

100-plus onderzoek: wel oud, maar niet dement

Projectleider: Henne Holstege

Voortgangsrapportage 31 augustus 2018

Achtergrond

We willen het geheim van ‘heel oud worden zonder dementie’ ontrafelen.

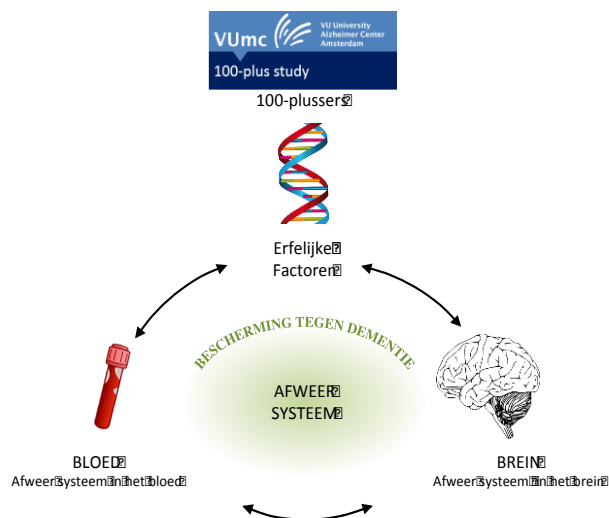
Hoe komt het dat sommige mensen op hun 70e symptomen krijgen van dementie terwijl anderen volledig helder de honderd halen? Het komt regelmatig voor dat meerdere mensen binnen een gezin extreme leeftijden bereiken, vaak in goede gezondheid. Waarschijnlijk dragen 100-plussers die niet dement zijn bijzondere erfelijke factoren bij zich, die beschermen tegen dementie. We weten inmiddels dat het inderdaad zo is dat **erfelijkheid een belangrijke rol speelt bij de bescherming tegen dementie**.

Als beschermende erfelijke factoren vaker voorkomen in het erfelijk materiaal van cognitief gezonde 100-plussers ten opzichte van mensen die wel dement worden, dan kunnen we deze identificeren in het erfelijk materiaal van gezonde 100-plussers. Als we dan de functie van deze factoren kunnen achterhalen, kunnen we een belangrijke bijdrage leveren aan een beter begrip van de moleculaire processen die ons menselijk brein tot op hoge leeftijd gezond houden. Uiteraard is het uiteindelijke doel om met deze kennis een medicijn te ontwikkelen waarmee mensen met een verhoogd risico op dementie daartegen beschermd worden.

Inmiddels doen er 333 heldere 100-plussers mee aan het 100-plus onderzoek. Naast de mogelijkheid om het erfelijk materiaal van zoveel 100-plussers in kaart te brengen, doneerden tot nu toe 96 100-plussers hun oude, maar gezonde brein aan ons onderzoek na hun overlijden. Tzamen vormen het erfelijk materiaal, het bloed en de breinen van deze gezonde 100-plussers een ongekende schat aan informatie van een volstrekt unieke studie-populatie in de wereld.

En we zijn op de goede weg: inmiddels hebben we in het erfelijk materiaal van de 100-plussers een **hele zeldzame beschermende erfelijke factor** ontdekt. Deze erfelijke factor komt veel vaker voor bij 100-plussers die niet dement zijn, dan bij andere mensen, en hij komt juist weer veel minder vaak voor bij dementie patiënten. Momenteel zijn wij een publicatie aan het schrijven over deze bevindingen: we zien dat patiënten met de ziekte van Alzheimer deze variant *niet* dragen, maar ook patiënten met fronto-temporaal dementie en andere vormen van dementie dragen hem niet. Kortom, een hele bijzondere erfelijke factor, en we willen nu achterhalen wat deze factor eigenlijk doet.

We weten dat deze factor een rol speelt in de **cellen van het afweersysteem**; niet alleen in de afweercellen *in* de hersenen, maar ook in de afweercellen *daarbuiten*, dus in het bloed. Het afweersysteem reageert op schade aan het lichaam en in het brein dat zich opbouwt tijdens het leven. Daardoor ontstaan ontsteking-gerelateerde ziektes tijdens het ouder worden, waaronder hart en vaat ziektes, en reuma, maar het blijkt steeds meer dat ook dementie daaronder valt. Wij denken dat het afweersysteem van de 100-plussers minder ‘heftig’ reageert op deze schade, waardoor zij minder last hebben van deze afweer-gerelateerde ziektes, of, misschien reageert het juist heftiger en ruimt het de schade beter op?



Figuur: De beschermende erfelijke factor komt tot expressie in de hersenen, maar ook in alle andere cellen die te maken hebben met het afweer systeem, dus ook in de afweercellen in het bloed.

Doelstelling: de functie van de beschermende erfelijke factor achterhalen

De 100-plussers van het 100-plus onderzoek zijn een bron van dragers van deze erfelijke factor. Immers, de 100-plussers hebben de erfelijke factor doorgegeven aan de *helft* van hun kinderen. Nu willen we dus gaan kijken of het afweersysteem van de kinderen *met de factor* zich anders gedraagt dan het afweersysteem van de kinderen *zonder de factor*. De kinderen van 100-plussers zijn nu 70-80 jaar oud.

