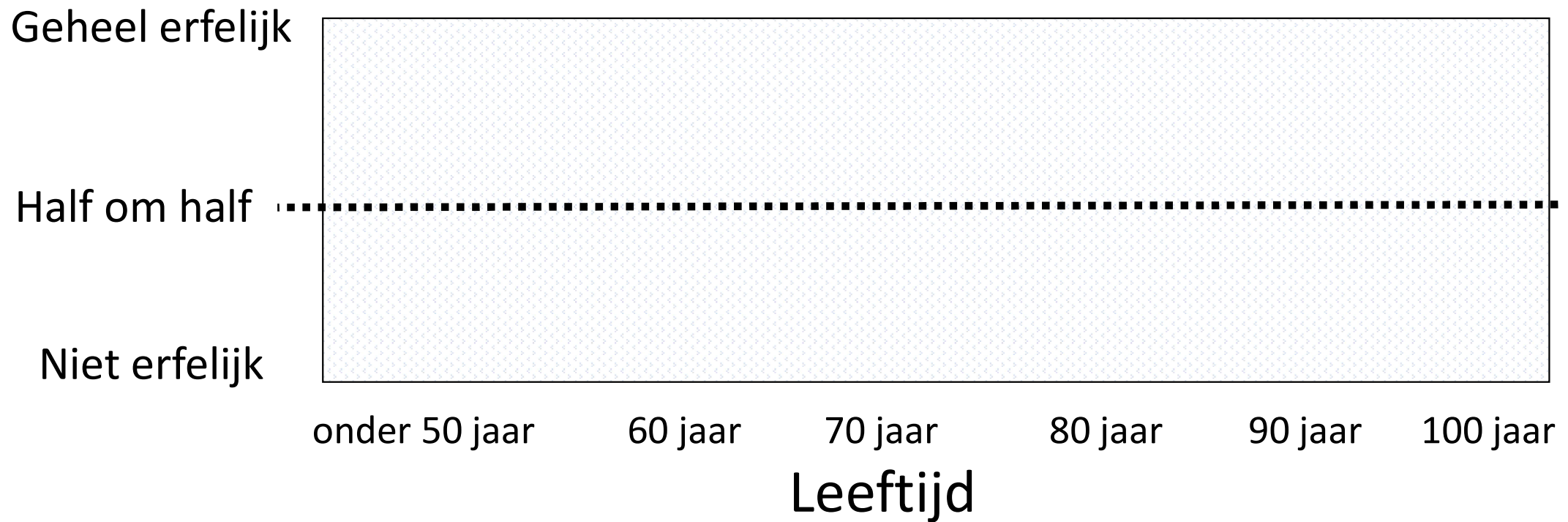
Nee

1. Dementie is grotendeels erfelijk bepaald
2. Erfelijke dementie is erg zeldzaam

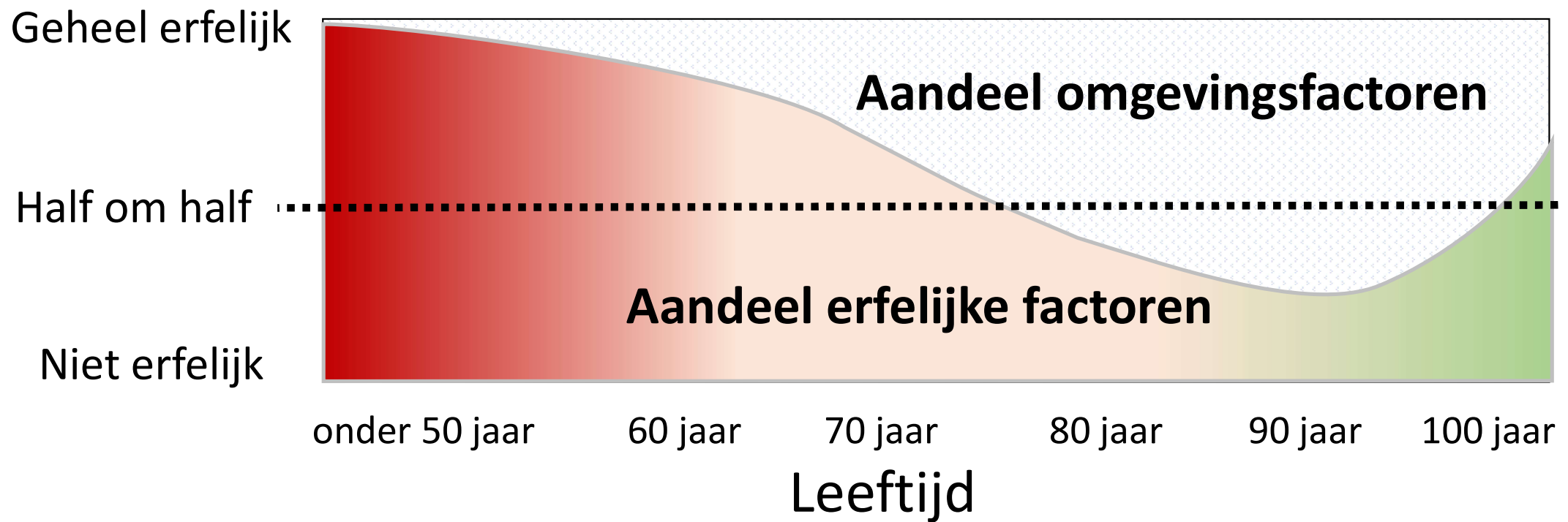
Dementie: belangrijke erfelijke component



Wat is de bijdrage van erfelijke factoren en omgevingsfactoren op dementia over de leeftijd?



