

PATRYCJA DZIANOK

*Pracownia Neurobiologii Emocji
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
E-mail: p.dzianok@nencki.edu.pl*

GENOMIKA OBRAZOWA: NOWY TREND W BADANIACH NAD CHOROBA ALZHEIMERA

WSTĘP

Choroba Alzheimer'a (ang. Alzheimer's disease, AD) jest neurodegeneracyjną chorobą układu nerwowego, prowadzącą do powolnego zaniku funkcji poznawczych (otępienia). Pierwsze objawy zazwyczaj dotyczą utraty pamięci, ale choroba prowadzi także do zmian osobowości, zaburzeń psychicznych i pogorszenia funkcjonowania społecznego (depresji, utraty zainteresowań i inicjatywy, zwiększonej apatii) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013). Symptomy choroby narastają z czasem, prowadząc do całkowitego ubezwłasnowolnienia osoby chorej i śmierci (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013). Głównym, obserwowanym w ośrodkowym układzie nerwowym, objawem choroby Alzheimer'a jest atrofia kory mózgowej, utrata neuronów i synaps. Obecnie uznaje się, że za objawy te odpowiedzialna jest nadmierna agregacja białka tau i blaszek amyloidowych złożonych ze złożeń β -amyloidu (zwanymi również blaszkami lub płytkami starczymi) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013). Wiadomo jednak, że etiologia choroby Alzheimer'a jest bardziej złożona, a rozwój i nasilenie objawów zależą od wielu czynników. Szacuje się, że na świecie żyje obecnie od 35 do nawet 51 milionów osób cierpiących na chorobę Alzheimer'a, co oznacza 117% wzrost liczby osób chorych od 1990 r. do 2019 r. (GBD DEMENTIA COLLABORATORS 2019). W Polsce żyje około 300 tysięcy chorych osób według raportu Rzecznika Praw Obywatelskich z 2016 r. (SZCZU-

DLIK 2016). Liczba ta, według przewidywań, wzrośnie trzykrotnie do 2050 r., kiedy w Polsce żyć będzie około 1 miliona chorych (SZCZUDLIK 2016).

Wyróżnia się dwa podstawowe warianty choroby Alzheimer'a: rodzinny, o wczesnym początku (przed 65. rokiem życia) i sporadyczny, o późnym początku. W przypadku pierwszego wariantu, głównym czynnikiem wpływającym na zachorowanie jest czynnik genetyczny, związany z mutacją w genach kodujących białka Preseniliny-1 (PS-1), Preseniliny-2 (PS-2) i prekursora amyloidu (APP) (BARBER 2012). Zmiany te dziedziczone są autosomalnie dominująco, co oznacza, że dla wywołania choroby wystarczy, aby tylko jeden z rodziców przekazał mutację potomstwu. Ta postać choroby jest jednak postacią rzadką i dotyczy około 5% chorych (BARBER 2002). Znacznie częściej (około 95% wszystkich przypadków) występuje choroba Alzheimer'a o późnym początku, dotycząca osoby po 65. roku życia. Ze względu na szybko postępujące zmiany demograficzne związane z globalnym starzeniem się społeczeństw, choroby późnego wieku stają się coraz większym problemem. W krajach wysoko rozwiniętych, szczególnie wśród społeczeństw postindustrialnych, demencja dotyka około 5-10% osób w szóstej dekadzie życia i przynajmniej 25% osób w siódmej dekadzie życia (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013). Choroba Alzheimer'a jest przy tym najczęściej występującym typem demencji (około 60-90% wszystkich przy-

Słowa kluczowe: choroba Alzheimer'a, demencja, genetyka obrazowa, genomika obrazowa, geny ryzyka, neuroobrazowanie)

Praca powstała w wyniku realizacji projektu badawczego o nr 2018/31/N/HS6/03551 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

padków chorób otępiennych) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013). Leczenie osób chorych i opieka nad nimi kosztują globalnie około 818 miliardów dolarów rocznie (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2018). Choroby otępienne wpływają negatywnie również na osoby spokrewnione z chorymi (LAAKONEN i współaut. 2008). Członkowie rodzin, którzy piastują opiekę nad chorymi, często sami potrzebują dodatkowej pomocy psychologicznej i społecznej. Badania wykazują, że opiekunowie osób chorych, w szczególności małżonkowie, doświadczają lęku, zaburzeń nastroju, osamotnienia i niepewności co do własnych umiejętności opieki nad osobą chorą na AD (LAAKONEN i współaut. 2008). Pomimo wielu prób, dotychczas nie opracowano leku odwracającego skutki choroby Alzheimera. Terapia sprowadza się do polepszenia jakości życia pacjenta i prób spowolnienia rozwoju choroby. Jest to niestety mało skuteczne, ponieważ choroba Alzheimera wykrywana jest zbyt późno, kiedy zmiany w mózgu są już nieodwracalne (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013, ALZHEIMER'S ASSOCIATION 2019). Pierwsze zauważalne symptomy choroby, związane z osłabieniem pamięci czy z deficytami w zakresie innych funkcji poznawczych, są zwiastunem nie początków choroby, a jej zaawansowania. Dlatego, poza oczywistymi próbami znalezienia leku na AD, kluczowym zadaniem współczesnej nauki jest poszukiwanie wczesnych biomarkerów choroby Alzheimera, objawów lub cech, które pozwoliłyby przewidzieć jej nadejście zanim zmiany patologiczne w mózgu doprowadzą do ujawnienia się deficytów poznawczych. Jednym z nowych, obiecujących podejść jest połączenie neuroobrazowania z genetyką i genomiką¹. Genomika obrazowa (ang. imaging genomics) analizuje zmienność funkcjonalną mózgu w kontekście indywidualnych różnic genetycznych. Celem niniejszego artykułu jest zapoznanie czytelnika z terminem „obrazowanie genomiki”, dokonanie częściowego historycznego i aktualnego przeglądu prac z tej dziedziny oraz przedstawienie nowego spojrzenia na genetyczne podłoże rozwoju choroby Alzheimera o późnym początku.

¹Genetyka jest dziedziną nauki zajmującą się badaniem genów (podstawowych jednostek stanowiących o zmienności genetycznej). Genomika natomiast zajmuje się badaniem funkcji tych genów całościowo, na poziomie całego genomu. Nowymi dziedzinami są genomika i genetyka obrazowa. Dodatkowo, nowym terminem w dziedzinie biologii jest omika, łącząca badania wszystkich subdziedzin z postfixem -omika, takich jak genomika, proteomika czy metabolomika. Omika i funkcjonalna genomika powstały, aby precyzyjnie opisywać funkcje genów znanych klasycznej genetyce.