Om de processen van het afweersysteem zeer precies in kaart te brengen hebben we een hechte samenwerking opgezet met een expert in dit veld, Jacques van Dongen, aan de Universiteit van Leiden. Jacques is wereldleider in het ontrafelen van processen in het afweersysteem. Samen met zijn groep meten we nu of en hoe de afweerreactie anders is bij de kinderen die wél de erfelijke variant dragen ten opzichte van de kinderen die níet de erfelijke factor hebben meegekregen van hun ouder. Hiervoor maken we gebruik van zijn expertise met de flow-cytometrie, een techniek waarin we in kaart kunnen brengen welke soorten afweercellen aanwezig zijn in het bloed, welke eigenschappen deze hebben, en hoeveel ervan aanwezig zijn.

Single cell DNA sequencing: Onlangs is er een mogelijkheid gekomen om de eigenschappen van het afweersysteem nóg dieper te meten met een nieuwe technologie: “single cell sequencing”. Voor iedere cel in het bloed kunnen we kijken welke moleculen er precies anders reageren tijdens een afweer reactie. Deze techniek is, naast de flow-cytometrie, een prachtige manier om heel gericht te kijken of de genetische factor het afweersysteem in zijn algemeenheid anders aanstuurt.

Vorderingen in 2018

Planning van experimenten: Allereerst hebben we de experimenten nauw doorgesproken en ingepland. Goede afspraken zijn van groot belang, want al met al is dit een groot experiment waarbij veel mensen betrokken zijn, en alles moet op elkaar afgestemd zijn.

Bloed monsters verzamelen: Met behulp van eerdere experimenten hebben we 16 100-plussers geïdentificeerd drager te zijn van de zeldzame beschermende erfelijke factor; gezamenlijk hebben zij 54 kinderen, waarvan 49 in leven. Hiervan hebben wij 41 kinderen benaderd, en wanneer zij interesse hadden in deelname aan de studie zijn er afspraken gemaakt om een bloedmonster bij hen te verzamelen voor de experimenten in Leiden. Tussen mei en augustus hebben wij bij deze kinderen bloed geprikt, en we verwachten de laatste monsters in september en oktober te verzamelen.

Metingen van de afweer response m.b.v. flow cytometrie: Direct na het bloedprikken rijden wij naar Leiden, waar de metingen zijn ingezet op het verse bloed. Op het moment van meten weten wij echter nog niet welke van de 100-plusser kinderen wél drager is van de erfelijke factor en wie niet, want dat moeten we eerst nog bepalen.

DNA analyse: Ondertussen hebben we in het laboratorium in Amsterdam de DNA meting opgezet. Van het eerste deel van de kinderen is inmiddels het DNA geanalyseerd. Voor hen weten we nu dus wie er dragers zijn van de erfelijke factor en wie niet, maar we hebben afgesproken om dit pas te koppelen aan de uitkomsten van de bloed metingen in Leiden als we helemaal klaar zijn met alle metingen, zodat het onmogelijk is de uitkomsten op voorhand te beïnvloeden (de wens om een mooi signaal te meten mag geen invloed hebben op de uitkomst van de metingen).

Single cell sequencing: Bij een selectie van de kinderen zullen we, naar aanleiding van de uitkomsten van de flow-cytometrie analyses nogmaals een bloedmonster verzamelen ten behoeve van metingen met single cell sequencing. Hiervoor is inmiddels contact opgenomen met een laboratorium, ook in Leiden, die het erfelijk materiaal per cel zal isoleren, en beschikbaar zal maken om het af te lezen. Met een laboratorium in China is inmiddels contact opgenomen, zij zullen (afhankelijk van kosten) het erfelijk materiaal per cel aflezen. Vervolgens is er met een laboratorium in Delft afgesproken dat zij de data met behulp van computer algoritmes zullen analyseren.

Toekomst/planning

Afronden bloed monsters verzamelen: van de laatste kinderen zullen we in september en oktober de laatste monsters verzamelen.

Publicatie over beschermende erfelijke factor: Allereerst zullen wij de bevinding van de beschermende variant publiceren in een belangrijk wetenschappelijk tijdschrift. De laatste hand wordt momenteel gelegd aan dit manuscript, en wij verwachten dat we het eind september in zullen sturen. Er gaan dan nog meerdere rondes aan correcties overheen, en het duurt gemiddeld een jaar voordat publicatie dan een feit is.

Flow cytometrie resultaten: Het grootste deel van de flow-cytometrie resultaten zijn er nu, maar nog niet alle bloed is geprikt en we willen de resultaten pas verwerken als alles binnen is. De verwachting is dat we de uitkomsten aan het eind van dit jaar kunnen interpreteren.

Single cell sequencing inzetten: Alle kinderen van 100-plussers zijn ervan op de hoogte dat zij mogelijk nogmaals geprikt gaan worden voor een extra bloedmonster voor een additioneel experiment. Selectie hiervoor is afhankelijk van of zij wel of geen drager van de erfelijke factor blijken te zijn, en van de resultaten van de metingen met de flow-cytometrie in Leiden. We verwachten dat we aan het eind van het jaar/begin volgend jaar de mensen zullen selecteren die hiervoor in aanmerking komen.

Bijdrage Horstingstuit Foundation

Toen we wisten dat we naast de flow-cytometrie ook de single cell sequencing konden gaan inzetten bij dit experiment bleek wel dat vele mensen de experimenten in de gaten houden. Niet alleen is de beschermende erfelijke factor van groot belang, maar ook de meet-methode zelf, welke een belangrijk deel kan worden in de mainstream diagnostiek van de toekomst. De data is complex, en het zal even kosten voordat de berekeningen gedaan zijn, maar deze zullen hoe dan ook bijdragen aan kennis over de veranderingen in het immuun systeem tijdens veroudering, en de functie van de erfelijke variant. ***Dit was allemaal niet mogelijk geweest zonder uw bijdrage!***