

Kasper Jørgensen

Risikogener for Alzheimer kortlagt

En detaljeret kortlægning af områderne i generne associeret med risiko for Alzheimers sygdom, giver et bedre indblik i de biologiske mekanismer bag Alzheimer og kan på længere sigt åbne nye veje for behandling og diagnostik.



Forskere fra Europa, USA og Australien har ved hjælp af analyser af det menneskelige genom (arvemasse) afdækket hvilke regioner (loci) i generne, der har betydning for udviklingen af Alzheimers sygdom.

Studiet er et såkaldt *genome-wide association study* (GWAS), der går ud på at analysere hele genomet hos et stort antal personer med henblik på at identificere genetiske risikofaktorer forbundet med en given sygdom.

Alzheimers sygdom har en stærk genetisk komponent, og de fleste tilfælde af sygdommen menes at være forårsaget af et samspil mellem genetiske dispositioner og miljøfaktorer.

Forskerne begyndte med at analysere genomet hos mere end 111.000 personer, der enten var diagnosticeret med Alzheimer eller førstegradsslægtninge til alzheimerpatienter, samt hos mere end 677.000 kontrolpersoner uden demens.

De identificerede i alt 75 regioner i generne, hvoraf 42 var nye i den forstand, at de ikke tidligere havde været knyttet til sygdommen.

Fokus på ny sygdomsprocesser



Analysen af sammenhængen mellem gener og biologiske sygdomsprocesser viste, at velkendte sygdomsprocesser som ophobning af proteinfragmenter i form af beta-amyloid og tau i hjernen ved Alzheimers sygdom er stærkt genetisk associerede.

Det ligger i forlængelse af tidligere forskning indenfor området. Men analyserne indikerer også, at andre genetisk associerede processer er involveret i sygdomsudviklingen.

Den ene drejer sig om mikroglia, der spiller en central rolle i hjernens immunforsvar ved at bidrage til fjernelse af døde celler og bekæmpelse af infektioner.

Den anden genetisk associerede proces involverer en bestemt signalvej mellem cellerne – nærmere bestemt den såkaldte tumornekrosefaktor alfa (TNF-alfa) afhængige signalvej. Det har ikke tidligere været påvist.

Den danske forbindelse

Professor Ruth Frikke-Schmidt, der er overlæge på Afdeling for Klinisk Biokemi på Rigshospitalet, har sammen med kolleger fra Rigshospitalet og Herlev-Gentofte Hospital bidraget til studiet med mere end 10.000 genetiske undersøgelser.

I en pressemeddelelse fra Rigshospitalet kommenterer hun resultaterne:

”For at kunne forbedre behandlingen af Alzheimers er det essentielt at kende sygdommens genetik og de mekanismer, som karakteriserer sygdommens udvikling i hjernen. Studiet kommer til at ændre den måde, vi forstår de underliggende årsager til Alzheimers demens”.

En risikoscore for Alzheimer

Baseret på genomanalyserne har forskerne også videreudviklet på en genetisk risikoscore med henblik på at kunne forudsige risikoen for at udvikle Alzheimers sygdom eller demens af anden årsag - samt forudsige risikoen for at progrediere fra *mild cognitive impairment* (let kognitiv svækkelse; MCI) til demens indenfor en tidshorisont på tre år.

Risikoscoren er ikke beregnet til anvendelse i klinisk praksis på nuværende tidspunkt, men kan for eksempel være relevant i forbindelse med afprøvning af nye lægemidler mod demens, hvor det er værdifuldt på forhånd at kunne vurdere deltagernes risiko for at udvikle demens.

Frikke-Schmidt, der leder en arbejdsgruppe under *European Alzheimer's & Dementia Biobank*-samarbejdet, som har fokus på at udvikle en risikoscore, uddyber:

”Vores tidligere arbejde på dette område har vist, at forebyggelse af hjertekar-risikofaktorer er vigtigt. Vi har opdaget, at en sund hjertekarmæssig livsstil halverer risikoen for at udvikle demens selv blandt dem med højest genetisk risiko. Med de nye genetiske fund har vi nu mulighed for at optimere denne risikoscore og udvikle en fælles europæisk demensscore, der kan udpege de personer, som er i særlig høj risiko, og som vil have allerstørst fordel af at blive tilbudt tidlig forebyggelse”.

Studiet, hvis forfatterliste tæller flere hundrede navne, er offentliggjort i fagtidsskriftet *Nature Genetics*.

Bellenguez C, Kucukali F, Jansen IE, Kleindam L, Moreno-Grau S, Amin N, et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet.* 2022 [online ahead of print]

[PubMed](#)

Juul Rasmussen I, Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Impact of cardiovascular risk factors and genetics on 10-year absolute risk of dementia: risk charts for targeted prevention. *Eur Heart J.* 2020;41(41):4024-33

[PubMed](#)

Genetikken bag Alzheimers demens afsløret i nyt studie. Pressemeddelelse fra Rigshospitalet, den 5. april 2022.

[Rigshospitalet](#)

Alzheimer's Disease: The Identification of 75 Genetic Risk Factors Brings New Insights. *Neuroscience News*, den 4. April 2022

[Neuroscience News](#)

Oprettet: 06. april 2022