CZYNNIKI GENETYCZNE W CHOROBIE ALZHEIMERA O PÓŹNYM POCZĄTKU

Głównym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera o późnym początku jest wiek (po 65. roku życia), ale znaczenie mają także czynniki genetyczne związane z genami ryzyka (głównie z genem Apolipoproteiny E, APOE) oraz wcześniejsze występowanie choroby w rodzinie (ALZHEIMER'S ASSOCIATION 2019). Wpływ genów na rozwój choroby Alzheimera (szczególnie formy rodzinnej) opisano po raz pierwszy w 1987 r., badając gen kodujący amyloid (KANG i współaut. 1987). Na początku naszego wieku postulowano nawet, że czynniki genetyczne są całkowicie odpowiedzialne za rozwój tej formy choroby (ASHFORD i MORTIMER 2002). Dzisiaj wiadomo jednak, że do zachorowania prowadzi skomplikowana interakcja genów i ich ekspresji, stylu i środowiska życia.

Każdy z nas dzieli wspólną część kodu genetycznego DNA: każde dwie osoby są do siebie genetycznie podobne w 99,9% (SHASTRY 2002). Ten 0,1% wynika z występowania różnych wersji poszczególnych genów (polimorfizmów) i decyduje o naszych indywidualnych cechach, w tym także o naszej podatności na choroby. Genami ryzyka (ang. risk genes) nazywamy geny, które nie wpływają wprost na rozwój danej choroby, a jedynie zwiększają ryzyko zachorowania. Do niedawna podstawową metodą badawczą, pozwalającą na łączenie poszczególnych polimorfizmów genowych z danym schorzeniem, były badania tzw. genów kandydujących (ang. candidate gene research). Na podstawie dotychczasowej wiedzy o mechanizmach danej choroby stawiano hipotezy dotyczące tego, jakie geny mogłyby być odpowiedzialne za obserwowane zaburzenia. Następnie, na niewielkich populacjach chorych i zdrowych osób, oznaczano wybrane *a priori* polimorfizmy i wnioskowano, czy dany wariant genowy jest związany z wystąpieniem objawów choroby. Wraz z rozwojem technologii, genetycy odeszli już od takich jedno/kilku genowych testów (DUNCAN i współaut. 2019) na rzecz szeroko zakrojonych badań asocjacyjnych całego genomu, tzw. badań GWAS (ang. genome-wide association study). Badania takie prowadzi się na bardzo dużych populacjach (tysiące osób badanych), wyszukując nawet bardzo drobne różnice genów, tzw. polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (ang. single-nucleotide polymorphisms, SNP), które istotnie częściej występują u osób chorych niż u zdrowych. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu to różnice w pojedynczych parach zasad, które *de facto* odpowiadają za różnorodność biologiczną i fenotypową człowieka, czyli za

ten 0,1% naszej indywidualności genetycznej (SHASTRY 2002)².

Konsorcjum The Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC) opracowuje wyniki badań GWAS, które pomogą w zidentyfikowaniu wszystkich genów ryzyka późnej choroby Alzheimera. Do dzisiaj badania GWAS potwierdziły istnienie ponad 20 genów ryzyka AD (HAROLD i współaut. 2009, WANG i współaut. 2016, DEMING i współaut. 2017). W 2013 r. kolejne duże konsorcjum, The International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP) zidentyfikowało, w największym dotąd badaniu GWAS (w badaniu udział wzięło 74046 osób) ponad 11 nowych *loci* genowych³ związanych z AD (LAMBERT i współaut. 2013). Wśród nich znalazło się siedem genów, których asocjacja z AD została potwierdzona w analizach replikacyjnych: *INPP5D*, *MEF2C*, *NME8*, *ZCWPW1*, *CELF1*, *FERMT2*, *CASS4* (LAMBERT i współaut. 2013). Metaanaliza badań GWAS przeprowadzona w 2019 r. (przeanalizowano badania na 94437 osobach) potwierdziła 20 wcześniej opisanych genów ryzyka AD (poza *APOE*) (w tym *CR1*, *BIN1*, *TREM2*, *CLU*, *PICALM*, *SORL1* i innych) oraz pięć całkiem nowych (*IQCK*, *ACE*, *ADAM10*, *ADAMTS1*, *WWOX*) (KUNKLE i współaut. 2019). Białka kodowane przez te licznie opisane geny spełniają różne funkcje związane z fizjologią komórek: immunologiczne związane ze stanem zapalnym i funkcjami mikrogleju (np. *TREM2*, *CR1*), transportowe (np. *PICALM*), synaptyczne (np. *BIN1*) i inne. Zarówno ich własna, jak i wspólna rola w patogenezie AD nie zostały jeszcze dokładnie zbadane.

Najlepiej zbadanym genem ryzyka związanym z chorobą Alzheimera jest gen kodujący białko Apolipoproteiny E (*APOE*), w szczególności polimorfizmy rs429358, rs7412 oraz rs2075650⁴ (HAROLD i współaut. 2009, CARRASQUILLO i współaut. 2010, JUN i współaut. 2010, WANG i współaut. 2016). Białko to związane jest z metabolizmem lipoprotein, a za ekspresję genu odpowiadają głównie astrocyty i mikroglej, których nieprawidłowe funkcjonowanie również może przyczyniać się do patologii choroby Alzheimera (FERNANDEZ i współaut. 2019). Ryzyko zachorowania na AD zwiększa się u osób posiadających wariant e4 genu *APOE*. Wariant e3 tego genu uważany jest za neutralny (niezwiększający

ani niezmniejszający ryzyka zachorowania), natomiast wariant e2 uważany jest za wariant protekcyjny, chroniący przed zachorowaniem (STRITTMATTER i współaut. 1993, HAROLD i współaut. 2009). Każda osoba, według zasad genetyki mendelowskiej, posiadać musi dwie kopie danego genu (po jednej od każdego z rodziców). W tym przypadku można być homozygotą, posiadając dwie kopie wariantu e2, e3 lub e4, lub heterozygotą, posiadając dwa różne (czasem przeciwstawne) warianty genu. Niedawne badania wskazały kolejną wersję (mutację) genu *APOE* (*APOE-ε3-R136S*), która może odpowiadać za opóźnienie pojawienia się choroby Alzheimera. Jej zbawienny efekt wykazano u osoby z rodzinną (dziedziczną) formą AD, która nie zachorowała, mimo posiadania mutacji w genie *PSEN1* (ARBOLEDA-VELASQUEZ i współaut. 2019; ZALOCUSKY i współaut. 2019). Kolejnym genem, który często łączony jest w badaniach GWAS z chorobą Alzheimera, jest gen białka błon synaptycznych (ang. phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein, *PICALM*), w szczególności jego polimorfizmy rs3851179, i rzadziej rs541458. Białko to pełni w komórce różne funkcje. W szczególności odpowiedzialne jest za endocytozę zależną od klatryny (ang. clathrin-mediated endocytosis), dzięki której, za pomocą tworzenia specjalnych pęcherzyków otoczonych klatryną, komórka może transportować istotne dla przeżycia substancje ze środowiska zewnętrznego. Allel G genu *PICALM* podnosi ryzyko zachorowania, a allel A ma protekcyjny charakter (CARRASQUILLO i współaut. 2010; WANG i współaut. 2016). Kolejnymi genami, które w analizach GWAS łączone są z AD, są geny *CLU* i *CR1* (HAROLD i współaut. 20019). Gen *CLU* koduje klusterynę (białko wchodzące również w skład blaszek starczych), natomiast gen *CR1* koduje glikoproteinową cząsteczkę (ang. complement receptor type 1), która znajduje się na powierzchni komórek krwi (m. in. erytrocytów i leukocytów) oraz mikrogleju i pełni ważną funkcję dla układu immunologicznego organizmu.

