

Hvorfor har personer med Downs syndrom høy risiko for Alzheimers sykdom?

Ingrid Tøndel Medbøen
Fagkonsulent og PhD-student



Aldring og helse
Nasjonal kompetansetjeneste

Downs syndrom

Forårsaket av en ekstra kopi av kromosom 21 (trisomi 21)

Den vanligste genetiske årsaken til utviklingshemning

Ca. 95 %: Full trisomi 21

Ca. 5 %: Delvis trisomi 21, translokasjon, mosaikk

Downs syndrom og risiko for demens

Økt levealder

Utredning utfordrende pga. variasjon i kognitiv fungering

Tall for forekomst varierer i ulike studier

Risiko for demens

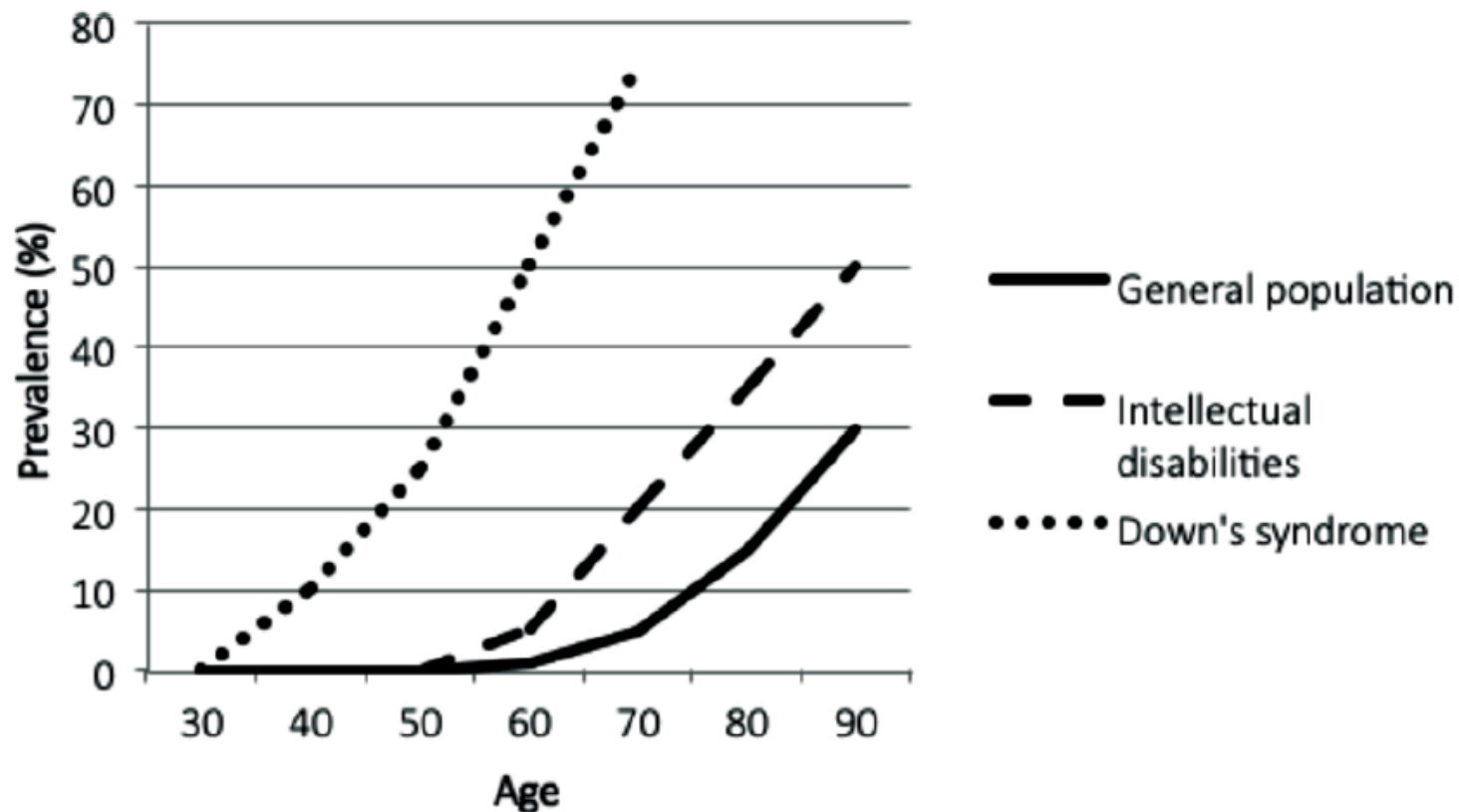
(McCarron et al. 2017)

