

## **Populärvetenskaplig sammanfattning av projektet:**

*"Polygena riskfaktorer för Alzheimers sjukdom i relation till demensrisk och prekliniska biomarkörer i normalbefolkningen"*

Den mest välkända genetiska faktorn relaterad till Alzheimers sjukdom är *APOE*-genen, där individer som bär på den variant av genen som kallas *APOE e4* är de som har störst risk att bli sjuka. Stora genetiska studier har visat att det finns ytterligare gener som är med och modulerar sjukdomsrisk. Påverkan av dessa gener studeras ofta genom att kombinera dem och skapa genetiska riskpoäng (s k polygena riskscore). Tidigare studier som använt genetiska riskpoäng för Alzheimer har funnit kopplingar med både sjukdomsstadie och progression av demens. Hur individers genetiska riskpoäng relaterar till demensutveckling in närvaro av andra riskfaktorer, samt kopplingen till neurobiologiska demensmarkörer (i cerebrospinalvätska (CSV) och från hjärnabbildning (MRI)) hos kognitivt friska individer, behöver dock studeras vidare. Det övergripande målet med detta projekt är att studera genetisk risk för Alzheimers sjukdom i relation till demensutveckling in närvaro av andra riskfaktorer, samt dess koppling till CSV- och MRI-biomarkörer hos kognitivt friska individer i normalbefolkningen. Vi kommer använda data från H70-födelsekohorterna i Göteborg, vilka är följda över tid och inkluderar omfattande undersökningar av kognitiv funktion, detaljerade mätningar av neurobiologiska Alzheimer-biomarkörer, samt storskalig gen-data som kan utnyttjas för att konstruera genetiska riskpoäng. Våra resultat från analyser av två olika genetiska riskpoäng för Alzheimers sjukdom i relation till risk för demens i normalbefolkningen visar att individer med en högre riskpoäng har en signifikant högre risk att utveckla demens. Denna koppling ses hos individer som inte bär på den genetiska riskfaktorn *APOE e4* och effekten tycks finnas kvar upp i en mycket hög ålder (95+). Dessutom visar resultat från analyser av genetisk riskpoäng för Alzheimer i relation till CSV-biomarkörer bland kognitivt friska 70-åringar en signifikant koppling till CSV-biomarkören beta-amyloid (markör för plack-bildning i hjärnan) hos individer som bär på *APOE e4*. Projektet som helhet kommer generera ytterligare kunskap om hur genetisk risk för Alzheimer påverkar demens och nivåer av demens-relaterade biomarkörer (i ryggmärgsvätska och på hjärnabbildning) hos friska individer i normalbefolkningen. Detta är av betydelse för att förstå sjukdomspatogener, men också för möjlighet till tidig prevention, läkemedelsutveckling och framtida arbete inom patientscreening och precisionsmedicin.