Badanie interakcji między genami oraz zależność efektów jednego genu od całego genomu (czyli tła genetycznego) to współczesny trend badawczy, odróżniający genomikę od klasycznej genetyki. To ważna zmiana podejścia, bo jak się okazuje, w przypadku niektórych schorzeń niektóre geny ryzyka powiązane są tylko z jednym ludzkim fenotypem. Jest to informacja kluczowa, szczególnie kiedy wyniki badań podstawowych mogą być następnie użyte do opracowywania nowych biomarkerów chorobowych czy nowych metod leczenia. W metaanalizie z 2010 r. wykazano raz jeszcze, że geny *PICALM*, *CR1*

²Należy również zwrócić uwagę na fakt, że wykrywane zmiany nazywane SNP są zmianami częstymi (a więc nie są mutacjami) i dotyczą przynajmniej 1% populacji.

³*Locus* (liczba mnoga: *loci*) – terminem tym określa się część chromosomu zajmowaną przez dany gen. Przestrzeń ta może być zapisana informacją o różnych allelach danego genu tj. różnych jego wariantach.

⁴Rs (ang. reference SNP cluster ID) jest numerem nadawanym przez naukowców do kodowania specyficznych SNP (czyli polimorfizmów pojedynczych nukleotydów).

i *CLU* związane są z chorobą Alzheimera, jednak jedynie u osób o pochodzeniu kaukaskim (JUN i współaut. 2010). Razem przebadano ponad 7070 osób chorych na chorobę Alzheimera, w tym 3055 przypadków z AD potwierdzonych za pomocą autopsji, oraz 8169 osób zdrowych o różnym pochodzeniu; m.in. badania dotyczyły Afroamerykanów, izraelskich Arabów, Latynosów z regionu Karaibów oraz osób o pochodzeniu kaukaskim. Wykazano również istotną interakcję pomiędzy występowaniem wariantu e4 genu *APOE* i genem *PICALM*. Dowiedziono, że polimorfizmy ryzyka związane z genem *PICALM* są czynnikiem predestynującym do zachorowania tylko u nosicieli wariantu e4 genu *APOE* (JUN i współaut. 2010).

Pomimo że coraz więcej badań wskazuje konkretne warianty genów, których posiadanie koreluje z rozwojem AD (zarówno w sposób negatywny, jak i pozytywny chroniąc przed zachorowaniem), niemożliwym jest jeszcze przygotowywanie nowych terapii ani nawet nowych metod wczesnego wykrywania choroby. Pomimo wielokrotnie potwierdzonego związku genu *APOE* z AD, oznaczanie jego polimorfizmu nie jest metodą diagnostyczną i nie pozwala na wczesne wykrycie czy predykcję zachorowania. Trzeba podkreślić, że pojedyncze warianty genów ryzyka występują również u osób zdrowych, u których może nigdy nie dojść do rozwinięcia pełnoobjawowej choroby, czy też w ogóle do manifestacji jakichkolwiek symptomów w dowolnym momencie życia. Wariant ryzyka (e4) dotyczy około 10–15% populacji, a występuje u około 60% osób chorych na AD pochodzenia kaukaskiego (MICHAELSON 2014). Jedna kopia tego wariantu (e4/e3) zwiększa ryzyko zachorowania dwu- lub trzykrotnie, natomiast posiadanie obu kopii (e4/e4) zwiększa ryzyko zachorowania nawet dwunastokrotnie (MICHAELSON 2014). Posiadanie danej kopii genu nie jest więc równoważne z rozwinięciem choroby w przyszłości, a jedynie moduluje szanse i ryzyko, przechyla szalę zdrowia i choroby w jedną ze stron.

Nauka musi skupić się na badaniu wpływu genów ryzyka na organizm człowieka oraz szukać odpowiedzi na pytanie dotyczące tego, w jaki sposób przyczyniają się one do rozwoju choroby Alzheimera⁵. Jakże

inne czynniki współgrają z genami ryzyka prowadząc do choroby, a jakie mają protekcyjny charakter? Dlaczego wariant e4 genu *APOE* prowadzi do zachorowania jedynie u niektórych osób? Jakie czynniki protekcyjne (genetyczne i nie tylko) chronią osoby zdrowe? Obrazowanie genomiki może odpowiedzieć na część z tych pytań.

OBRAZOWANIE GENOMIKI: WPROWADZENIE

Techniki neuroobrazowania są powszechnie stosowane w badaniach korelujących objawy chorób neurodegeneracyjnych ze zmianami w poszczególnych strukturach i połączeniach w mózgu (SALMON i LAUREYS 2009, ROUSSOTTE i współaut. 2014, HARRISON i współaut. 2016). Stosunkowo nowym trendem badawczym jest poszukiwanie charakterystycznych cech pracy mózgu związanych z przedobjawowymi fazami tych chorób. Oczywiście trudnością tego podejścia jest brak symptomów, pozwalających na dobór grup badanych. Rozwiązaniem jest wykorzystanie wiedzy z zakresu genetyki i epigenetyki, dotyczącej genów ryzyka związanych z różnymi schorzeniami. To właśnie połączenie wiedzy i technik badawczych tych dyscyplin naukowych zostało określone mianem genomiki obrazowej (ang. imaging genomics). W badaniach takich eksploruje się zależności między różnymi wariantami genów a pracą mózgu, zachowaniem i funkcjami poznawczymi zarówno u osób zdrowych, jak i u osób z objawami chorób (HARIRI i WEINBERGER 2003, BURGGREN i BROWN 2014). Uważa się obecnie, że kierunek ten jest jednym z najbardziej obiecujących i może doprowadzić do nowych odkryć związanych z wczesną diagnozą choroby Alzheimera (SALMON i LAUREYS 2009). Badania funkcjonalne mózgu pozwalają na wytypowanie obszarów, które pracują nieprawidłowo zarówno podczas spoczynku (ang. resting-state), jak i podczas wykonywania zadań angażujących określone funkcje poznawcze (badania czynnościowe). Najczęściej używanymi paradygmatami badawczymi są te eksplorujące podstawowe grupy deficytów poznawczych, które można zaobserwować klinicznie u osób chorych. W przypadku przytoczonych dalej badań, odnoszących się do choroby Alzheimera, są to np. zadania badające pamięć czy uwagę.

