

Populärvetenskaplig sammanfattning av projektet:

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

Demens är ett eskalerande folkhälsoproblem då antalet äldre i befolkningen ständigt ökar. Den mest välkända genetiska faktorn relaterad till Alzheimers sjukdom är APOE-genen. Genomvida associationsstudier (GWASs) av vanliga genetiska variationer har visat att ytterligare gener är med och modulerar sjukdomsrisk. Påverkan av dessa gener studeras ofta genom att konstruera sk ”polygena risk-scores” (PRS:er), vilka innefattar ett stort antal genvarianter sammanslagna till en enda riskpoäng. Tidigare studier som använt Alzheimer-PRS:er har funnit associationer med både sjukdomsstadie och progression av demens. Hur individers genetiska riskprofiler relaterar till demensutveckling in närvaro av andra riskfaktorer, samt kopplingen till neurobiologiska demens-markörer (i cerebrospinalvätska (CSV), i blod och på hjärnabildning (MRI)) hos kognitivt friska individer, behöver dock studeras vidare. Det övergripande målet med detta projekt är därför att studera genetisk risk för Alzheimers sjukdom i relation till demensutveckling in närvaro av andra riskfaktorer, samt dess koppling till CSV-, blod-, och MRI-biomarkörer hos kognitivt friska individer i normalbefolkningen. För att kunna genomföra projektet kommer vi använda oss av data från H70-kohorterna, vilka är longitudinellt följda och inkluderar omfattande undersökningar av kognitiv funktion, detaljerade mätningar av neurobiologiska Alzheimer-biomarkörer, samt storskalig genotypningsdata (GWAS-data) som kan utnyttjas för att konstruera PRS:er. Resultat från analyser av PRS för Alzheimer i relation till risk för demens i normalbefolkningen visar att individer inom den tredje tertilen av risk scoret (dvs de som har störst genetisk risk för Alzheimer) har en signifikant högre risk att utveckla demens, men detta samband går bara att urskilja i den grupp individer som inte bär på högrisk-varianten (e4) av APOE-genen. Preliminära resultat tyder på att nivå av fysisk aktivitet och kostmönster i relation till demens inte påverkas av AD-PRS:er. Däremot ser vi att ett hälsosamt kostmönster är associerat med lägre demensrisk bland icke-bärare av *APOE* e4. Preliminära resultat indikerar också en koppling mellan PRS för Alzheimer och kognitiv nedgång över tid hos individer utan en demens-diagnos. Dessutom tyder våra resultat på att det finns en koppling mellan högre poäng på risk scoret och mer patologiska värden av Alzheimer-biomarkörerna neurofilament light och beta-amyloid 42 i ryggvätska bland individer helt utan kognitiva symptom. Detta projekt kommer generera ytterligare kunskap om hur genetisk risk för Alzheimer påverkar demens och nivåer av demens-relaterade biomarkörer (i ryggvätska och på hjärnabildning) hos friska individer i normalbefolkningen. Detta är av betydelse för att förstå sjukdomspatogener, men också för möjlighet till tidig prevention och läkemedelsutveckling. Då projektet utförs i nära samarbete med neurologer och psykiatriker på minneskliniken på Sahlgrenska sjukhuset kan kunskap baserad på projektets resultat med lätthet implementeras och bidra till framtida arbete inom patient-screening och precisions-medicin.