

Wyobraźmy sobie, że rano po wstaniu z łóżka nie możemy sobie przypomnieć, co właściwie powinniśmy zrobić w następnym kroku. Wziąć ubranie... ale które? Jak je założyć, jak zawiązać buty? Kim jest osoba, która właśnie weszła do pokoju? Czy jest mi bliska, czy stanowi zagrożenie...?

Zaczyna się od drobnych pomyłek: błędy w podliczeniu domowych wydatków, problemy z przypomnieniem sobie imion znanych osób, problemy z przypomnieniem sobie czynności wykonywanych wczorajszego dnia, z doborem odpowiednich słów w rozmowie czy wykonaniem podstawowych, rutynowych obowiązków dnia codziennego. Ten opis może dotyczyć każdego z nas lub każdej bliskiej nam osoby. Jeśli nie dziś – to za parę, paręnaście lat. Statystyki są zatrważające: według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie żyje około 50 milionów osób z demencją, a dane pozwalają przewidywać, że do 2050 roku zachoruje aż 152 milionów osób. Choroby wieku podeszłego są coraz większym ciężarem dla starzejących się społeczeństw.

Choroba Alzheimera (AD) jest neurodegeneracyjną chorobą układu nerwowego powodującą narastające otępienie – powolne osłabienie i w końcu utratę funkcji poznawczych, do których zaliczamy uwagę, pamięć, kontrolę zachowania. AD prowadzi także do zaburzeń psychicznych i zmian osobowości. Otępienie uniemożliwia osobie dotkniętej chorobą prowadzenie normalnego życia i w znacznym stopniu zaburza również życie jego najbliższych oraz wszystkich osób, które sprawują nad chorym opiekę. Choroba Alzheimera ma nieoczekiwany początek, a symptomy nieuchronnie narastają z czasem.

Zazwyczaj choroba dotyka osoby po 60. roku życia – taki rodzaj choroby nazywa się *chorobą Alzheimera o późnym początku*. Właśnie ten typ choroby jest przedmiotem niniejszych badań. Osoby chore diagnozuje się dopiero po zauważeniu pierwszych objawów klinicznych, kiedy zmiany w mózgu są już zaawansowane. Ze względu na późną diagnozę efektywne leczenie nie jest możliwe. Nie ma żadnego leku, który odwracałby już zaistniałe zmiany neurodegeneracyjne. Obecnie stosowane terapie mają na celu opóźnienie nieuniknionego rozwoju choroby i polepszenie jakości życia pacjenta. Z tych powodów niezwykle ważnym wydaje się badanie i pogłębianie wiedzy na temat wczesnych mechanizmów wyzwalających (lub opóźniających) rozwój choroby Alzheimera. Otępienie powodowane jest przez wiele wzajemnie na siebie oddziałujących czynników, również genetycznych. Między innymi wykazano, że ryzyko rozwoju późnej formy choroby Alzheimera jest wyższe u osób z konkretnymi wariantami niektórych genów (wariant  $\epsilon 4$  genu APOE oraz konkretne warianty dodatkowych genów: PICALM, CLU i CR1). Te geny nosimy w sobie od początku naszego istnienia. Nie wiadomo jednak czy ich konkretne warianty odpowiadają jedynie za procesy neurodegeneracyjne obserwowane w późnym wieku, czy może wpływają na funkcjonowanie mózgu przez całe życie – na długo zanim pojawią się jakiegokolwiek kliniczne objawy otępienia.

W naszym projekcie zamierzamy badać funkcje wykonawcze i uwagę u zdrowych osób w średnim wieku, które jednak noszą w sobie ciężar genetycznych czynników zwiększających ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. W tym celu wykonamy przesiewowe badanie genowe na większej grupie w poszukiwaniu osób charakteryzujących się posiadaniem dwóch wybranych wariantów genów APOE oraz PICALM. Będziemy badać, czy i jak aktywność mózgow tych osób różni się od dopasowanej wiekiem grupy kontrolnej pozbawionej obciążających wariantów genowych. Chcemy ocenić działanie obszarów mózgu odpowiedzialnych za funkcje uwagi i kontroli wykonawczej (w tym kory obręczy oraz czołowo-ciemieniowej sieci poznawczej (ang. *cingulo-fronto-parietal cognitive network*). W tym celu użyjemy komputerowego zadania, w którym konflikt sprzecznych informacji powinien aktywować powyższe obszary mózgu. Dynamikę tej aktywacji rejestrować będziemy za pomocą dwóch technik neuroobrazowania: funkcyjnego rezonansu magnetycznego (fMRI) oraz wielokanałowej elektroencefalografii (EEG). Poza klasycznymi metodami analizy danych, planujemy także zastosowanie *uczenia maszynowego* – metody, która wykazuje dużą skuteczność detekcji specyficznych wzorców w wielkoskalowych danych. **Mamy nadzieję, że przybliży nas to do znalezienia w wynikach EEG i/lub fMRI wskaźnika biologicznego (tzw. biomarkera) najwcześniejszych zaburzeń poznawczych, które mogą poprzedzać rozwój klinicznej choroby Alzheimera.**