50 år: 23 %

55 år: 45 %

65 år: 88 %

Forekomst av demens etter alder



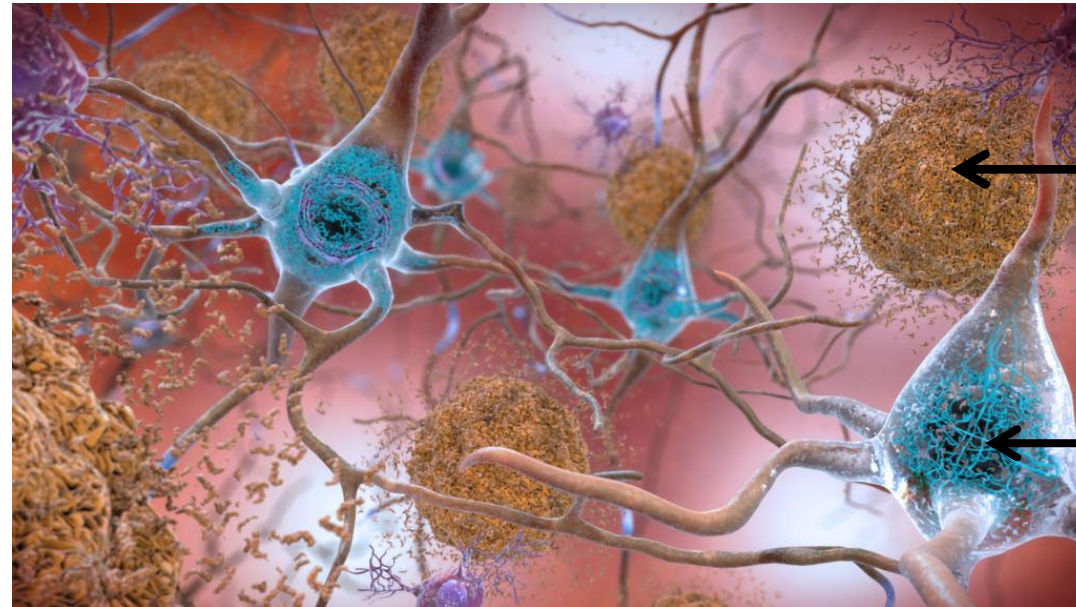
Figur hentet fra: *The British Psychological Society (2015) Dementia and People with Intellectual Disabilities: Guidance on the assessment, diagnosis, interventions and support of people with intellectual disabilities who develop dementia.*

Downs syndrom og Alzheimers patologi

Ved 40 års alder ser man de klassiske nevropatologiske forandringene som kjennetegner Alzheimer sykdom hos omtrent alle voksne med Downs syndrom



Friske nerveceller i hjernen



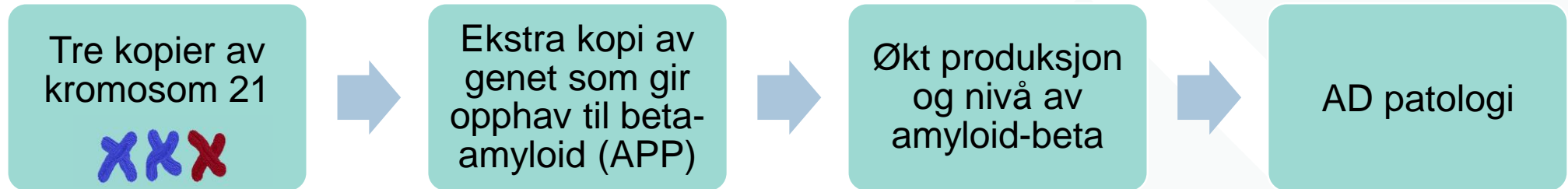
Dannelse av plakk (amyloid-beta protein)

Nevrofibrillære floker (tau protein)

Skade på og tap av nevroner samt koblingene mellom dem

Trisomi 21 og AD patologi

Genet som koder for amyloid precursor protein (APP) spiller en særlig viktig rolle



APP spiller en sentral rolle

Casestudier av personer med Downs syndrom med delvis trisomi 21 og kun to kopier av APP



