

**Populärvetenskaplig sammanfattning av projektet:**

*”Genetiska riskprofiler för Alzheimers sjukdom i relation till demensrisk och tidiga demensbiomarkörer 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 så kallade ”polygena risk-scores” (PRS:er), vilka innefattar ett stort antal genvarianter sammanslagna till en enda riskpoäng. Tidigare studier som använt Alzheimer-PRS:er (AD-PRS:er) har funnit associationer med både sjukdomsstadie och progression av demens. Hur individers genetiska riskprofiler relaterar till demensutveckling i närvaro av andra riskfaktorer, samt kopplingen till neurobiologiska demens-markörer (i cerebrospinalvätska (CSV), i blod och på hjärnabbildning (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 i närvaro av andra riskfaktorer, samt dess koppling till CSV-, blod-, och MRI-markörer 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 AD-PRS 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 högriskvarianten (*e4*) av *APOE*-genen. Våra resultat visar också en koppling mellan AD-PRS och kognitiv nedgång över tid hos individer utan en demens-diagnos. Vi har även funnit att det finns en koppling mellan högre poäng på AD-PRS och mer patologiska värden av Alzheimer-biomarkörerna neurofilament light och beta-amyloid 42 i CSV hos demensfria individer. När det gäller MRI-markörer visar preliminära resultat att AD-PRS är kopplad till hippocampus volym och kortikal tjocklek i vissa områden relaterade till Alzheimers. Detta projekt kommer generera ytterligare kunskap om hur genetisk risk för Alzheimer påverkar demens och nivåer av demens-relaterade biomarkörer (i ryggvätska och på hjärnabbildning) 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 precisionsmedicin.