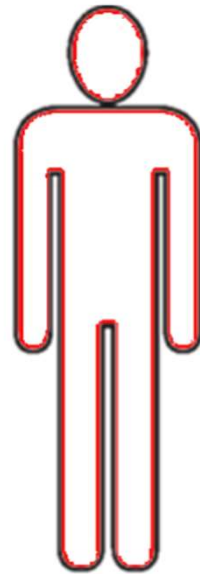
Wat is de bijdrage van erfelijke factoren en omgevingsfactoren op dementia over de leeftijd?



Kenmerken erfelijke oorzaken van Alzheimer

Erfelijke varianten

Variant 1	■	■
Variant 2	■	■
Variant 3	■	■
Variant 4	■	■
Variant 5	■	■
Variant 6	■	■
Variant 7	■	■



Genen:
PSEN1, PSEN2,
APP, SORL1

één variant (mutatie)

Kenmerken erfelijke oorzaken van Alzheimer

Erfelijke varianten

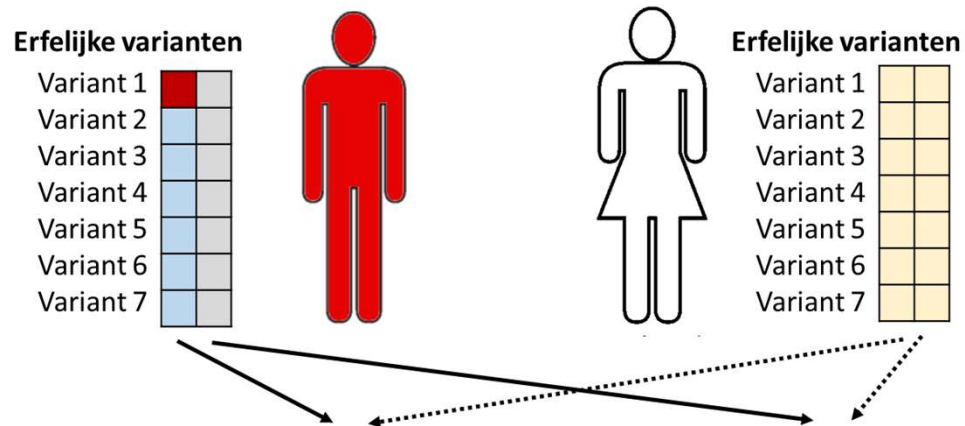
Variant 1	■	■
Variant 2	■	■
Variant 3	■	■
Variant 4	■	■
Variant 5	■	■
Variant 6	■	■
Variant 7	■	■



Genen:
PSEN1, PSEN2,
APP, SORL1

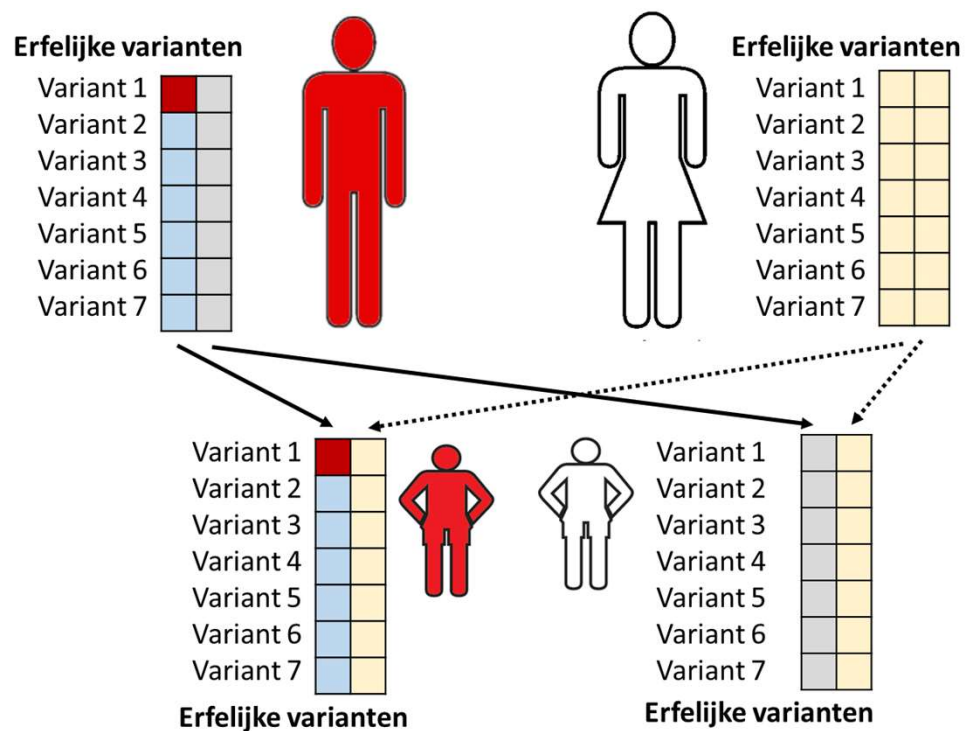
Een variatie (mutatie) → Ziekte van Alzheimer

