

## GENETISCHE BENADERING VAN ALZHEIMER DEMENTIE

Christine Van Broeckhoven



Neurodegeneratieve Hersenziekten Groep,  
Department Moleculaire Genetica, VIB,  
Laboratorium voor Neurogenetica,  
Instituut Born-Bunge, Universiteit Antwerpen

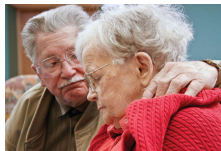
## Inhoud

- Vergrijzing
- Onze Hersenen
- Geheugen en Dementie
- Ziekte van Alzheimer
- Wetenschappelijk Onderzoek
- Genetisch Onderzoek
- Ziekteproces

## Demografische gegevens

### ▪ Vergrijzing

- Teken van welvaart!
- Daling van de sterfte en toename van de levensverwachting  
*2009: gemiddeld 80 jaar; vrouwen 82,4 en mannen 77,2 jaar*
- Stagnatie van het aantal geboortes
  - Gemiddeld aantal kinderen per vrouw 1,77



In 2030 zal 25% bevolking ouder zijn dan 65 jaar!

Bron: Europese Commissie

## Prevalentie van Dementie

Leeftijd (jaren)	Prevalentie van dementie in West Europa (%)
60-64	0.9 ± 0.1
65-69	1.5 ± 0.2
70-74	3.6 ± 0.2
75-79	6.0 ± 0.2
80-84	12.2 ± 0.8
≥85	24.8 ± 1.0

*95+ groep: 1 op 2 vrouwen en 1 op 3 mannen met Alzheimer dementie (EuroCoDe studie)*

Wereldwijd in 2010:

**35,6 miljoen dementiepatiënten**

Toename in levensverwachting



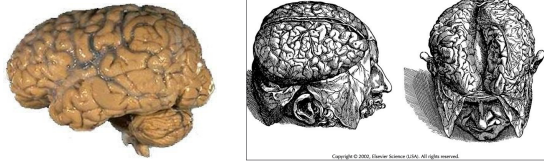
**Aantal mensen met dementie verdubbelt elke 20 jaar!**

**65,7 miljoen in 2030**

**115,4 miljoen in 2050**

ADI World Alzheimer Report 2009

## Onze hersenen



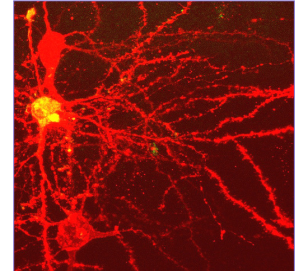
- Architectuur van de hersenen:  
Hersenschors (grijze stof) + witte stof  
Hersenen zijn dynamisch (plastisch)
- Hersenschors bevat de cognitieve functies van de mens  
zoals denken, redeneren, geloven, plannen, sociaal en politiek bewustzijn, taal, spreken,....

## Informatie netwerk

Opgebouwd uit 100 miljard cellen  
Per cel meer dan 10 000 verbindingen  
Vormt een netwerk van 1 biljard verbindingen

Een hersencel of **neuron**  
is de **functionele eenheid**  
van onze hersenen

Een **informatienetwerk** van  
hersencellen die samen  
onze biologische harde  
schijf vormen

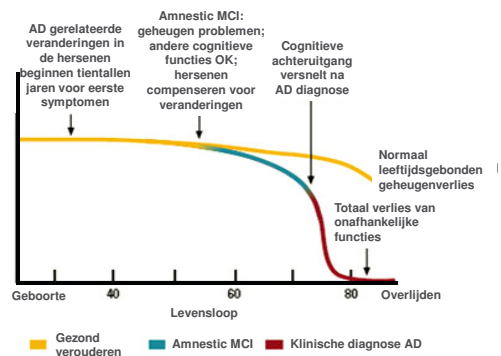


## Geheugen en Veroudering

Iedereen krijgt problemen met het geheugen bij het ouder worden!

