

## Abstract

The process of aging is a complex biological phenomenon that results in a decline in cellular function and tissue degeneration. Late-onset Alzheimer's disease (LOAD), the most prevalent cause of dementia, is a neurodegenerative disease that is often diagnosed in advanced stages. The etiology of LOAD is multifaceted and includes lifestyle, environmental, and genetic factors. Detecting neurodegenerative diseases early is crucial for global healthcare and for affected individuals, as it enables the potential for early prevention and treatment. Therefore, understanding how Alzheimer's disease risk genes impact the brain function of healthy individuals is crucial in advancing this process.

This dissertation describes a study on the relationship of LOAD risk genes and brain function/structure and basic health indicators in middle-aged individuals without symptoms of dementia. A genetic screening involving 200 participants was conducted to assess two LOAD risk genes: *APOE* (encoding apolipoprotein E) and *PICALM* (encoding phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein). A comprehensive demographic data was collected, along with a battery of psychometric tests. Based on the screening results, distinct groups were defined including individuals with no risk (N), carriers of risk variant exclusively in the *APOE* gene (A+P-), and carriers of risk variants in both the *APOE* and *PICALM* genes (A+P+). The groups differences were studied with neuroimaging techniques, involving both structural methods (magnetic resonance imaging, MRI) and functional approaches (electroencephalography, EEG; and functional MRI, fMRI). Extended blood tests were also performed, including microRNA panel associated with Alzheimer's disease.

The groups were similar in demographic characteristics, and most psychometric tests yielded comparable results. Importantly, no differences between control and risk groups were found in memory abilities as assessed by The California Verbal Learning Test (CVLT). In terms of health indicators, the at-risk groups differed from control group in standard blood test parameters, showing slightly elevated levels of eosinophils and hemoglobin content in red blood cells. Analysis of circulating miRNAs in plasma revealed downregulation of miR-29b-3p, a trait reported in scientific literature as characteristic of Alzheimer's disease (AD) patients. The findings indicated a reduction in the complexity of the EEG signal and a phenomenon termed “slowing” of the EEG. Analysis of brain responses during MSIT showed differences between the study groups in the components related to the attention and cognitive control (N2 event-related potential component) and during response execution phase (late sustained potential, LSP). In terms of brain structure, a reduced thickness of the cerebral cortex is one of

the symptoms of Alzheimer's disease; our study showed similar changes in the right temporal pole for individuals with risky gene variants. fMRI connectivity showed significant alterations in small clusters within some areas (e.g., posterior cingulate cortex) linked to the default mode network (DMN). Furthermore, task-related fMRI revealed differences in brain activation between the groups in areas partially associated with this network. Disruption of the DMN is frequently observed in the neurodegenerative diseases. Moreover, alterations in regions linked to the so-called signature of Alzheimer's Disease, such as the angular gyrus, inferior temporal gyrus, and supramarginal gyrus, were also found.

An important finding is the absence of a linear accumulation of effects along the risk level axis. *APOE* and *PICALM* seem to influence the organism in a complex way. Longitudinal studies are essential to identify individuals from our experimental groups, who will eventually develop symptoms of the disease.

## Streszczenie

Starzenie się jest skomplikowanym procesem biologicznym prowadzącym do utraty funkcji komórkowych i degeneracji tkanek. Choroba Alzheimera o późnym początku (LOAD), będąca chorobą neurodegeneracyjną, jest najczęstszą przyczyną demencji i często jest diagnozowana dopiero w zaawansowanych stadiach. LOAD charakteryzuje się złożoną etiologią, uwzględniającą styl życia, czynniki środowiskowe i genetyczne. Wczesne wykrywanie chorób neurodegeneracyjnych, a tym samym możliwość stosowania wczesnej profilaktyki i terapii, jest więc istotnym aspektem ochrony zdrowia na świecie i jest kluczowe dla pacjentów. Poszerzenie wiedzy na temat wpływu genów ryzyka choroby Alzheimera na funkcjonowanie mózgu osób zdrowych jest kluczowe w tym procesie.

Niniejsza rozprawa opisuje badania dotyczące zależności genów ryzyka LOAD i funkcji/struktury mózgu oraz podstawowych wskaźników zdrowia u osób w średnim wieku bez objawów demencji. Wykonano przesiewowe badanie genetyczne (N = 200) w kierunku dwóch genów ryzyka LOAD: *APOE* (ang. *apolipoprotein E*) oraz genu *PICALM* (ang. *phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein*). Dodatkowo zebrano dane dotyczące demografii oraz wykonano serię testów psychometrycznych. Na podstawie badania przesiewowego wybrano osoby bez ryzykownych wariantów genów (N), osoby z ryzykownymi wariantami tylko w zakresie genu *APOE* (A+P-) i osoby z ryzykiem dotyczącym genów *APOE* oraz *PICALM* (A+P+). Do przeprowadzenia badania wykorzystano metody neuroobrazowe: strukturalne (magnetyczny rezonans jądrowy, MRI) i funkcjonalne (elektroencefalografia, EEG; oraz funkcjonalny MRI, fMRI). Przeprowadzono również rozszerzone badania krwi, w tym badania panelu mikroRNA dla choroby Alzheimera.

Badane grupy były jednolite pod względem miar demograficznych i większości wyników w testach psychometrycznych. Co ważne, nie wykazano różnic w zdolnościach pamięciowych w wykonaniu Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego (CVLT). Również w zakresie miar dotyczących zdrowia, grupa osób z ryzykiem różniła się od grupy osób bez ryzyka choroby w zakresie parametrów standardowego badania krwi (nieznacznie podwyższony poziom eozynofili, oraz zawartość hemoglobiny w krwinkach czerwonych). Ponadto, badania krążących miRNA w osoczu wykazały obniżenie poziomu (ang. *downregulation*) miR-29b-3p, co również jest opisywane w literaturze naukowej jako jedna z cech charakteryzująca pacjentów z AD. Wyniki wskazują na mniejszą złożoność sygnału EEG oraz jego tzw. „spowolnienie”. Analiza funkcjonowania mózgu podczas wykonywania zadania poznawczego (MSIT) wykazała różnice pomiędzy badanymi grupami na poziomie potencjałów

wywołanych związanych z uwagą i kontrolą poznawczą (w szczególności dla fali N2) oraz w późniejszym oknie, kiedy badani udzielali odpowiedzi (LPP). W zakresie anatomii mózgu zmniejszenie grubości kory mózgu jest jednym z objawów w przebiegu choroby Alzheimera; w naszym badaniu wykazano podobne zmiany w prawym biegunie skroniowym dla osób z ryzykownymi wariantami genów. Analiza połączeń funkcjonalnych, przeprowadzona na danych fMRI, wykazała między innymi istotne zmiany na poziomie niewielkich klastrów w obszarach (np. tylna część zakrętu obręczy) łączonych z siecią aktywności spoczynkowej (DMN). Również analiza danych fMRI zebranych podczas wykonywania zadania poznawczego ujawniła różnice w aktywacji mózgu między grupami w obszarach częściowo związanych z tą siecią. Zaburzenia w sieci DMN są często obserwowane podczas chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto stwierdzono zmiany aktywacji w regionach kluczowych dla choroby Alzheimera, takich jak zakręt kątowy, zakręt skroniowy dolny czy zakręt nadbrzeżny.

Ważnym odkryciem jest brak liniowej kumulacji efektów wzdłuż osi poziomu ryzyka. *APOE* i *PICALM* wydają się wpływać na organizm w złożony sposób. Potrzebne są również między innymi badania podłużne, które pomogą w ustaleniu, które osoby z przebadanych grup ostatecznie zachorują.