

Nederlandse samenvatting

Introductie

Dhr. J., 56 jaar oud, komt naar het Vumc Alzheimercentrum omdat hij toenemende moeite heeft met het vinden van woorden. Zijn klachten ontstonden drie jaar geleden tijdens een stressvolle periode op zijn werk. In eerste instantie werd er aan een burn-out gedacht. De werkzaamheden van dhr. J. werden aangepast, maar de woordvindproblemen namen niet af en werden zelfs erger. Door deze klachten kreeg hij steeds meer moeite met het vervullen van zijn werkzaamheden. Tevens merkt zijn echtgenote sinds enkele maanden dat hij steeds meer dingen vergeet en heeft hij eenmalig de huur niet goed betaald. De moeder van dhr. J. leed aan de ziekte van Alzheimer, waarbij haar klachten waren begonnen op 82 jarige leeftijd. Dhr. J. en zijn echtgenote zijn bang dat hij mogelijk ook dement zal worden en dat dan ook hun kinderen erfelijk belast zouden zijn. Op het Alzheimercentrum ondergaat dhr. J. een aantal aanvullende onderzoeken en krijgt hij uiteindelijk de diagnose ziekte van Alzheimer.

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende vorm van dementie. Patiënten met ZvA ervaren een progressieve achteruitgang van het verstandelijk vermogen (cognitie). Bij het merendeel van de patiënten openbaart de ziekte zich met een achteruitgang in het geheugen. In het latere verloop van de ziekte ontstaan ook problemen in andere cognitieve functies als het plannen en organiseren, het uitvoeren van complexe handelingen en de taal. Uiteindelijk zijn de problemen zo ernstig dat ze interfereren met het dagelijks leven.

De ZvA wordt pathologisch gekenmerkt door een ophoping van de eiwitten amyloïd-beta (A β) en tau in het hersenweefsel. Deze ophopingen leiden tot verlies van hersenweefsel (atrofie) en verval van de hersenfuncties. Een mogelijk voorstadium van de ZvA is mild cognitive impairment (MCI): een syndroom waarbij er wel klachten van verminderd cognitief functioneren zijn, maar de klachten (nog) geen invloed hebben op het dagelijks functioneren. Patiënten met MCI hebben een verhoogde kans op ZvA. De helft van de patiënten krijgt binnen tien jaar de diagnose ZvA.

De taalvariant van ZvA

Als patiënten op een 'jonge leeftijd' (jonger dan 65 jaar) ZvA krijgen, dan kunnen zij zich presenteren met een atypisch ziektebeeld. Bij de atypische variant van ZvA begint de ziekte niet met geheugenproblemen, maar met problemen in de taal (afasie), het uitvoeren van handelingen (apraxie) of met ruimtelijk inzicht. Het klinisch beeld van dhr. J, zoals hierboven beschreven, past bij de atypische taalvariant van ZvA, waarbij de taalproblemen al in het begin van de ziekte het meest op voorgrond staan. De overkoepelende naam van de progressieve taalstoornissen, waarbij afasie het eerste en meest prominente symptoom is van een neurodegeneratieve ziekte, is primair progressieve afasie (PPA). Naast PPA als atypische variant van ZvA zijn er vormen van PPA die samenhangen met een andere vorm van dementie; fronto-temporaal kwab

dementie (FTD). Voor het onderscheiden van de verschillende varianten van PPA zijn klinische criteria beschikbaar. In de praktijk blijken patiënten echter sterk wisselende taalstoornissen te vertonen en is het flink lastig om deze goed te classificeren met behulp van de bestaande criteria.

De genetica van ZvA

Eén van de vragen die dhr. J. stelt aan zijn arts na het horen van de diagnose, is de vraag: "Is het erfelijk en lopen mijn kinderen ook het risico om dement te worden?" Deze vraag is nog niet zo makkelijk te beantwoorden. Minder dan 5 op de 100 patiënten met ZvA heeft een duidelijk familiere vorm van ZvA, waarbij er in een familie meerdere familieleden zijn bij wie de klachten op een jonge leeftijd zijn ontstaan. Bij deze dominante familiere vorm wordt de ziekte van ouder op kind doorgegeven en heeft het kind 50% kans om ziek te worden. In het DNA van een groot deel van de patiënten met een familiere vorm van ZvA kan een specifieke oorzakelijke fout (mutatie) aangetoond worden in één van de volgende drie genen: het amyloïd precursor proteïne (*APP*) gen, het preseniline 1 (*PSEN1*) gen en het preseniline 2 (*PSEN2*) gen. Echter niet bij alle patiënten met de dominante familiere vorm van ZvA kan een mutatie in één van deze drie genen gevonden worden.