Overerving Erfelijke Alzheimer



Genen:
PSEN1, PSEN2,
APP, SORL1

Overerving Erfelijke Alzheimer



Genen:
PSEN1, PSEN2,
APP, SORL1

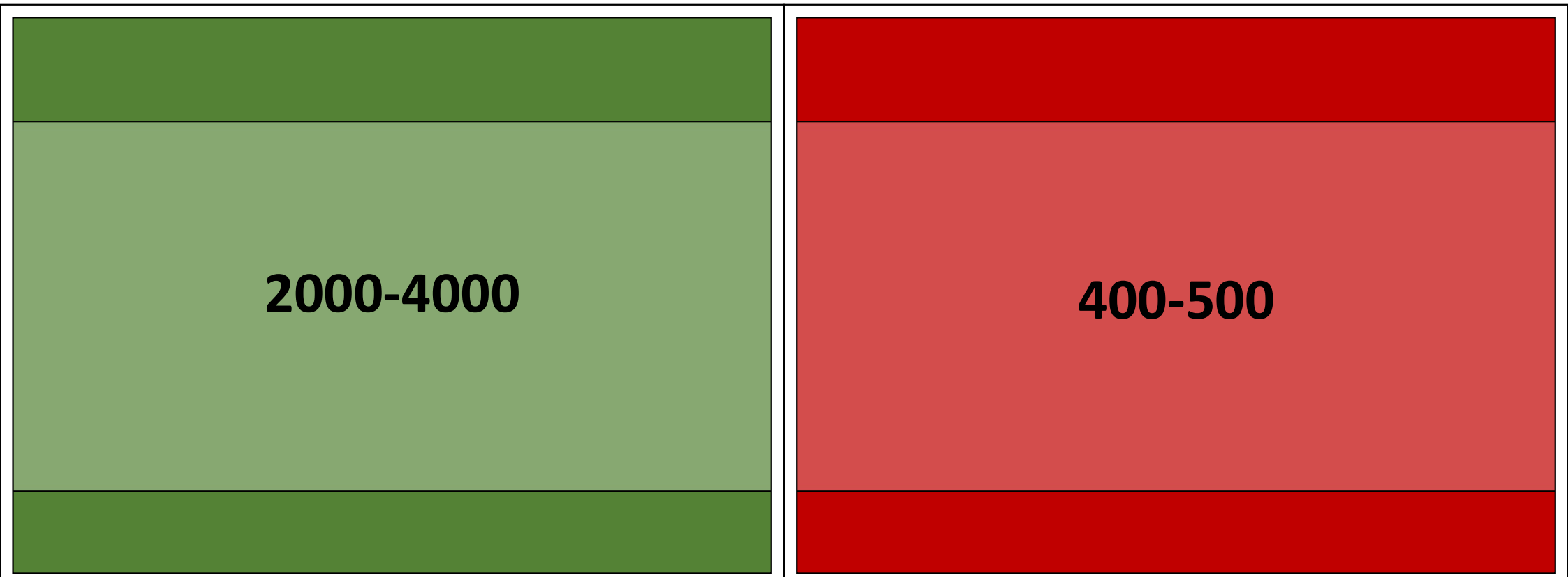
Ieder kind 50% kans op dragen (en dus Alzheimer)

**Wie kent een patient of familie met
erfelijke dementie?**

Ja

Nee

Hoeveel mensen hebben dementie door een erfelijke vorm van dementie in Nederland?

