

Hannah Stocker
Dr. sc. hum

Novel approaches to Alzheimer's disease risk stratification through polygenic risk scores and amyloid beta misfolding in blood plasma

Fach: Public health, Epidemiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hermann Brenner

Die Alzheimer Demenz ist die am häufigsten auftretende Form der Demenz, bei der Amyloidplaques und Tau-tangles im Gehirn typische Merkmale sind. Diese pathologischen Veränderungen können Jahrzehnte präsent sein bevor es zu klinischen Symptomen kommt. Alzheimer Demenz ist eine multifaktorielle Erkrankung mit genetischen-, umwelt- und lebensstilbedingten Einflüssen bei der Manifestierung der Erkrankung. Ein besonders wichtiger Faktor ist die Genetik, deren Anteil in der Entwicklung der Erkrankung auf bis zu 79% geschätzt wurde. APOE ist der stärkste genetische Risikofaktor der Alzheimer Erkrankung, obwohl mittlerweile mehr als 20 zusätzliche genetische Risiko-Loci identifiziert wurden. Polygenische Risiko Scores schätzen das gesamte genetische Risiko anhand aller assoziierten Loci, was in früheren Studien die Risiko Prädiktion von APOEs verbessert hat. Die Identifizierung von pathologischen Amyloid Veränderungen ist von besonderer Bedeutung für die Früherkennung von Alzheimer. Die Fehlfaltungen von Amyloid Beta können durch einen Immuno-infrarot Sensor gemessen werden, welcher sekundärstrukturelle Veränderungen von Amyloid im Blutplasma erkennt. Diese früh-pathologischen Veränderungen waren in der Vergangenheit bereits mit Amyloid aus der Cerebrospinalflüssigkeit assoziiert.

Diese Dissertation hatte zum Ziel die Rolle von polygenitischen Risiko Scores und der A β Fehlfaltung im Blutplasma in der Alzheimer Risiko Stratifizierung zu untersuchen. Dafür wurde zuerst eine systematische Literaturarbeit durchgeführt, um die existierenden polygenitischen Risiko Scores zusammen zu fassen. Darauf folgte die Entwicklung eines polygenitischen Risiko Scores, welcher auf den aktuellsten genomweiten Assoziationsdaten basierte. Die Fähigkeit des Scores eine Alzheimer, vaskuläre, gemischte, oder jegliche Arten von Demenz innerhalb 17 Jahre vorherzusagen, wurde in der ESTHER Studie, eine große community-basierte Kohortenstudie, evaluiert. Die Fähigkeit von A β Fehlfaltung im Blutplasma eine Alzheimer und vaskuläre Demenz, im Vergleich zu anderen Risikofaktoren von Demenz, zu prognostizieren wurde anhand einer eingebetteten Fall-Kontrolle-Studie innerhalb der ESTHER Studie untersucht. Abschließend

wurde die mögliche Beziehung zwischen Alzheimer- und Amyloid beta spezifischen polygenitischen Risiko Scores, APOE, und der A β Fehlfaltung im Blutplasma untersucht.

Das systematische Literaturreview darstellte, dass alle polygenische Risikoscores von 18 Studien signifikante Assoziationen und prognostische Treffsicherheit von Alzheimer zeigten, aber konnten nicht die Umwandlung von leichte kognitive Störung zu Alzheimer vorhersagen. Die Scores zeigten prognostische Treffsicherheit über *APOE*, obwohl weniger als *APOE* wenn im direkt Vergleich.

In der ESTHER Kohort-Studie, das Alzheimer polygenische Risikoscore, was von der aktuellsten genomweiten Daten entwickelt wurde, verbessert *APOE* um Alzheimer Diagnose innerhalb 17 Jahre zu unterscheiden mit eine stärkere Beziehung als mit vaskuläre, gemischt, und alle arten von Demenz. Ein 1.7mal erhöhtes Alzheimer Odds-ratio fanden sich per eine Standardabweichung Erhöhung des Alzheimer polygenische Risikoscore. In der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie innerhalb der ESTHER Studie, Teilnehmer mit Amyloid Fehlfaltung im Blutplasma hat 23mal erhöhte Odds von Alzheimer Diagnose im vergleich zu Teilnehmer ohne Amyloid Fehlfaltung. Keine Beziehung fanden sich zwischen Amyloid Fehlfaltung und vaskuläre Demenz. Zuletzt, eine signifikante Beziehung zwischen das Alzheimer polygenische Risikoscore und *APOE*, und Amyloid Fehlfaltung war zu sehen. Das A β polygenische Risikoscore war allerdings nicht mit Amyloid Fehlfaltung assoziiert, aber zeigt eine Alzheimer Diagnose prognostische Treffsicherheit.

Die prognostische Treffsicherheit von Amyloid Fehlfaltung im Blutplasma war extrem Stark, viel stärker als die genetische Risikomarkern. Amyloid Fehlfaltung, ein Marker von Alzheimer pathologische Veränderungen viele Jahre vor klinischen Symptomen, könnte ein kritisches Mittel in der Alzheimer Risikostratifizierung und krankheitsverändernde Therapie Entwicklung um die Progression der Alzheimer zu verzögern oder anhalten. Polygenische Risikoscores könnte die Alzheimer Risikostratifizierung verbessern, um die beste Personen für Alzheimer präventive Behandlung vor der Akkumulation von Amyloid im Gehirn zu identifizieren und für die indivisualisierte Behandlung. A β Fehlfaltung und polygenische Risikoscores könnte sehr wichtig in de Alzheimer Risikostratifizierung und der Förderung Alzheimer Forschung und klinische Behandlung.