Dhr. J, onze patiënt van de introductie heeft echter, net als het grootste deel van de patiënten met ZvA, geen familieleden met klachten op jonge leeftijd. We spreken in zo'n geval van de sporadische vorm van ZvA. Bij de sporadische vorm van ZvA is de mate van erfelijkheid een stuk minder duidelijk en lijkt de ziekte veroorzaakt te worden door een samenspel van verschillende genetische risicovarianten en omgevingsinvloeden. Lange tijd was er maar één genetische risicovariant voor deze sporadische vorm bekend; de $\epsilon 4$ variant van het Apolipoproteïne gen (*APOE- $\epsilon 4$*). Hoe precies deze variant de ontstaanswijze van ZvA beïnvloedt is nog niet bekend, maar we weten wel dat patiënten met één $\epsilon 4$ variant een drie keer zo groot risico op ZvA hebben en patiënten met twee varianten wel een 11 tot 15 keer zo groot risico. Ondanks dat *APOE- $\epsilon 4$* zo'n grote risicofactor is, bezit maar de helft van de ZvA patiënten deze variant en andersom krijgen ook niet alle mensen met deze variant ZvA. Dus ook voor de sporadische vorm van ZvA is de verdenking dat ook andere genetische risicovarianten invloed hebben op het ontstaan van de ziekte.

Een aantal van deze risicovarianten zijn reeds geïdentificeerd door het uitvoeren van onderzoek met DNA van duizenden ZvA patiënten en gezonde mensen. Bij dit soort grote onderzoeken, bekend als genome wide association studies (GWAS), pogen onderzoekers de samenhang aan te tonen tussen miljoenen genetische risicovarianten (ook wel single nucleotide polymorphisms (SNPs) genoemd) en het risico op ZvA. Nu komen deze risicovarianten ook veelvuldig in het DNA van gezonde mensen voor, maar als een SNP nu significant vaker voorkomt in het DNA van patiënten dan kan deze aangemerkt worden als mogelijk ziekte veroorzakend. Door onderzoek te doen

naar de samenhang tussen deze SNPs en verschillen in de verschijningsvorm van de ziekte van Alzheimer, kunnen we meer leren over de genen die aangedaan zijn in ZvA en welke invloed zij hebben op het ziekteproces van ZvA.

Het ziekteproces van ZvA wordt weerspiegeld in verschillende biomarkers. Biomarkers van ZvA zijn bijvoorbeeld de concentratie van de eiwitten $A\beta$ en tau in het hersenvloeistof, hersenatrofie op de MRI scan en cognitie gemeten met neuropsychologische tests. Deze biomarkers liggen tussen de klinische uiting van ZvA (het fenotype) en het DNA met zijn genetische risicovarianten (het genotype) in en worden ook wel endofenotypes van ZvA genoemd.

Eerder onderzoek naar de effecten van bekende genetische risicovarianten (of SNPs) in patiënten met ZvA leverde teleurstellende resultaten op. Voor de individuele SNPs werd maar een klein effect gevonden op het fenotype van de ZvA, oftewel ziek ja/nee. Door de samenhang te onderzoeken tussen de endofenotypen van ZvA en de verschillende genetische risicovarianten vinden we misschien wel een groter effect en leren we meer over de ontstaanswijze en het verloop van de ziekte. Een andere oplossing voor dit probleem zou kunnen liggen in het combineren van de individuele SNPs in één multi-genetische risicoscore (ook wel polygenic risk score, PGS). Met het gebruik van PGS kan er gekeken worden naar de effecten van meerdere SNPs gecombineerd, in plaats van naar de individuele SNPs. Er is eerder onderzoek verricht naar de bruikbaarheid van zo'n PGS in patiënten met ZvA, maar nog maar weinig onderzoekers hebben gekeken naar de bruikbaarheid van PGS in patiënten met milde cognitieve stoornissen (MCI). Het zal van grote klinische waarde zijn als we op basis van een genetisch profiel kunnen voorspellen welke patiënten vanuit het MCI stadium wel Alzheimer dementie ontwikkelen en welke patiënten dat niet doen. Daarnaast is er in patiënten met MCI ook nog weinig onderzoek gedaan naar de samenhang tussen gecombineerde genetische risicovarianten en de verschillende endofenotypen van ZvA. Met meer kennis over de invloed van genetische risicovarianten op de verschillende ziekteprocessen in het MCI stadium van ZvA, kunnen we de prognose en ontwikkeling van effectieve therapie verbeteren.