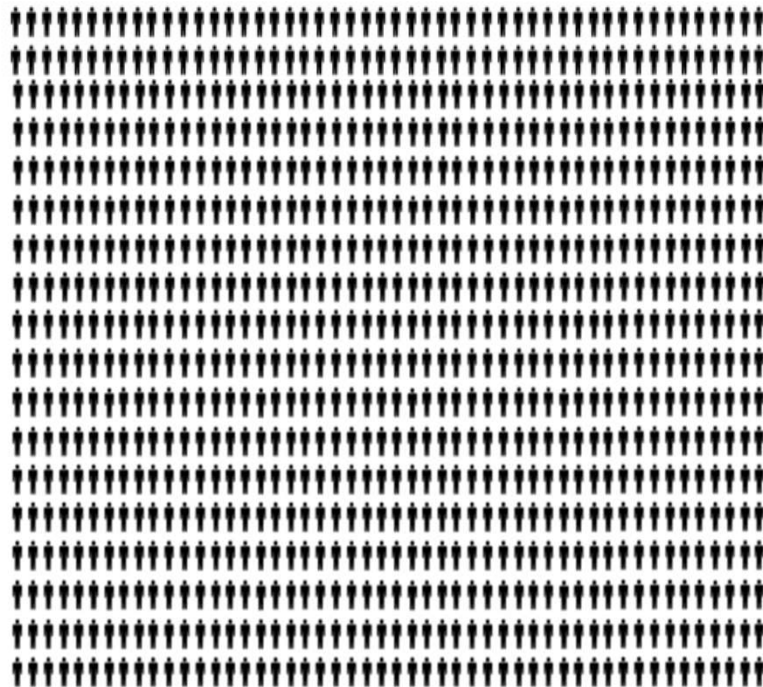


2000-4000

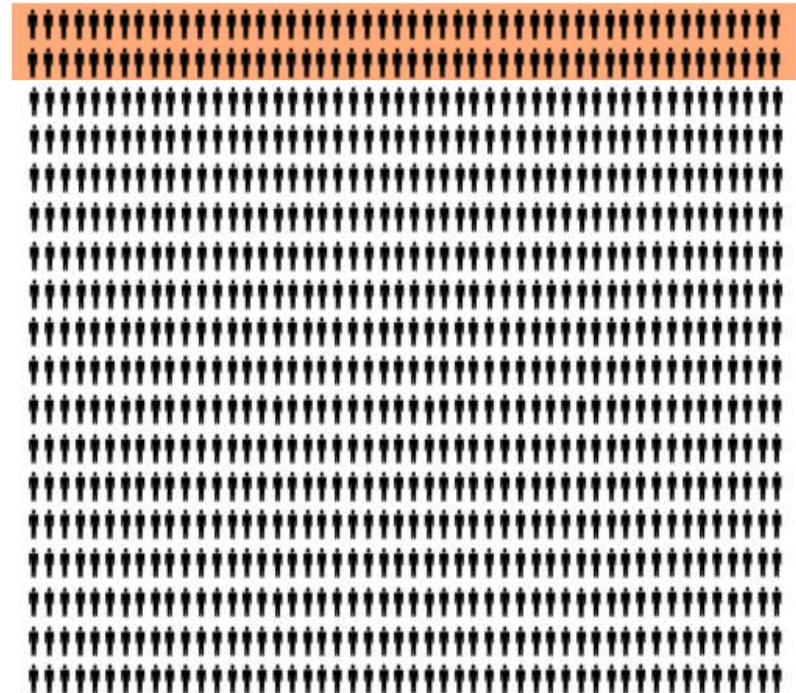
400-500

Erfelijke dementie is zeldzaam

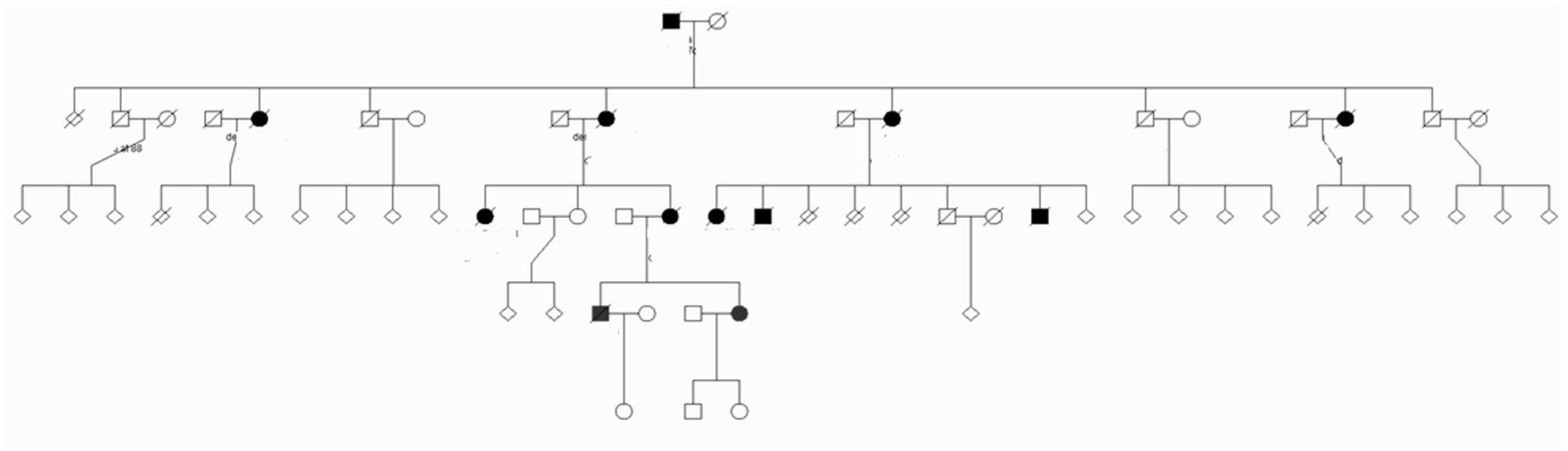
1 op de 250 patiënten met Alzheimer



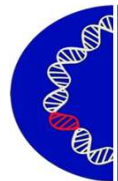
1 op de 10 patiënten met FTD



Niet zeldzaam in de families mét een oorzaak



Het landschap van dementie genen



Monogene / familiair
Zeldzaam, maar veroorzaakt hoog risico op dementie in families