78 år

→
Prasher et al. 1998

Mild utviklingshemning
Ingen demens, amyloide plakk eller
neurofibrillære knuter

Delvis trisomi 21
To kopier av APP,
i stedet for tre



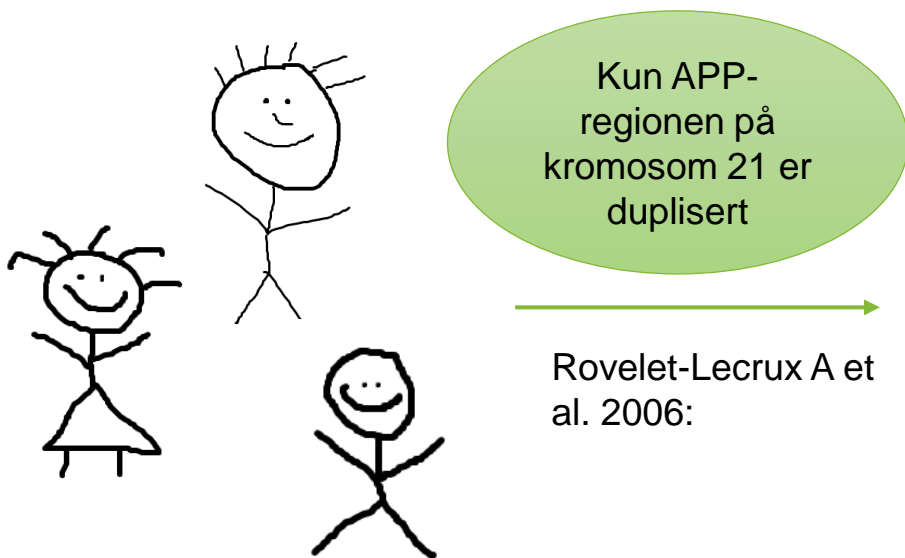
72 år

→
Doran et al. 2017

Mild utviklingshemning
Ingen tegn til demens etter 7 år med testing
Lave nivå av amyloid-beta i plasma
Ingen signifikant opptak av amyloid ved to påfølgende PET-scan
Ingen bevis på AD ved obduksjon

APP spiller en sentral rolle

Familiær Alzheimers sykdom – tre kopier av APP



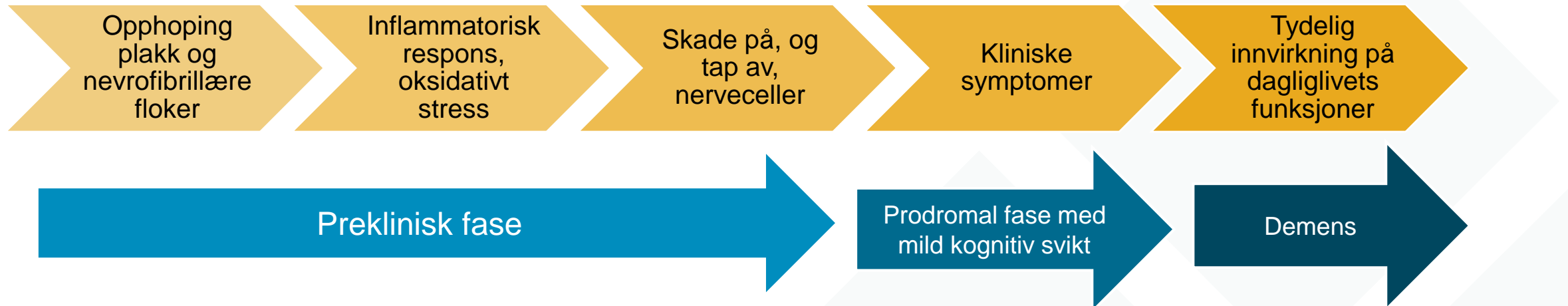
Fem familier, ingen med Downs syndrom

Tidlig-debuterende demens av Alzheimer type

Store mengder amyloid-beta i sentranervesystemet

Gradvis utvikling av Alzheimers sykdom

Sykdomsprosesser i hjernen starter mange år før en kan oppdage kliniske symptomer på sykdommen



Først milde symptomer som gradvis progredierer mot mer alvorlig kognitiv svikt og demens

Biomarkører som kan detektere og monitorere sykdomsforandringer på et tidlig stadium.

The Lancet 2020:



Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

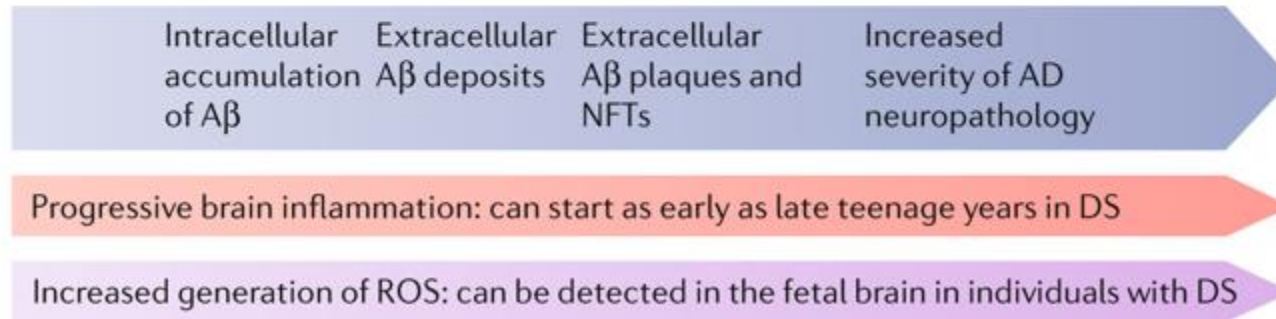
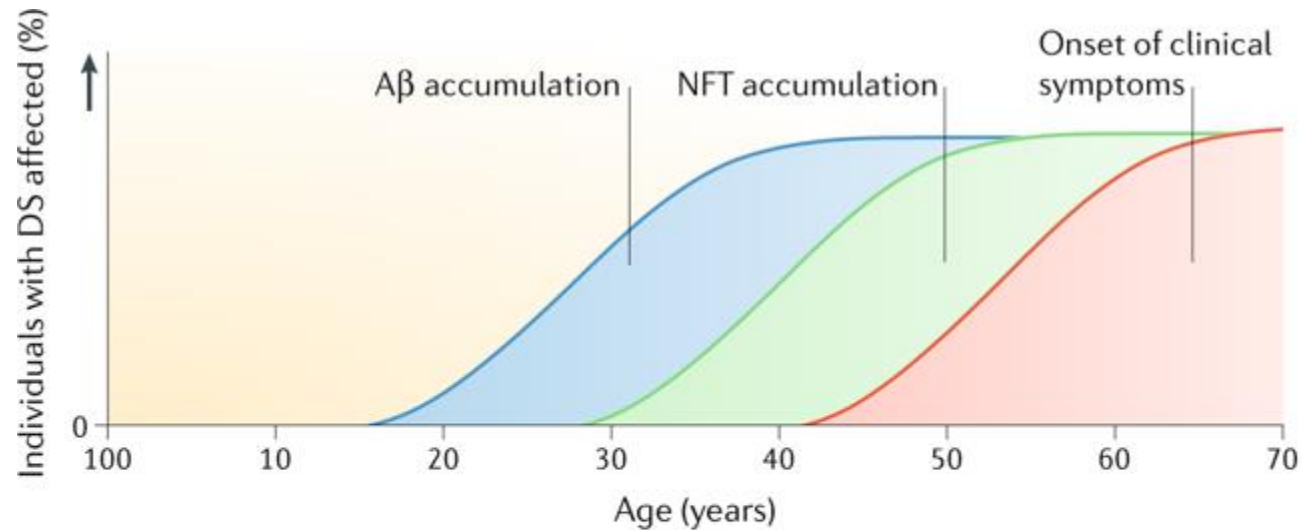


Juan Fortea, Eduard Vilaplana, Maria Carmona-Iragui, Bessy Benejam, Laura Videla, Isabel Barroeta, Susana Fernández, Miren Altuna, Jordi Pegueroles, Víctor Montal, Silvia Valldeneu, Sandra Giménez, Sofía González-Ortiz, Laia Muñoz, Teresa Estellés, Ignacio Illán-Gala, Olivia Belbin, Valle Camacho, Liam Reese Wilson, Tiina Annus, Ricardo S Osorio, Sebastián Videla, Sylvain Lehmann, Anthony J Holland, Daniel Alcolea, Jordi Clarimón, Shahid H Zaman, Rafael Blesa, Alberto Lleó**

Karakteriserte rekkefølgen og tidspunktet for endringer i biomarkører av Alzheimers sykdom i en populasjon av 388 voksne med Downs syndrom.

- 20-30 år: Endringer i CSF A β 1–42/1–40 og plasma-NFL-verdier
- 30-40 år: Endring Amyloid PET-opptak
- 40-50 år: Endringer FDG PET og CSF p-tau
- 50-60 år: Endringer strukturell MRI (atrofi hippocampus) og endringer i kognisjon