Techniki neuroobrazowania pozwalają na nieinwazyjne uwidocznienie struktury mózgu i/lub monitorowanie aktywności jego róż-

⁵Należy również postawić granicę pomiędzy genetycznymi badaniami eksploracyjnymi i podstawowymi, a wykorzystaniem wyników tych badań w klinice i diagnozie. Niestety część koncernów z sektora prywatnego już teraz proponuje badanie wybranych genów ryzyka (czy nawet całych paneli genetycznych genów ryzyka), marketingowo popularyzując takie badania, jako mające realną wartość diagnostyczną. Według raportu Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r. w Polsce brakuje spójnych przepisów, które określałyby zasady wykonywania badań genetycznych, bezpieczeństwa

danych genetycznych i sposobu prowadzenia poradnictwa genetycznego. Obecnie badanie genów ryzyka choroby Alzheimera nie jest oficjalnie wspierane jako metoda diagnostyczna przez żadną międzynarodową organizację zajmującą się zdrowiem lub chorobami ostepnymi.

nych obszarów. Do głównych technik używanych w neuroobrazowaniu zalicza się: rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance, MRI) obrazujący strukturę (sMRI) i mierzący aktywność na podstawie zmiany utlenowania krwi (ang. functional magnetic resonance, fMRI), pozytronową tomografię emisyjną (ang. positron emission tomography, PET) monitorującą zmiany związane z aktywnością neuronów wzrost metabolizmu glukozy (FDG-PET⁶) czy aktywność niektórych neuroprzekazników (przegląd stosowanych metod AISEN i współaut. 2017). Metody obrazowania rezonansem magnetycznym i PET mają dobrą rozdzielczość przestrzenną i precyzyjnie lokalizują aktywne podczas zadań obszary mózgu. Z kolei elektroencefalografia (EEG) i magnetoencefalografia (MEG) rejestrujące (w różny sposób) czynność elektryczną neuronów zapewniają doskonałą rozdzielczość czasową. Badania neuroobrazowe prowadzone na grupach osób chorych (w porównaniu do dobranych wiekowo grup kontrolnych) wskazały zmiany w mózgu charakterystyczne dla AD. Za pomocą techniki sMRI można obserwować atrofię kory mózgu (w szczególności regionów hipokampalnych i skroniowo-ciemieniowych), a za pomocą FDG-PET obniżone zużycie glukozy (hipometabolizm) w tych obszarach, oraz techniką PiB-PET (z użyciem radioligandu Pittsburgh Compound B) uwidaczniać złoży amyloidu. Podobnie jak biochemiczne oznaczanie poziomów Aβ₄₂ (a także Aβ₄₀) oraz całkowitej zawartości białka tau i ufosforylowanego białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym, powyższe cechy neuroobrazowe uważane są za wiarygodne biomarkery choroby Alzheimera, także na etapie wczesnych, łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 2013, AISEN i współaut. 2017).

oczywistym etapem genomiki neuroobrazowej jest poszukiwanie śladu tych samych cech u osób na najwcześniejszych etapach choroby i u osób zdrowych, będących nosicielami genów ryzyka i/lub genów ochronnych. Zazwyczaj wybiera się zestawy genów, które zostały wcześniej połączone z daną jednostką chorobową w badaniach typu GWAS. Metody badań i sposoby interpretacji wyników wciąż są rozwijane (BEDENBENDER i współaut. 2011).

GENOMIKA OBRAZOWA A CHOROBA ALZHEIMERA

Badania neuroobrazowe osób będących nosicielami wybranych genów ryzyka AD zaczęło się we wczesnych latach 2000 bada-

niem BOOKHEIMER i współaut. (2000) (opisanym w podrozdziale „Polimorfizm APOE”) i jest coraz popularniejszym tematem badawczym (ROUSSOTTE i współaut. 2014, HARRISON i współaut. 2016). Dotychczasowe wyniki potwierdzają, że struktura i funkcjonowanie mózgu tych osób różnią się od reszty populacji również przed wystąpieniem objawów chorobowych (ROUSSOTTE i współaut. 2014). Różnice najczęściej dotyczą obszarów, które związane są z patologią zaawansowanej choroby Alzheimera, tj. w okolicy hipokampalnej, płatach skroniowych, czołowych i potylicznych.

POLIMORFIZM APOE

Obrazowanie metodą MRI i PET wskazuje na odmienną pracę mózgu osób z wariantem e₄ genu *APOE*, nawet w młodym wieku. Badanie fMRI obejmujące osoby między 18-28 rokiem życia (z genotypem *APOE-e4*) wykazało zmienione wzorce aktywności mózgu (zmniejszenie aktywacji prawej formacji hipokampa) podczas zadania wymagającego ciągłej uwagi i czujności w kontraście do zadania kontrolnego, pomimo że poziom wykonania zadania nie odbiegał znacząco od rówieśników bez obciążenia genetycznego (EVANS i współaut. 2018).

Młodzi nosiciele wariantu *APOE-e4* (w wieku od 20 do 39 lat) charakteryzują się też anormalnie niskim metabolizmem glukozy w tylnej części zakrętu obręczy oraz w regionach ciemieniowym, skroniowym i przedczołowym (badanie metodą PET) (REIMAN i współaut. 2004). Obniżony poziom zużycia glukozy, w tych samych częściach mózgu, wykazano wcześniej u osób pomiędzy 50 a 65 rokiem życia, z rodzinną historią choroby Alzheimera i wariantem *APOE-e4* (REIMAN i współaut. 1996).

Większość badań genomiki obrazowej dotyczy osób w średnim wieku, u których obserwowano różne zmiany aktywności mózgu (również w sile połączeń funkcjonalnych sieci mózgu) podczas wykonywania zadań. BOOKHEIMER i współautorzy (2000) wykazali zwiększoną aktywność w lewym hipokampie oraz w obszarach ciemieniowych i przedczołowych kory mózgu podczas wykonywania zadań pamięciowych. Z kolei PIHLAJAMÄKI i współautorzy (2010) opisali indukowaną zadaniem pamięciowym dezaktywację przedniej części zakrętu obręczy oraz prawych środkowych i dolnych okolic kory przedczołowej.