*PSENEN, ANG
SIGMAR1, SLC20A2,
CHCHD10, C19ORF12
CSF1R, CTSF, EIF4G1, UBQLN2
TARDBP, TREM2 HNRNPA2B1,
OPTN, PDGFB, PDGFRB, HTRA1,
NPC2, HD, ITM2B, ALS2, NPC1, PPT1
PRKAR1B, PRNP, ATP7B, SERPINI1 SETX,
XPR1, CTSD, SOD1 SPG11, SQSTM1,, CP
NOTCH3, TYROBP CLN5, VPS13A,
ERBB4, HNRNPA1, CLN3*

*C9ORF72
FUS, VCP, CCNF,
TBK1 CHMP2B,
GRN, MAPT*

*LRRK2
MAPT*

*LRP10
SNCA, SNCB*

*PSEN1, PSEN2,
APP, SORL1*

DIK = in laatste 10 jaar

Dementie type

Ziekte van Alzheimer

Dementie met
Lewy-bodies

Frontotemporaal
dementie

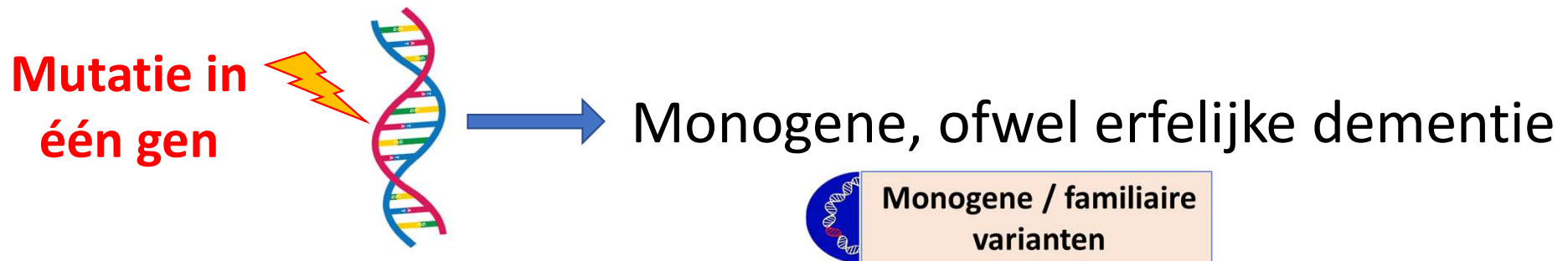
Progressive
supranuclear palsy

Andere dementien

1. Dementie is grotendeels erfelijk bepaald
2. Erfelijke dementie is relatief zeldzaam

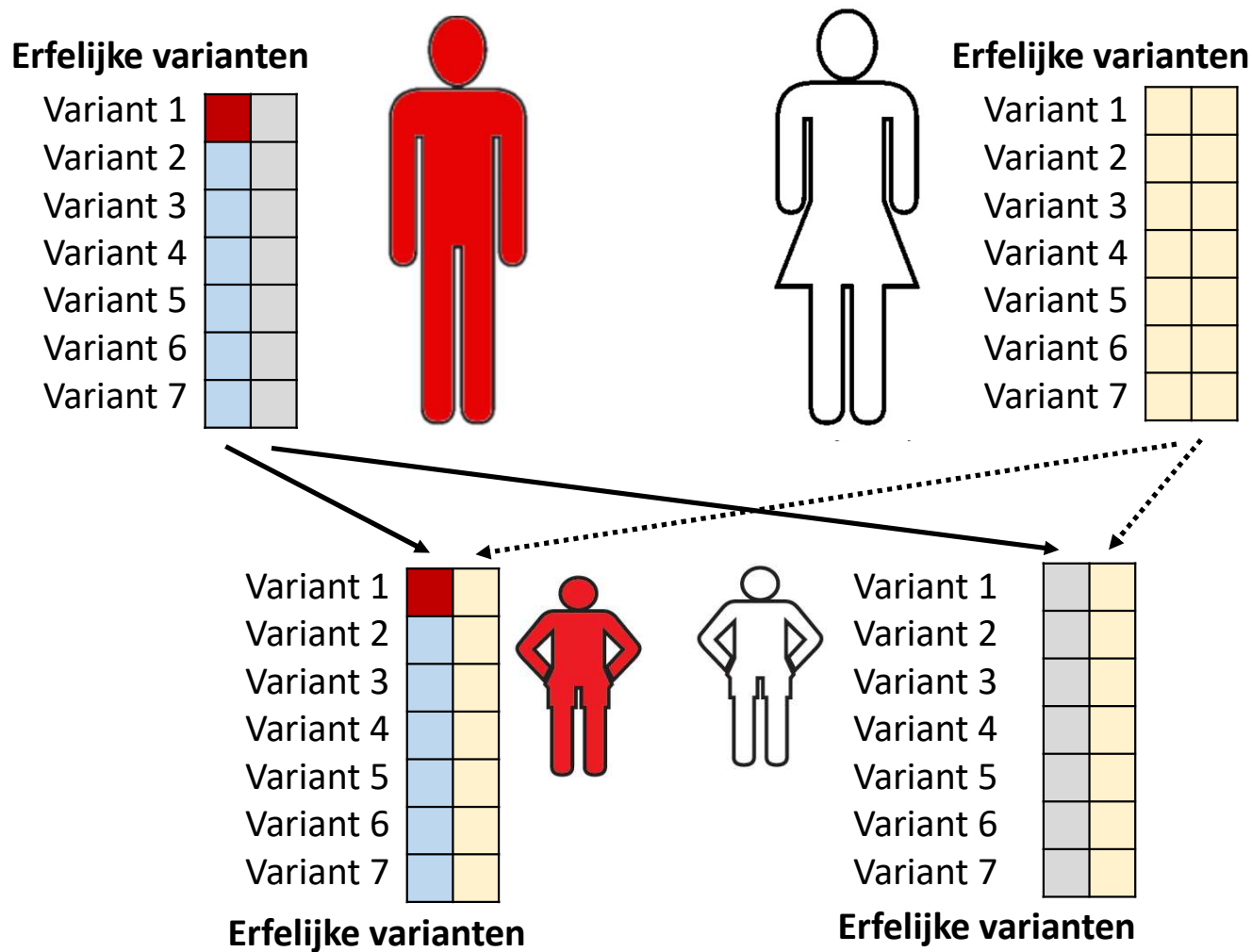
Erfelijkheidsonderzoek bij dementie: Wat doet wie en bij welke patiënten?