Doel van het proefschrift

Dit proefschrift heeft meerdere doelstellingen:

- (I) Meer inzicht te krijgen in de verschillende klinische uitingen van ZvA door te focussen op de atypische taalvariant van ZvA.
- (II) Meer kennis te verwerven over genetische risicovarianten en hun samenhang met endofenotypen van ZvA in zowel de familiale als de sporadische vorm van ZvA.
- (III) Onderzoeken of een gecombineerde multi-genetische risicoscore (PGS) een voorspellende waarde heeft voor progressie van MCI naar Alzheimer dementie en of

er een samenhang is tussen PGS en verschillende endofenotypen van ZvA in patiënten met MCI.

Samenvatting van de studies

In **hoofdstuk 2** hebben wij nader onderzoek gedaan naar de atypische taalvariant van ZvA: de logopene variant van primair progressieve afasie (lvPPA). Wij onderzochten de bruikbaarheid van de bestaande klinische criteria voor lvPPA. Hiervoor includeerden wij 22 patiënten met PPA én aanwijzingen voor onderliggende ZvA als oorzaak van de taalproblemen. Ook analyseerden we de bijbehorende patronen van hersenweefselverlies (atrofie) op MRI hersenscans. Door het uitgebreid evalueren van de taalstoornissen van deze 22 patiënten met ZvA identificeerden wij drie verschillende taalprofielen: (I) *lvPPA*: 9 hadden deze typische variant van lvPPA; (II) *lvPPA-uitgebreid*: 8 patiënten voldeden niet alleen aan de bestaande lvPPA criteria maar vertoonden ook nog andere taalstoornissen; (III) *PPA-niet classificeerbaar*: 5 patiënten waren geheel niet classificeerbaar volgens de bekende criteria. De patronen van hersenatrofie die wij vonden op MRI scans van de hersenen lieten ook verschillende afwijkende patronen zien volgens deze indeling. Wij concludeerden dat, ondanks het feit dat alle PPA patiënten bewijs van onderliggende ZvA hadden, er grote variatie in hun taalstoornissen te vinden was. Deze uitkomsten bevestigden onze klinische indruk dat de huidige klinische criteria niet voldoende specifiek zijn voor alle PPA patiënten.

In **hoofdstuk 3** gaan wij in op de complexe erfelijkheid van ZvA. In **hoofdstuk 3.1** onderzochten wij enkele patiënten uit een familie met de dominante familiare vorm van ZvA. Deze patiënten bezaten geen mutaties in één van de drie bekende risicogenen voor ZvA. In de eerste fase van het onderzoek onderzochten wij het DNA van drie familieleden met ZvA en van een, vooralsnog, gezond familielid. In de tweede fase van het onderzoek onderzochten wij ook het DNA van een extra familielid met ZvA en zes gezonde familieleden. Daarnaast bepaalden wij ook het *APOE* genotype om te zien of de familieleden het $\epsilon 4$ variant van het *APOE* gen bezaten, wat de bekende risicofactor voor ZvA is. In het DNA van alle vier de familieleden met ZvA vonden wij een zeldzame variant in het Sortilin-related receptor (*SORL1*) gen, de variant p.674S, in combinatie met het voorkomen van het bezit van twee *APOE*- $\epsilon 4$ varianten. In de gezonde familieleden vonden we deze combinatie niet, met uitzondering van één gezond familielid die echter nog een jonge leeftijd had. Opvallend was dat de familieleden met ZvA verschillende klinische kenmerken vertoonden. Op basis van de resultaten veronderstelden we dat de gecombineerde aanwezigheid van de *SORL1* variant en de *APOE*- $\epsilon 4$ varianten ten grondslag kan liggen aan het ziekteproces van ZvA in deze familie. Deze samenwerking van meerdere genetische risicovarianten in de ontstaanswijze van ZvA zou mogelijk ook verklaren waarom de klinische kenmerken van de familieleden met ZvA van elkaar verschillen. In het algemeen zou het mogelijk ook een verklaring kunnen zijn voor het

feit dat in sommige dominant familiale vormen van ZvA de ziekte niet toegeschreven kan worden aan één specifieke genetische mutatie.

In **hoofdstuk 3.2** onderzochten wij de samenhang tussen 19 genetische risicovarianten (SNPs) gerelateerd aan het *SORL1* gen and zes verschillende biomarkers/endofenotypen van ZvA. Deze endofenotypen van ZvA waren twee neuropsychologische testen die cognitie testen, drie eiwitten in het hersenvloeistof en atrofie van de hippocampus gemeten met behulp van een MRI hersenscan. Wij onderzochten de samenhang in 668 patiënten met ZvA, die we verzameld hadden uit drie verschillende centra. De resultaten van dit onderzoek lieten een samenhang zien tussen de *SORL1* SNP rs2070045 en het tau eiwit in de hersenvloeistof en tussen de SNP en atrofie van de hippocampus. Met deze studie bevestigden wij de samenhang tussen genetische risicovarianten in het *SORL1* gen en verschillende endofenotypen van ZvA. De geassocieerde endofenotypen weerspiegelen een relatief late fase van het ziekteproces, wat ons deed veronderstellen dat specifieke *SORL1* risicovarianten vooral effect lijken uit te oefenen op deze latere pathologische fase.