U nosicieli genu *APOE-e4* wykazano wzmocnienie połączeń funkcjonalnych (ang. functional connectivity)⁷ w obrębie sieci

⁶FDG (ang. flurodeoxyglucose): 18F flurodeoksyglukoza to izotop promieniotwórczy używany w badaniach PET.

⁷Badanie połączeń funkcjonalnych to miara korelacji siły sygnału BOLD pomiędzy poszczególnymi regionami mózgu (w obrębie sieci) w czasie wykonywania zadania.

istotności (ang. salience network, SN)⁸ oraz ich osłabienie w sieci aktywności spoczynkowej (ang. default mode network, DMN)⁹ (DAMOISEAUX i współaut. 2012, LIANG i współaut. 2017). Rozproszenie sieci DMN obserwowano także u osób starszych z łagodnymi dysfunkcjami pamięci (bez otępienia) oraz wariantem e4 genu *APOE* (PEÑA-GÓMEZ i współaut. 2012).

Obrazowanie strukturalne wykazało związek pomiędzy genotypem *APOE* i grubością kory mózgu. W badaniu MRI, nosiciele genu *APOE-e4* bez objawów demencji charakteryzowali się mniejszą grubością kory mózgu w regionach czołowych i skroniowych w porównaniu do osób nieposiadających tej kopii genu (ESPESETH i współaut. 2008). Warto dodać, że zmniejszenie grubości kory mózgu i pogorszenie pamięci jest skorelowane nie tylko z wiekiem, ale również z czynnikami epigenetycznymi związanymi z układem odpornościowym (FREYTAG i współaut. 2017).

Złogi β -amyloidu to kolejny marker charakterystyczny dla zaawansowanej choroby Alzheimera. W niektórych badaniach próbowano również analizować asocjację genów ryzyka z poziomem agregacji β -amyloidu. Między innymi APOSTOLOVA i współaut. (2018) wykazali silną zależność pomiędzy genem *APOE-e4* (oraz oddzielnie dla genu *ABCA7*) a akumulacją β -amyloidu (PET) we wczesnych fazach choroby Alzheimera. Natomiast asocjacja genu *FERMT2* z amyloidozą obserwowana była u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. mild cognitive impairment, MCI).

INNE GENY RYZYKA

Jak wspomniano wyżej, istotną cechą genomiki jest jej holistyczne podejście do badań. W kontekście choroby Alzheimera bierze się pod uwagę nie tylko *APOE* jako główny gen ryzyka, ale również inne, powiązane geny. W ten sposób wykazano między innymi, że interakcja wariantu *APOE-e4* i *CLU-C* koreluje u młodych nosicieli ze zmienioną aktywnością mózgu. Podczas wykonywania zadań związanych z kontrolą wykonawczą i rozwiązywaniem konfliktów poznawczych zaobserwowano u nich zmniejszoną aktywność mózgu w przysrodkowym płacie skroniowym, tylnej części zakrętu obręczy i zakręcie przyhipokampowym (GREEN i współaut. 2014). Polimorfizm genu *CLU* okazał się też być związany z poziomem odkładania β -amyloidu w badaniach PET. Polimorfizm rs9331888 korelował z nadmierną ilością amyloidu, natomiast w przy-

padku polimorfizmów rs11136000, rs1532278, rs2279590, rs7982 utrzymywał się na prawidłowym poziomie (TAN i współaut. 2016). Natomiast w innych badaniach gen ryzyka *CLU* został powiązany z mniejszą integralnością istoty białej u zdrowych młodych ludzi podczas obrazowania tensora dyfuzji MRI¹⁰ (BRASKIE i współaut. 2011).

Elektroencefalogram pacjentów z rozpoznaną chorobą Alzheimera charakteryzuje się przesunięciem widma mocy ku niższym częstotliwościom. Obserwuje się zwiększenie amplitudy pasma delta i theta, a zmniejszenie amplitudy pasm alfa i beta (LIZIO i współaut. 2011). Zwiększoną moc w paśmie theta widać już we wczesnych stadiach choroby Alzheimera (MUSAEUS i współaut. 2018), co może być odzwierciedleniem zwiększonego wysiłku poznawczego (CAVANAGH i SHACKMAN 2015). Natomiast badania EEG, prowadzone na zdrowych osobach posiadających wariant homozygotyczny GG genu *PICALM*, wykazały wzrost relatywnej mocy w paśmie beta (PONOMAREVA i współaut. 2013) i zwiększoną latencję załamka P3 (w analizie potencjałów związanych ze zdarzeniami). Zmiany te zinterpretowano jako oznakę zbliżającego się, powolnego pogorszenia możliwości poznawczych (PONOMAREVA i współaut. 2018). Niedawno pokazano również, że poziom asymetrii formacji hipokampa, ciała migdałowatego i skorupy (części jądra soczewkowatego) koreluje z wybranymi polimorfizmami ryzyka AD w genach *BIN1*, *CD2AP*, *CWPPW1*, *ABCA7*, *TNKS* i *DLG2* (WACHINGER i współaut. 2018). Jak wspomniano powyżej, nosiciele wariantu e4 genu *APOE* mają zmienioną strukturę połączeń funkcjonalnych. Taką asocjację wykazano także dla genu *SPON1*. Podłożem tej zbieżności może być to, że produkt genu *SPON1* (białko Spondin-1) wchodzi w interakcję z receptorami dla białka Apolipoproteiny E (*APOE*) (praca przeglądowa ROUSSOTTE i współaut. 2014).

W obszernym badaniu z zakresu genomiki obrazowej rozpatrywano wpływ 20 najczęstszych genów ryzyka AD na metabolizm (FDG PET) i gęstość istoty szarej (ang. gray-matter density, GMD, badania MRI) (STAGE i współaut. 2016). Warianty genów *SLC24A4/RIN3* i *ZCWPW1* były istotnym predyktorem zmian w grubości kory mierzzonej za pomocą GMD dla osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Dla choroby Alzheimera istotnym predyktorem zaburzeń GMD okazały się warianty genów *ABCA7*, *EPHA1* i *INPP5D* (STAGE i współaut. 2016). Analizy przeprowadzone przez KONGA i współaut. (2015) su-

⁸Sieć istotności obejmuje korę wyspy i przedni zakręt obręczy.

⁹Sieć aktywności spoczynkowej obejmuje tylny zakręt obręczy, przysrodkową korę przedczołową i zakręt kątowy.