In kliniek: monogene/erfelijke/familiare dementie



- Variatie waar we (bijna) zeker weten dat ze ziekte veroorzaken
- Bevestigen van de diagnose
- Kan dementie in families verklaren en voorspellen

Uitleg overerving: Familiare dementie



Screening met een 'Dementie panel'

- 'Core genen' → klein aantal genen, maar mutaties komen het 'vaakst' voor
 - *PSEN1, MAPT, GRN, C9ORF72, APP*
- Andere genen → Veel verschillende genen, mutaties zijn zeer zeldzaam
 - *PSENEN, ANG, SIGMAR1, SLC20A2, CHCHD10, C19ORF12, CSF1R, CTSF, EIF4G1, UBQLN2, TARDBP, TREM2, HNRNPA2B1, OPTN, PDGFB, PDGFRB, HTRA1, NPC2, HD, ITM2B, ALS2, NPC1, PPT1, PRKAR1B, PRNP, ATP7B, SERPINI1, SETX, XPR1, CTSD, SOD1, SPG11, SQSTM1, CP, NOTCH3, TYROBP, CLN5, VPS13A, ERBB4, HNRNPA1, CLN3 + 50*
- Aanvragen van specifieke genen: zoals bij de ziekte van Huntington, erfelijke ataxie
- Exome sequencing → extractie van genen → beoordeling door laboratoriumspecialist

Wie vraagt het onderzoek aan en bij wie?

- Behandelend specialist (neuroloog, geriater, specialist ouderengeneeskunde) of klinisch geneticus: bij patiënt met bewezen dementie
- Klinisch geneticus:
 - Niet aangedane familieleden indien:
 - Een zeer sterke verdenking is op familiale dementie
 - Er een genetische oorzaak is aangetoond bij een familielid
- Bij verdenking maar geen interesse of onenigheid in de familie: Adviseer DNA opslag en doe geen test.

Mogelijke uitkomsten

1. Een variatie (mutatie) gevonden die de ziekte veroorzaakt
2. Een of meerdere risicofactor gevonden die hebben bijdragen aan het ontstaan van de ziekte
3. Er wordt een variatie gevonden waar we de betekenis niet van weten
4. Er is geen oorzaak gevonden (dit betekend niet dat de ziekte niet erfelijk is)