- Normaal verouderen → milde vergeetachtigheid  
Verlies van contact tussen hersencellen.  
**= het informatienetwerk zit losser!**  
**= gevolg: informatie wordt trager doorgegeven**
- Pathologisch verouderen → dementie  
Verlies van hersencellen.  
**= gaten in het informatienetwerk!**  
**= gevolg: informatie gaat verloren**

## Natuurlijk verloop van de ziekte van Alzheimer



## Soorten Dementie

- Dementie is een **verzamelnaam**, meer dan 60 soorten
  - geleidelijke achteruitgang van de verstandelijke functies en geestelijk functioneren staan centraal
- De belangrijkste vormen zijn:
  - **Ziekte van Alzheimer (AD)** : 50-70%
  - Vasculaire dementie (VaD) : 15%
  - Lewy Body dementie (LBD) : 10%
  - Frontotemporale dementie (FTD) : 5-10%
  - Andere zeldzame vormen

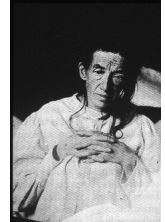


## ZIEKTE VAN ALZHEIMER

De ziekte is genoemd naar de Duitse neuropsychiater **Alois Alzheimer** (1864 – 1915)

Hij beschreef in 1906 als eerste de kenmerkende hersenletsels in de hersenen van een 51-jarige vrouw.

**Auguste D.**



## HERSENLETSELS

Onderzoek van de hersenen van de patiënt na overlijden:

Verlies van hersencellen

Eiwitklonters

plakken – **amyloïde**

kluwen – **tau**

bloedvaten - A $\beta$  amyloïde

Hersengebieden

geheugen en cognitie (hippocampus)



## Krimpend Brein

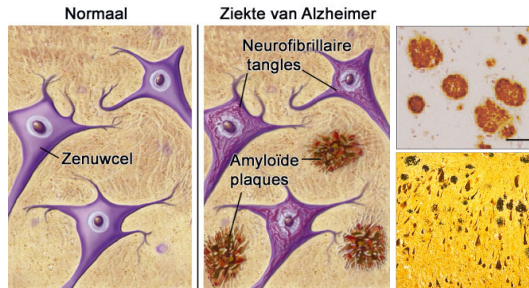
Gezonde persoon



Alzheimer patiënt



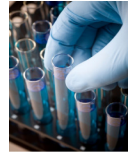
## Alzheimer pathologie



Eiwitklonters verstoren communicatie tussen de hersencellen:  
**Amyloïde plakken en Tau kluwen**

## Waarom genetisch onderzoek naar dementie?

- Voorwaarde voor therapie
  - Begrijpen wat er fout gaat in de hersenen
- Genetica als hulpmiddel
  - Inzichten in de ziekteprocessen
  - Wat zijn de sleuteleiwitten?
  - In welke processen spelen deze sleuteleiwitten een rol?



Patiënten met een genetische aanleg

Inzichten in de genetische oorzaken

Inzichten in de biologie

## Wetenschappelijk onderzoek is een proces van jaren

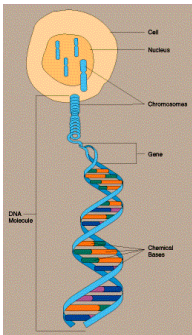


- Genetisch onderzoek → celbiologisch onderzoek → ....  
→ farmaceutica → .... → apotheek
- Wetenschappelijk onderzoek is gericht op de **patiënten van morgen**
- **Patiënten van vandaag** nemen deel aan het klinische en basis wetenschappelijke onderzoek
  - oorzaken van dementie in kaart brengen (epidemiologie)
  - klinische testen van experimentele medicaties (klinische trials)
  - sociale en economische factoren (demografische studies)
- Voor de **patiënten van vandaag** moeten we zorgen voor een betere opvang en goede begeleiding van de mantelzorgers

## Risicofactoren voor Dementie

- **Leeftijd**
  - Vanaf de leeftijd van 65 jaar stijgt het risico op dementie
  - Hoe ouder men is hoe hoger het risico op dementie
- **Erfelijkheid**
  - **Positieve familiegeschiedenis voor dementie**
  - **In 80% van de identieke tweelingen worden beiden ziek**
- **Vrouw zijn**
  - Het risico voor dementie is hoger voor vrouwen
  - Gecorrigeerd voor het verschil in levensverwachting
- **Andere ziekten**
  - Suikerziekte, ziekte van Parkinson, enz.
  - Slagaderverkalking, hoge bloeddruk
- **Levenswijze**

## Genetische Varianten



Erfelijke code - DNA

... CCA TTGAC...  
... GGT AACTG...

... CCG TTGAC...  
... GGC AACTG...