¹⁰Obrazowanie tensora dyfuzji MRI (DTI) jest nowoczesną techniką badawczą w badaniach rezonansu magnetycznego, która pozwala na przedstawienie anatomiczne budowy istoty białej mózgu.

gerują, że badania z zakresu genetyki obrazowej znacznie lepiej modelują funkcję przejścia od łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI) do pełnoobjawowej choroby Alzheimera, niż tradycyjny model kliniczno-kognitywny. Analizy metodą uczenia maszynowego pokazują, że informacja o SNP (polimorfizmach pojedynczego nukleotydu) skorelowana z wynikami badań neuroobrazowych poprawia dokładność klasyfikacji w tego typu badaniach (ZHANG i współaut. 2014).

PODSUMOWANIE

Etiologia chorób otępiennych, w tym choroby Alzheimera, jest wieloczynnikowa. Coraz więcej dowodów wskazuje na szczególnie ważną rolę genów ryzyka w zachorowaniu, jednak innymi kluczowymi przyczynami są też styl i środowisko życia (GATZ i współaut. 2006). Aby w pełni zrozumieć przyczyny choroby Alzheimera, należy połączyć wyniki badań genetycznych i obrazowych z głębokim fenotypowaniem (czyli jak najdokładniejszą charakterystyką osób badanych). Trudno przewidzieć jakie cechy mogą okazać się dobrym biomarkerem AD. Okazało się na przykład, że gorsze powonienie u osób z genotypem *APOE-e4* może zwiastować chorobę Alzheimera nawet na dekadę przed zachorowaniem (MISIAK i współaut. 2017). Coraz więcej badań wykazuje też związek zachorowania na AD z infekcjami, które dotknęły osobę chorą podczas jej życia. Zauważono, że osoby zarażone wirusem opryszczki zwykłej (łac. *Herpes simplex virus*, HSV) częściej zapadały na chorobę Alzheimera (BEARER i WU 2019). W mózgach osób chorych odnaleziono również bakterie *Porphyromonas gingivalis*, odpowiedzialne za wywoływanie przewlekłego zapalenia przyzębia (DOMINY i współaut. 2019). Poziom toksycznych proteaz nazywanych gingipainami korelował z poziomem patologicznych białek tau i ubikwityny, odpowiednio podane inhibitory powodowały zaś zmniejszenie neurotoksyczności proteaz i hamowało infekcję mózgu (DOMINY i współaut. 2019). Wykazano również, że dieta może wpływać na rozwój choroby Alzheimera (BOWMAN i współaut. 2012). Innym współwystępującym z AD schorzeniem, które może przyczyniać się do pogorszenia funkcji poznawczych, jest między innymi nadciśnienie tętnicze (EPSTEIN i współaut. 2013).

Wyniki dotychczasowych badań neuroobrazowych nie pozwalają na jednoznaczny opis wpływu genów ryzyka na funkcjonowanie mózgu i pojawienie się zaburzeń neurodegeneracyjnych. Poznanie przyczyn choroby Alzheimera możliwe będzie jedynie po połączeniu wiedzy z wielu dziedzin i uruchomieniu szeroko zakrojonych interdyscy-

plinarnych projektów badawczych (także z uwzględnieniem genomiki obrazowej). Często powtarzanym mottem w kontekście badań genetycznych podłoża różnych chorób jest zdanie: „genes load the gun, the lifestyle pulls the trigger” (geny ładują broń, wybierając styl życia pociągamy za spust).

PODZIĘKOWANIA

Autorka pragnie podziękować dr hab. Ewie Kublik oraz prof. dr hab. Urszuli Wojdzie za cenne wskazówki merytoryczne i pomoc w redakcji artykułu.

Streszczenie

Globalne starzenie się ludności sprawia, że choroby wieku podeszłego stają się coraz większym ciężarem dla społeczeństwa. Poszukiwanie nowych technik diagnostycznych i sposobów terapii jest zadaniem priorytetowym w polityce ochrony zdrowia. Nowoczesne, prowadzone na dużą skalę badania całego genomu (ang. genome-wide association studies, GWAS) pozwoliły na zidentyfikowanie ponad 20 genów ryzyka związanych z chorobą Alzheimera (AD) o późnym początku. Kolejnym ważnym krokiem jest powiązanie odkrytych czynników genetycznych z funkcją, którą odgrywają w patologii i rozwoju choroby Alzheimera. Genomika obrazowa to nowopowstała dziedzina nauki zajmująca się integracją badań z zakresu genetyki i genomiki oraz badań neuroobrazowych, która już przyniosła ciekawe rezultaty. Wykazano między innymi zależności pomiędzy niektórymi genami ryzyka AD a grubością kory mózgu i aktywnością m.in. kory obręczy, hipokampa, obszarów skroniowych i czółowych, zarówno u osób chorych, jak i całkowicie zdrowych. Dalsze postępy w tej dziedzinie mogą przyczynić się do opracowania nowych, wczesnych biomarkerów choroby Alzheimera.

LITERATURA

- AISEN P. S., CUMMINGS J. CLIFFORD J. JR. R., MORRIS J. C., SPERLING R., FRÖLICH L., JONES R. W., DOWSETT S. A., MATTHEWS B. R., RASKIN J., SCHELTENS P., DUBOIS B., 2017. *On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum*. *Alzheimer's Res. Ther.* 9, 60.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2019. *Alzheimer's disease facts and figures*. <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- APOSTOLOVA L. G., RISACHER S. L., DURAN T., STAGE E. C., GOUKASIAN N., WEST J. D., DO T. M., GROTTIS J., WILHALME H. i współaut., 2018. *Associations of the Top 20 Alzheimer Disease Risk Variants with Brain Amyloidosis*. *JAMA Neurol.* 75, 328-341.
- ARBOLEDA-VELASQUEZ J. F., LOPERA F., O'HARE M., DELGADO-TIRADO S., MARINO C., CHMIELEWSKA N. i współaut., 2019. *Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report*. *Nat. Med.* 25, 1680-1683.
- ASHFORD J. W., MORTIMER J. A., 2002. *Non-familial Alzheimer's disease is mainly due to genetic factors*. *J. Alzheimer's Dis.* 4, 169-177.