1 op de 10 testen geeft een relevante uitkomst

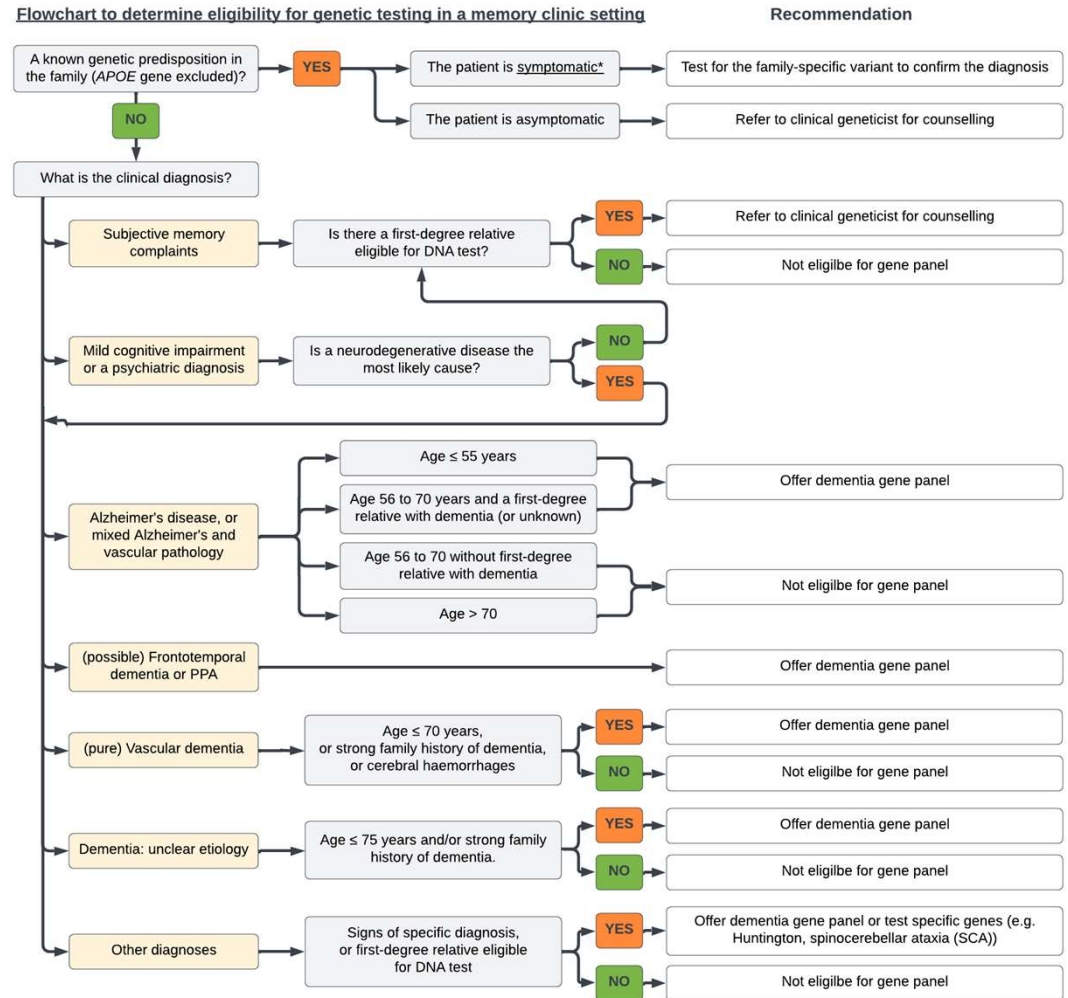
1. Een variatie (mutatie) gevonden die de ziekte veroorzaakt
2. Een of meerdere risicofactor gevonden die hebben bijdragen aan het ontstaan van de ziekte
3. Er wordt een variatie gevonden waar we de betekenis niet van weten
4. Er is geen oorzaak gevonden (dit betekend niet dat de ziekte niet erfelijk is)

Alleen 1 heeft consequenties: familieleden geïnformeerd en kunnen zich laten testen op deze mutatie als zij dit willen

Wanneer erfelijkheidsonderzoek?

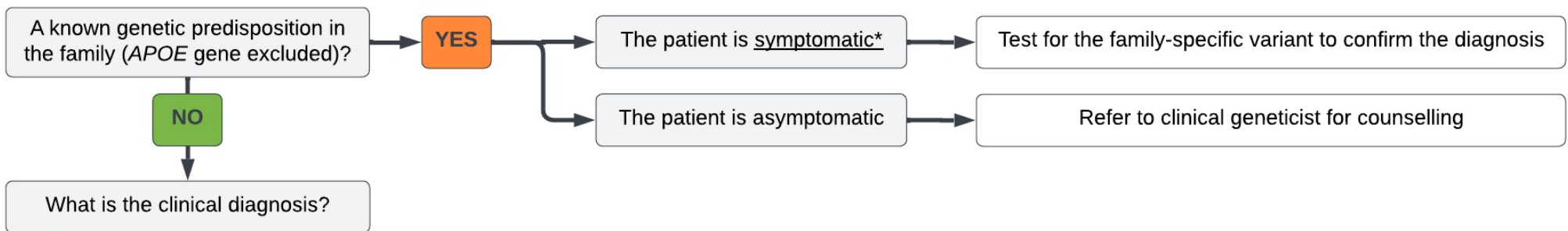
- Als patiënt(e) in aanmerking komt
- Als het belangrijk is voor patiënt(e)
- Bij voorkeur familie informeren voor de test, maar patiënt(e) is de 'baas'.
- 'Diagnostisch' bij onduidelijk ziektebeeld

Wie komt er in aanmerking?