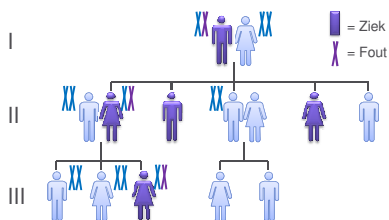
Er zijn 3 miljoen verschillen tussen twee mensen (0.1 %)

+ genetische identiteit  
- risicoprofiel

## Erfelijke Jongdementie

- Bij jonge dementie patiënten ziet men in gemiddeld 60 % van patiënten nog andere patiënten in de familie: **“Het zit in de familie”**
- Vaak wordt de ziekte doorgegeven in een familie van **generatie tot generatie** en is ze het gevolg van een **erfelijke fout (= mutatie)**
- Dragers hebben een sneller verloop van de ziekte door de aanwezigheid van **meer hersenletsels**
- Erfelijke jongdementie < 1% van de patiënten (**= zeer zeldzame ziekte**)

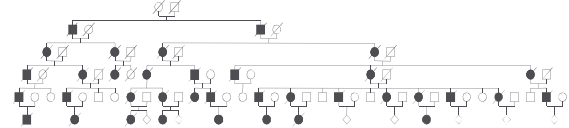
## Het zit in de familie



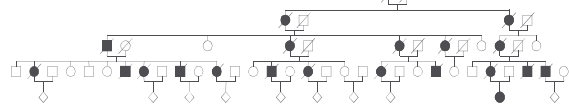
- Een kind van een zieke ouder heeft 50% kans op de ziekte
- Drager van een erfelijke fout heeft 100% kans op de ziekte
- Optreden van de ziekte is leeftijdsgebonden

## Belgische jongdementie families

AD/A



AD/B



## Erfelijk risicoprofiel

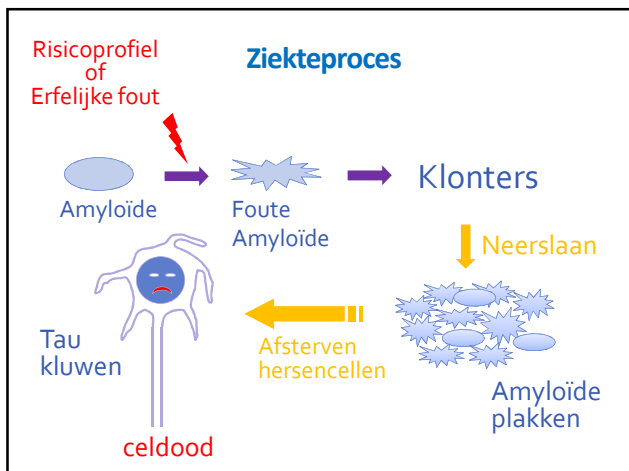
- In **oudere dementie patiënten** wordt het risico veroorzaakt door een **samenspel van erfelijke en omgevingsfactoren**
- Sommige factoren **tellen op** en verhogen je risico, anderen **tellen af** en verlagen je risico, andere versterken of verzwakken je risico  
= **rekenom**
- Aantal risicofactoren in iemands **biologische erfenis** is nog onbekend



## Alzheimer Risicofactoren

Multifunctionele eiwitten:

- Lipiden Metabolisme (Cholesterol)
- Aangeboren Immuunsysteem (inhibitie/activatie)
- Transport van eiwitten
  - Activiteiten ter hoogte van contactpunten (synaps transmissie)
  - Intracellulaire transport en opname van eiwitten
- Vorming en oplossen van amyloïde plakken



## ANTWERPSE ONDERZOEKERS

Christine Van Broeckhoven

Onderzoeksverpleegkundigen

Marc Cruts  
Jessie Theuns  
Kristel Slegers  
Julie van der Zee

Karin Peeters  
Marië Mattheijssens

Ilse Gijssels  
Nathalie Brouwers  
Karolien Bettens

**Onderzoekers**  
Carolien Vaerenberg  
Lobke Dillen

Sandra Pereson  
Gernot Kleinberger  
Bram Meeus  
Tim Van Langenhove  
David Crosiers  
Caroline Van Cauwenberghie  
Jonathan Janssens  
Aline Verstraeten  
Stéphanie Philtjens  
Rita Cacace

**Technologen**  
Marleen Van den Broeck  
Ivy Cuijt  
Githa Maes  
Ellen Elinck  
Steven Vermeulen  
Ellen Corsmit  
Geert Joris  
Veerle Baumer  
Jamila Ben Azza  
Jolien Brys  
Jasper Van Dongen



**Dank U!**



**NBD groep**