- BARBER R. C., 2012. *The genetics of Alzheimer's disease*. Scientifica 2012, <http://dx.doi.org/10.6064/2012/246210>.
- BEARER E. L., WU C., 2019. *Herpes simplex virus, Alzheimer's disease and a possible role for Rab GTPases*. Front. Cell Develop. Biol. 7, 134.
- BEDENBENDER J., PAULUS F. M., KRACH S., PYKA M., SOMMER J., KRUG A. i współaut., 2011. *Functional connectivity analyses in imaging genetics: Considerations on methods and data interpretation*. PLoS One 6, e26354.
- BOOKHEIMER S. Y., STROJWAS M. H., COHEN M. S., SAUNDERS A. M., PERICAK-VANCE M. A., MAZZIOTTA J. C., SMALL G. W., 2000. *Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease*. New Engl. J. Med. 343, 450-456.
- BOWMAN G. L., SILBERT L. C., HOWIESON D., DODGE H. H., TRABER M. G., FREI B. i współaut., 2012. *Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging*. Neurology 78, 241-249.
- BRASKIE M. N., JAHANSHAD N., STEIN J. L., BARYSHEVA M., MCMAHON K. L., ZUBICARAY G. I. i współaut., 2011. *Common Alzheimer's disease risk variant within the CLU gene affects white matter microstructure in young adults*. J. Neurosci. 31, 6764-6770.
- BURGGREN A., BROWN J., 2014. *Imaging markers of structural and functional brain changes that precede cognitive symptoms in risk for Alzheimer's disease*. Brain Imag. Behav. 8, 251-261.
- CARRASQUILLO M. M., BELBIN O., HUNTER T. A., MA L., BISCEGLIO G. D., ZOU F. i współaut., 2010. *Replication of CLU, CR1, and PICALM associations with Alzheimer disease*. Arch. Neurol. 67, 961-964.
- CAVANAGH J. F., SHACKMAN A. J., 2015. *Frontal midline theta reflects anxiety and cognitive control: Meta-analytic evidence*. J. Physiol. 109, 3-15.
- DAMOISEAUX J. S., SEELEY W. W., ZHOU J., SHIRER W. R., COPPOLA G., KARYDAS A. i współaut., 2012. *Gender modulates the APOE ϵ 4 effect in healthy older adults: Convergent evidence from functional brain connectivity and spinal fluid tau levels*. J. Neurosci. 32, 8254-8262.
- DEMING Y., LI Z., KAPOOR M., HARARI O., DEL-AGUILA J. L., BLACK K. i współaut., 2017. *Genome-wide association study identifies four novel loci associated with Alzheimer's endophenotypes and disease modifiers*. Acta Neuropathol. 133, 839-856.
- DOMINY S. S., LYNCH C., ERMINI F., BENEDYK M., MARCZYK A., KONRADI A. i współaut., 2019. *Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors*. Sci. Adv. 5, doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
- DUNCAN L. E., OSTACHER M., BALLON J., 2019. *How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete*. Neuropsychopharmacology 44, 1518-1523.
- EPSTEIN N. U., LANE K. A., FARLOW M. R., RISACHER S. L., SAYKIN A. J., GAO S., 2013. *Cognitive dysfunction and greater visit-to-visit systolic blood pressure variability*. J. Am. Geriatr. Soc. 61, 2168-2173.
- ESPESETH T., WESTLYE L. T., FJELL A. M., WALHOVD K. B., ROOTWELT H., REINVANG I., 2008. *Accelerated age-related cortical thinning in healthy carriers of apolipoprotein E ϵ 4*. Neurobiol. Aging 29, 329-340.
- EVANS S., CLARKE D., DOWELL N. G., TABEL N., KING S. L., HUTTON S. B., RUSTED J. M., 2018. *Using event-related fMRI to examine sustained attention processes and effects of APOE ϵ 4 in young adults*. PLoS One 13, e0198312.
- FERNANDEZ C. G., HAMBY M. E., MCREYNOLDS M. L., RAY W. J., 2019. *The role of apoE4 in disrupting the homeostatic functions of astrocytes and microglia in aging and Alzheimer's disease*. Front. Aging Neurosci. 11, 14.
- FREYTAG V., CARRILLO-ROA T., MILNIK A., SÄMANN P. G., VUKOJEVIC V., COYNEL D. i współaut., 2017. *A peripheral epigenetic signature of immune system genes is linked to neocortical thickness and memory*. Nat. Comm. 8, 15193.
- GATZ M., REYNOLDS C. A., FRATIGLIONI L., JOHANSSON B., MORTIMER J. A., BERG S. i współaut., 2006. *Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease*. Arch. Gen. Psychiatry 63, 168-174.
- GBD DEMENTIA COLLABORATORS, 2019. *Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol. 18, 459-480.
- GREEN A. E., GRAY J. R., DEYOUNG C. G., MHYRE T. R., PADILLA R., DIBATTISTA A. M. WILLIAM REBECK G., 2014. *A combined effect of two Alzheimer's risk genes on medial temporal activity during executive attention in young adults*. Neuropsychologia 56, 1-8.
- HARIRI A. R., WEINBERGER D. R., 2003. *Imaging genomics*. Brit. Med. Bull. 65, 259-270.
- HARRISON T. M., BOOKHEIMER S. Y., 2016. *Neuroimaging genetic risk for Alzheimer's disease in preclinical individuals: From candidate genes to polygenic approaches*. Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroim. 1, 14-23.
- HAROLD D., ABRAHAM R., HOLLINGWORTH P., SIMS R., GERRISH A., HAMSHERE M. L. i współaut., 2009. *Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease*. Nat. Genetics 41, 1088-1093.
- JUN G., NAJ A. C., BEECHAM G. W., WANG L. S., BUROS J., GALLINS P. J. i współaut., 2010. *Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as Alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes*. Arch. Neurol. 67, 1473-1484.
- KANG J., LEMAIRE H. G., UNTERBECK A., SALBAUM J., MASTERS C., GRZESCHIK K.-H. i współaut., 1987. *The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 325, 733-736.
- KONG D., GIOVANELLO K. S., WANG Y., LIN W., LEE E., FAN Y. i współaut., 2015. *Predicting Alzheimer's disease using combined imaging-whole genome SNP data*. J. Alzheimer's Dis. 46, 695-702.
- KUNKLE B. W., GRENIER-BOLEY B., SIMS R., BIS J. C., DAMOTTE V., NAJ A. C. i współaut., 2019. *Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing*. Nat. Genet. 51, 414-430.
- LAAKKONEN M. L., RAIVIO M. M., ELONIEMI-SULKAVA U., SAARENHEIMO M., PIETILÄ M., TILVIS R. S., PITKÄLÄ K. H., 2008. *How do elderly spouse care givers of people with Alzheimer disease experience the disclosure of dementia diagnosis and subsequent care?* J. Med. Ethics 34, 427-430.
- LAMBERT J. C., IBRAHIM-VERBAAS C. A., HAROLD D., NAJ A. C., SIMS R., BELLENGUEZ C. i