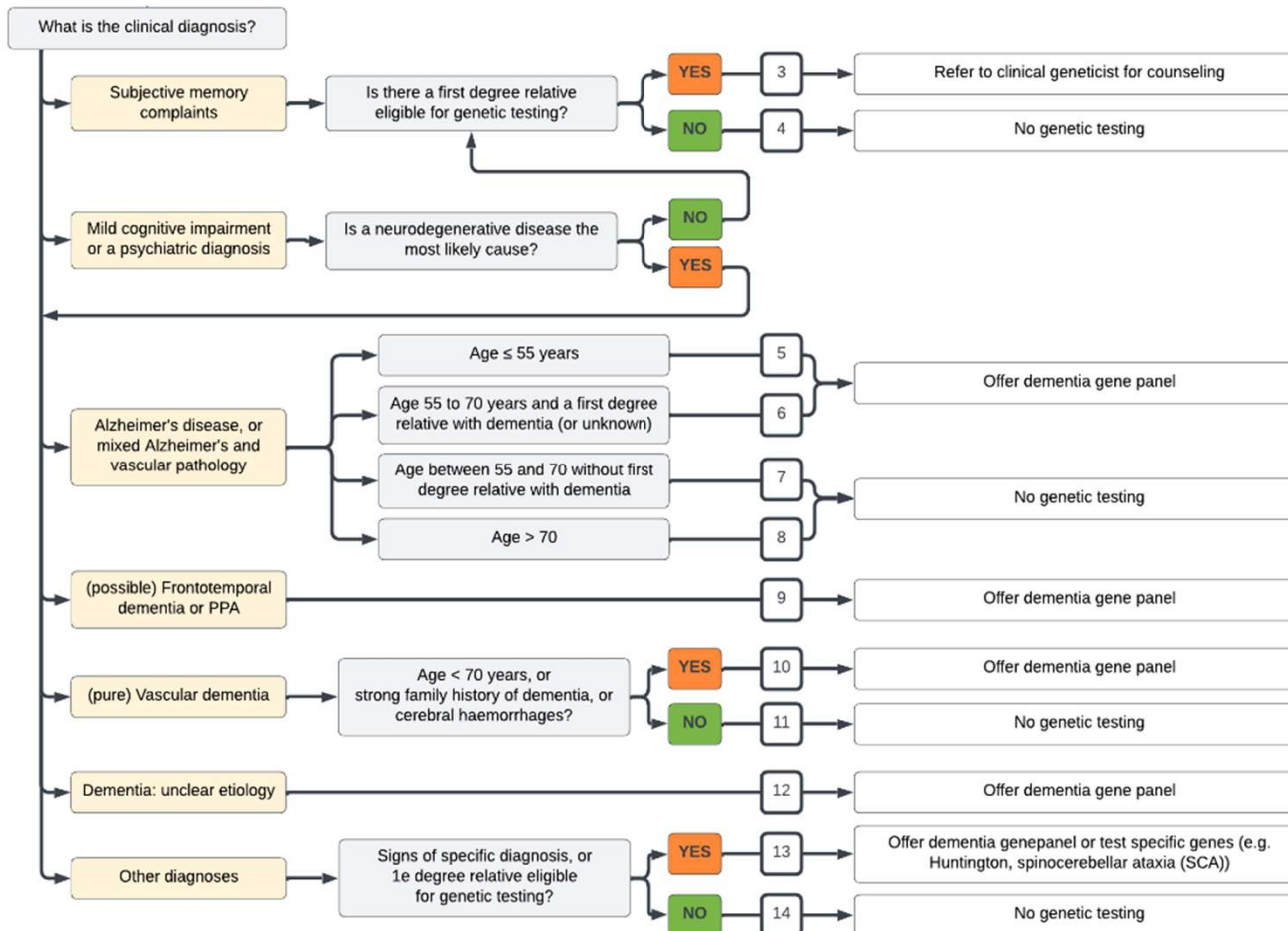


Schema: Er is een mutatie bekend

Flowchart to determine eligibility for genetic testing in a memory clinic setting



Schema: Er is GEEN mutatie bekend



- Ongeveer bij 1 op 10 een oorzaak
- Als patient in aanmerking komt voor de test

Gevolgen van vinden van een oorzaak

- Voor patient: weinig, mogelijk deelname medicijnstudies
- Voor familieleden:
 - Veel emotionele impact (altijd begeleiding MMW)
 - Hypotheekaanvraag, geen gevolgen
 - Aanvraag levensverzekering (zolang onder 330k mogen er geen directe vragen over gesteld worden). Echter er worden wel veel 'omvloerste vragen' gesteld.
 - Arbeidsongeschiktheidsverzekering: lastig na vaststellen dragerschap, advies: afsluiten voor dragerschap en indexeren.

Meer info: www.erfocentrum.nl



Verzekeren en erfelijkheid

Protocol Verzekeringskeuringen:
als u een medische keuring moet
ondergaan naar aanleiding van uw
gezondheidsverklaring

U moet worden
gekeurd! En nu?

Erfelijkheidsonderzoek bij dementie: Wat doet wie en bij welke patiënten?

Vragen?

Sven van der Lee; s.j.vanderlee@amsterdamumc.nl