In **hoofdstuk 4** onderzochten wij of een gecombineerde multi-genetische risicoscore (PGS) kan voorspellen wie van de MCI patiënten ZvA zal gaan ontwikkelen en wie niet (**hoofdstuk 4.1**). Daarnaast onderzochten wij ook of wij de PGS kunnen gebruiken om meer te weten komen over de genen die een rol spelen in MCI en hun effect op bepaalde endofenotypen van ZvA in deze fase van de ziekte (**hoofdstuk 4.2**). Voor ons onderzoek hadden we de beschikking over vier groepen MCI patiënten uit drie verschillende landen: Nederland, Duitsland en Spanje (1730 patiënten in totaal). Wij berekenden voor iedere individuele patiënt een PGS, bestaande uit de risico effecten van 18 individuele genetische risicovarianten (SNPs). We ontdekten dat deze gecombineerde score maar een beperkte voorspellende waarde in zich had om te voorspellen of een patiënt van het MCI ziektestadium achteruit zou gaan naar het Alzheimer dementie stadium (**hoofdstuk 4.1**). Echter, het bezit van één specifieke SNP, representatief voor het Clusterine gen, leek wel versterkte voorspellende waarde in zich te hebben. Voor het beantwoorden van onze tweede onderzoeksvraag naar de samenhang tussen PGS en endofenotypen van ZvA, selecteerden wij de uitkomsten van twee neuropsychologische testen en de concentratie van drie eiwitten in de hersenvloeistof (**hoofdstuk 4.2**). Wij vonden een relatie tussen een hogere gecombineerde multi-genetische risicoscore en het slechter presteren op een bepaalde cognitieve test over de jaren heen. Daarnaast vonden wij ook een relatie tussen PGS en afwijkende waarden van de eiwitten A β en tau in de hersenvloeistof. We veronderstelden dat meer kennis over het effect van genetische afwijkingen op de endofenotypen van ZvA, ons meer kan leren over de biologische ontstaanswijze van de ziekte en ons uiteindelijk zelfs verder kan helpen om in te grijpen in het ziekteproces.

Conclusie

We leveren in dit proefschrift een bijdrage aan de kennis over het ziekteproces van ZvA door onderzoek naar de verschillende klinische uitingsvormen van ZvA en door het testen van de samenhang tussen endofenotypen van ZvA en genetische risicovarianten. Ten eerste toonden wij aan dat het stellen van de goede diagnose in patiënten met de atypische taalvariant van ZvA nog niet zo gemakkelijk is. Patiënten kunnen zich presenteren met sterk wisselende taalprofielen en deze patiënten moeten dan dus ook uitgebreid taalkundig getest worden. Omdat correcte klinische classificatie soms moeizaam blijkt te zijn, zou er bij deze patiënten altijd uitgebreid onderzoek door de logopedist verricht moeten worden. Tevens moet overwogen worden om aanvullend onderzoek te verrichten met als doel de onderliggende pathologie aan te tonen. Dit is beide van belang om de patiënt zo goed mogelijk te kunnen voorlichten over het ziektebeloop en om in de toekomst patiënten de correcte therapie voor te kunnen schrijven.

De resultaten van onze genetische studies zijn niet eenduidig en niet makkelijk te vertalen naar de spreekkamer van de dokter. Omdat alle genetische risicovarianten, met uitzondering van *APOE-ε4*, maar een klein effect hebben op ZvA is er nu geen indicatie om deze risicovarianten te testen bij elke patiënt die op de polikliniek wordt gezien. Toch is het vooral voor onderzoeksdoeleinden erg interessant om deze risicovarianten te bepalen. Het nut van deze genetische risicovarianten ligt dan ook meer in het feit dat ze ons kunnen helpen om meer te begrijpen van het ziekteproces van ZvA. De risicovarianten wijzen ons in de richting van verschillende pathologische paden die allemaal een invloed lijken te hebben op de ontstaanswijze en het verloop van ZvA. Nieuwe kennis over de invloed en interactie van deze verschillende ziektepaden kan ons helpen om concrete doelen te vinden voor effectieve en gepersonaliseerde toekomstige behandelingen.