- współaut., 2013. *Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease*. *Nat. Genet.* 45, 1452-1458.
- LIANG Y., LI Z., WEI J., LI C. ZHANG X., 2017. *Frequency specific effects of ApoE ϵ 4 allele on resting-state networks in nondemented elders*. *BioMed. Res. Int.*, doi: 10.1155/2017/9823501.
- LIZIO R., VECCHIO F., FRISONI G. B., FERRI R., RODRIGUEZ G., BABILONI C., 2011. *Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease*. *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2011, 927573.
- MICHAELSON D. M., 2014. *APOE ϵ 4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's Dement.* 10, 861-868.
- MISIAK M., HIPOLITO M. S., RESSOM H. W., OBIS-ESAN T. O., MANAYE K. F. NWULIA E. A., 2017. *Apo E4 Alleles and impaired olfaction as predictors of Alzheimer's disease*. *Clin. Exp. Psychol.* 3, doi: 10.4172/2471-2701.1000169.
- MUSAEUS C. S., ENGEDAL K., HØGH P., JELIC V., MØRUP M., NAIK M. i współaut., 2018. *EEG theta power is an early marker of cognitive decline in dementia due to Alzheimer's disease*. *J. Alzheimer's Dis.* 64, 1359-1371.
- NAJWYŻSZA IZBA KONTROLI, 2016. *Informacja o wynikach kontroli Bezpieczeństwo badań genetycznych, Nr ewid. 19/2018/P/17/102/LWA*. <https://www.nik.gov.pl/plik/id,16680,vp,19234.pdf>.
- PEÑA-GOMEZ C., SOLÉ-PADULLÉS C., CLEMENTE I. C., JUNQUÉ C., BARGALLÓ N., BOSCH B. i współaut., 2012. *APOE status modulates the changes in network connectivity induced by brain stimulation in non-demented elders*. *PLoS One* 7, e51833.
- PIHLAJAMÄKI M., O'KEEFE K., BERTRAM L., TANZI R. E., DICKERSON B. C., BLACKER D., ALBERT M. S., SPERLING R. A., 2010. *Evidence of altered posteromedial cortical fMRI activity in subjects at risk for Alzheimer disease*. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 24, 28-36.
- PONOMAREVA N. V., ANDREEVA T. V., PROTASOVA M. A., FILIPPOVA Y. V., KOLESNIKOVA E. P., FOKIN V. F. i współaut., 2018. *Genetic Association between Alzheimer's disease risk variant of the PICALM gene and auditory event-related potentials in aging*. *Biochemistry* 83, 1075-1082.
- PONOMAREVA N., ANDREEVA T., PROTASOVA M., SHAGAM L., MALINA D., GOLTISOV A. i współaut., 2013. *Age-dependent effect of Alzheimer's risk variant of CLU on EEG alpha rhythm in non-demented adults*. *Front. Aging Neurosci.* 5, 86.
- REIMAN E. M., CASELLI R. J., YUN L. S., CHEN K., BANDY D., MINOSHIMA S. i współaut., 1996. *Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the ϵ 4 allele for apolipoprotein E*. *New Engl. J. Med.* 334, 752-758.
- REIMAN E. M., CHEN K., ALEXANDER G. E., CASELLI R. J., BANDY D., OSBORNE D. i współaut., 2004. *Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 284-289.
- ROUSSOTTE F. F., DAIANU M., JAHANSHAD N., LEONARDO C. D., THOMPSON P. M., 2014. *Neuroimaging and genetic risk for Alzheimer's disease and addiction-related degenerative brain disorders*. *Brain Imag. Behav.* 8, 217-233.
- SALMON E., LAUREYS S., 2009. *Brain imaging in prodromal and probable Alzheimer's disease. A focus on the cingulate gyrus*. [W:] *Cingulate neurobiology and disease*. VOGT B. A. (red.). Oxford, Oxford University Press, 749-762.
- SHASTRY B. S., 2002. *SNP alleles in human disease and evolution*. *J. Human Genet.* 47, 561-566.
- STAGE E., DURAN T., RISACHER S. L., GOUKASIAN N., DO T. M., WEST J. D. i współaut., 2016. *The effect of the top 20 Alzheimer disease risk genes on gray-matter density and FDG PET brain metabolism*. *Alzheimer's Dement.* 5, 53-66.
- STRITTMATTER W. J., SAUNDERS A. M., SCHMECH-EL D., PERICAK-VANCE M., ENGHILD J., SALVES-EN G. S., ROSES A. D., 1993. *Apolipoprotein E: High-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1977-1981.
- SZCZUDLIK A., 2016. *Sytuacja osób chorych na chorobę Alzheimerą w Polsce, Raport RPO*. Biuro Rzecznika Praw Obywatelskich. Warszawa 2016.
- TAN L., WANG H. F., TAN M. S., TAN C. C., ZHU X. C., MIAO D. i współaut., 2016. *Effect of CLU genetic variants on cerebrospinal fluid and neuroimaging markers in healthy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cohorts*. *Sci. Rep.* 6, 26027.
- WACHINGER C., NHO K., SAYKIN A. J., REUTER M., RIECKMANN A., 2018. *A longitudinal imaging genetics study of neuroanatomical asymmetry in Alzheimer's disease*. *Biol. Psychiatry* 84, 522-530.
- WANG Z., LEI H., ZHENG M., LI Y., CUI Y., HAO F., 2016. *Meta-analysis of the association between Alzheimer disease and variants in GAB2, PICALM, and SORL1*. *Mol. Neurobiol.* 53, 6501-6510.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018. *Towards a dementia plan: a WHO guide*. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- ZALOCUSKY K. A., NELSON M. R. HUANG Y., 2019. *An Alzheimer's-disease-protective APOE mutation*. *Nat. Med.* 25, 1648-1649.
- ZHANG Z., HUANG H. SHEN D., 2014. *Integrative analysis of multi-dimensional imaging genomics data for Alzheimer's disease prediction*. *Front. Aging Neurosci.* 6, 260.

KOSMOS Vol. 69, 1, 201–210, 2020

PATRYCJA DZIANOK

*Laboratory of Emotions Neurobiology, Nencki Institute of Experimental Biology PAS, 3 Pasteur Str., 02-093 Warszawa, E-mail:
p.dzianok@nencki.edu.pl*

IMAGING GENOMICS: A NEW TREND IN ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH

Summary

Age-related diseases are becoming an economic burden to society due to the global population aging. Search for new diagnostic tools and therapies is thus of the highest priority. Modern, large-scale genome-wide association studies (GWAS) have identified over 20 risk genes related to late-onset Alzheimer's disease (AD). Consecutive step would be to find the link between these risk genes and their impact on pathology and development of the disease. Imaging genomics is an emerging scientific discipline that integrates genetic research with neuroimaging, which has already brought encouraging results. For instance, risk genes were shown to be associated with the thickness of the cerebral cortex and brain activity primarily in cingulate, hippocamal, temporal and frontal areas, both in AD patients and in healthy population. Further progress in this field may help to identify new functional biomarkers of Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, imaging genomics, imaging genetics, neuroimaging, risk genes