Hypotetisk progresjon av nevropatologi ved Downs syndrom

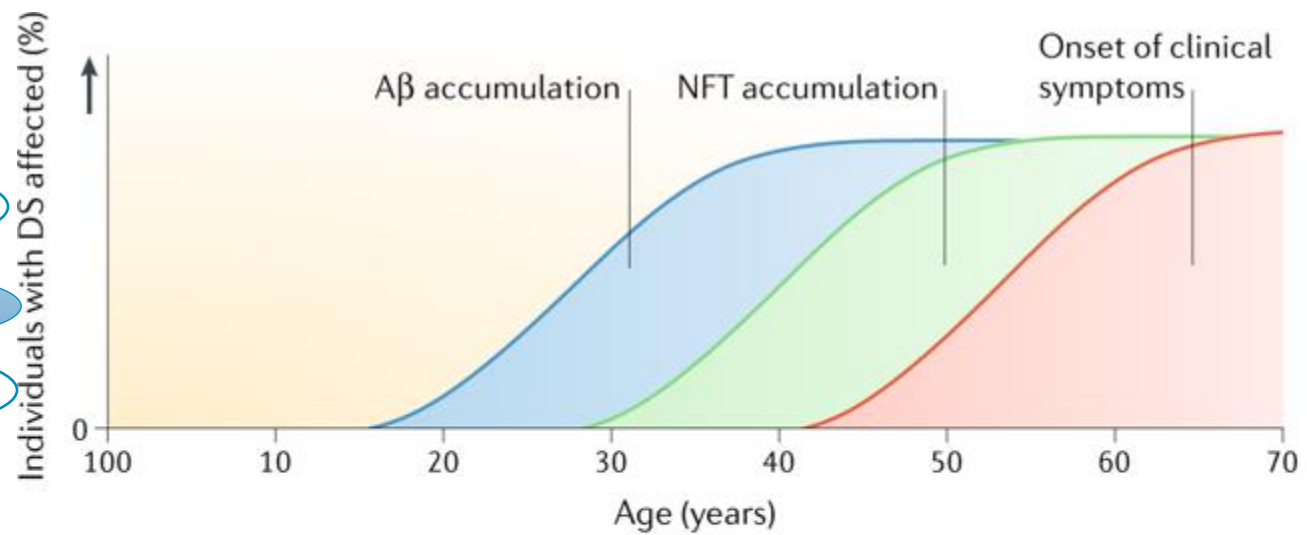


Figur Ira T. Lott and Elizabeth Head (2019) Nature reviews Neurology

Hypotetisk progresjon av nevropatologi ved Downs syndrom

APP er ikke den eneste faktoren som driver de patologiske endringene

- APP
- DYRK1A
- SYNJI
- APOE
- SORL1
- PICALM
- BACE2
- DOPEY2



- DYRK1A
- RCAN1

Intracellular accumulation of Aβ Extracellular Aβ deposits Extracellular Aβ plaques and NFTs Increased severity of AD neuropathology

Progressive brain inflammation: can start as early as late teenage years in DS

Increased generation of ROS: can be detected in the fetal brain in individuals with DS

- Inflammasjon
- Mitokondriell dysfunksjon/ oksidativt stress
- S100B
- mir-155
- SOD1

Figur Ira T. Lott and Elizabeth Head (2019) Nature reviews Neurology

Forskjeller i sårbarhet for demens

Krinsky-McHale et al. (2008) Casestudie: 70 år gammel mann med Downs syndrom



Ingen demens

Fulgt i 16 år med kartlegging av helsestatus, kognisjon og funksjon

Blant de som får demens er det stor variasjon i debutalder

Øke forståelsen av faktorer som påvirker utviklingen av demens

Hvorfor har personer med Downs syndrom høy risiko for Alzheimers sykdom (AD)?

Trisomi 21 (APP). Økt levealder

Trisomi 21 regnes nå som en genetisk form for AD i likhet med sjeldne genetiske former for AD

ICD-11: 6D85.9 Dementia due to Down syndrome

Downs syndrom og Alzheimers sykdom

- en sentral populasjon for forskning



Juni 2021: Aducanumab godkjent for behandling av personer med AD i USA

Kontroversiell godkjenning

Antistoffbehandling som fjerner amyloide plakk

Usikker klinisk effekt

Ingen data om effekt og sikkerhet hos personer med Downs syndrom

Skyhøy risiko for tidlig-debuterende demens av Alzheimers type
Høy diagnostisk sikkerhet for underliggende Alzheimers patologi

Den norske Downs syndrom- og demensstudien



Diagnostiske utredningsverktøy for demens

Undersøke blodbaserte biomarkører for Alzheimers sykdom

Oppfølging og forløp etter diagnose

Nettside med informasjon om studien:

<https://www.aldringoghelse.no/utviklingshemning/den-norske-downs-syndrom-og-demensstudien/>



Aldring og helse
Nasjonal kompetansetjeneste

Takk for oppmerksomheten!

Ingrid Tøndel Medbøen
Fagkonsulent og PhD-student



Aldring og helse
Nasjonal kompetansetjeneste