

Arvelighed og Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom er i de fleste tilfælde ikke arvelig, men forekommer 'sporadisk', det vil sige uden kendt årsag. Sandsynligheden for, at et tilfælde af Alzheimers sygdom er arvelig er størst, hvis sygdommen opstår 'tidligt', hvilket defineres som før 65-årsalderen.

Man skelner mellem arvelig eller familiær Alzheimers sygdom, hvor sygdommen skyldes en mutation eller 'fejl' i et kendt arveanlæg, og ikke-arvelig Alzheimer, hvor årsagen til sygdommen er ukendt. Familiær Alzheimers sygdom menes at udgøre mindre end 3 % af alle sygdomstilfælde.

Men selv ved ikke-arvelig Alzheimers sygdom menes generne at spille en indirekte rolle i form af en genetisk disposition for sygdommen. Der er formentlig flere forskellige gener, der i samspil kan bidrage til at øge risikoen for Alzheimers sygdom. Fænomenet kaldes multifaktoriel arv.

Den genetiske disposition indgår i et komplekst samspil med andre risikofaktorer som livsstil (fx rygning) og påvirkninger fra miljøet.

Familiær Alzheimers sygdom

Familiær Alzheimers sygdom skyldes ændringer i et af i øjeblikket tre kendte arveanlæg. Sygdommen har dominant arvegang, hvilket betyder, at den kommer til udtryk, hvis blot det ene kromosom i et kromosompar indeholder et defekt gen. Enhver med anlæg for sygdommen vil før eller siden udvikle denne – forudsat at de lever længe nok.

Børn af en person, som bærer sygdommen, har 50 % risiko for at arve sygdommen og 50 % chance for ikke at arve den. Arveanlægget kan således overføres fra en generation til den næste, uden at der sker overspring mellem generationerne. Omvendt vil en person, som ikke har arvet pågældende anlæg, ikke kunne få sygdommen og vil heller ikke kunne give den videre til sine børn. Familiær Alzheimers sygdom er ikke bundet til kønskromosomerne, men rammer begge køn ligeligt.

Gen-mutationer

Der er indtil videre identificeret tre gener, hvori mutationer kan forårsage Alzheimers sygdom:

1. I 1987 fandt man kobling til en region på den lange arm af kromosom 21, der indeholder genet for amyloid precursor-proteinet (APP). I 1991 påvistes de første sygdomsfremkaldende punktmutationer (missense-mutationer) i dette gen.
2. I 1992 påvistes kobling til kromosom 14q, og i 1995 identificerede man mutationer i Præsenilin 1-genet (PSEN1), der koder for et membranprotein. Mutationer i PSEN1-genet er langt de hyppigste i familier med tidligt debuterende autosomal dominant Alzheimers sygdom.
3. I 1995 identificerede man Præsenilin 2-genet (PSEN2), som er beliggende på kromosom 1, og som udviser en høj grad af sekvenslighed med PSEN1. Mutationer i PSEN2 er meget sjældne.

Gen	Navn på protein	Kromosomalt locus	Debutalder	Penetrans
-----	-----------------	-------------------	------------	-----------

Gen	Navn på protein	Kromosomt locus	Debutalder	Penetrans
APP	Beta-amyloid A4 protein	21q21.2	40-60 år	Fuld
PSEN1	Præsenilin 1	14q24.3	30-60 år	Fuld
PSEN2	Præsenilin 2	1q31-42	40-75 år	Ca. 95 %

Ved mutationer i et af disse gener ses i langt de fleste tilfælde 'tidlig' sygdomsdebut (før 65-års alderen), mens de kliniske symptomer i øvrigt ikke adskiller sig fra sporadiske tilfælde af Alzheimers sygdom.

Fælles for de sygdomsfremkaldende mutationer ved Alzheimers sygdom er, at de medfører en ændret omsætning af amyloid precursor-proteinet (APP) i form af en højere produktion af det skadelige amyloid beta 42-fragment og en tilsvarende lavere produktion af det uskadelige amyloid beta 40-fragment.

[Læs mere om beta-amyloide plaques her](#)

Arvelige tilfælde uden fund af mutation

Mutation i et af de tre gener ses dog kun hos lidt over halvdelen af familier med autosomal dominant arvegang og tidlig debut af Alzheimers sygdom, hvilket tyder på, at flere endnu ikke identificerede arveanlæg må være involveret. Manglende fund af mutationer i APP, PS1 eller PS2-genet kan således ikke bruges til at udelukke en arvelig form af sygdommen. I Danmark regner man med, at der er ca. 15 familier med arvelige former for Alzheimers sygdom.

APOE-genet

Ud over de tre genmutationer, der er direkte årsag til familiær Alzheimers sygdom, har man via såkaldte *genome-wide association studies* (GWAS) indtil videre identificeret mere end 30 genetiske varianter, der er associeret med øget risiko for sygdommen. Den væsentligste af disse risikovarianter er $\epsilon 4$ -allelen af APOE-genet, der sidder på den lange arm af kromosom 19. APOE har tre alleler ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ og $\epsilon 4$) og da man har to af slagsen, kan de tre alleler kombineres til seks genotyper ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$) etc.

Genotype	Forekomst af genotype (%)	Odds ratio for Alzheimer
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0,7	0,6
$\epsilon 2/\epsilon 3$	12,4	0,6
$\epsilon 3/\epsilon 3$	55,8	1
$\epsilon 2/\epsilon 4$	2,9	2,6
$\epsilon 3/\epsilon 4$	25,4	3,2
$\epsilon 4/\epsilon 4$	2,9	14,9



Fordelingen af genotyper er baseret på Rasmussen KL et al. (2018). Odds ratioer for Alzheimer er fra Farrer LA et al. (1997).

Den hyppigst forekommende genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ har ingen indflydelse på risikoen for at udvikle Alzheimer. Genotyper med en eller to $\epsilon 2$ -alleler er associeret med nedsat risiko for sygdommen, mens genotyper med en eller to $\epsilon 4$ -alleler er associeret med øget risiko for sygdommen.

Op imod halvdelen af den genetisk betingede risiko for Alzheimer menes at kunne tilskrives $\epsilon 4$ -allelen. Dog er $\epsilon 4$ -allelen hverken nødvendig eller tilstrækkelig for at udvikle Alzheimers sygdom. APOE-genotypebestemmelse kan derfor ikke på nuværende tidspunkt anvendes i diagnostik eller rådgivning.

Der forsøkes til stadighed i at identificere flere gener forbundet med Alzheimers sygdom. Forskningen foregår parallelt i flere forskernetværk, bl.a. The European Alzheimer's Disease Initiative (EADI), der siden 2011 har samarbejdet i The International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP).

Pårørende til mennesker med demens

Pårørende til mennesker med demens spiller en vigtig rolle i forhold til at støtte, hjælpe og være omsorgsgiver for personen med demens.

[Læs mere her](#)

Høgh P. Alzheimers sygdom. Ugeskrift for Læger. 2017;179(12)

[PubMed](#)

Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genet Med. 2011;13(6):597-605.

[PubMed](#)

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA. 1997;278(16):1349-56

[PubMed](#)

Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma apolipoprotein E levels and risk of dementia-A Mendelian randomization study of 106,562 individuals. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association. 2018 Jan;14(1):71-80.



[PubMed](#)

Senest opdateret: 11. august 2020