

Podczas gdy niektóre osoby starzeją się bez patologicznych zaburzeń pamięci, u innych dochodzi do związanych z wiekiem procesów degeneracji i utraty neuronów mózgu będących podstawą rozwoju demencji. Najczęstszą przyczyną demencji starczych jest choroba Alzheimera (chA). Liczba pacjentów z tą chorobą w Polsce przekracza 250 tysięcy, a na świecie sięga 50 milionów. Przewiduje się, że do 2050 roku liczba ta wzrośnie aż do 130 milionów, a chA stanie się przyczyną największego światowego kryzysu. Obecnie nie ma leków, które mogłyby zatrzymać lub wyleczyć tę chorobę, dostępne jest tylko leczenie objawowe. Głównym powodem braku skutecznego leczenia są złożone i niejasne przyczyny chA. W większości przypadków AD powstaje sporadycznie i przez wiele lat rozwija się bezobjawowo. Na tym etapie dochodzi jednak do wielu zmian na poziomie molekularnym, które mogą objawiać się subiektywnym pogorszeniem pamięci i funkcji poznawczych (subjective cognitive decline, SCD). Zmiany te nie są wykrywane przez testy neuropsychologiczne, ale należą do czynników ryzyka rozwoju chA. Drugą grupą osób o podwyższonym ryzyku chA są nosiciele rzadkiej formy genu kodującego białko apolipoproteiny typu E4 (APOE4). U części osób z grup ryzyka chA rozwinię się, co spowoduje wystąpienie objawów demencji. Obecnie brak jest jednak biomarkerów, które pozwoliłyby wykryć tę chorobę na tak wczesnym etapie. Wiadomo, że wczesne wykrycie zagrożenia chAD jest krytycznie ważne dla prewencji i skutecznej terapii. Dotychczasowe próby kliniczne nowych leków na chA wykazują, że leczenie w późniejszych stadiach choroby, gdy doszło już do uszkodzeń i śmierci neuronów, nie ma szans powodzenia. Stało się jasne, że warunkiem rozwoju metod prewencji i leczenia chA jest identyfikacja wczesnych biomarkerów tej choroby, występujących już w stadiach przedobjawowych, u osób z grupy ryzyka. Co więcej, największe znaczenie miałyby odkrycie biomarkerów odzwierciedlających złożone mechanizmy chA u danej osoby i umożliwiające dobór zindywidualizowanych metod leczenia. Najbardziej poszukiwane są biomarkery obecne w łatwo dostępnych tkankach, takich jak krew, które można byłoby wykryć prostymi i dostępnymi metodami. Niniejszy projekt podejmuje te wyzwania w oparciu o wyniki kilku naszych wcześniejszych badań, które doprowadziły do odkrycia i opatentowania molekularnego podpisu chA w postaci zestawu cząsteczek mikroRNA (miRNA). Cząsteczki te to wydzielane do krwi krótkie fragmenty niekodującego RNA, pełniące istotne regulatorowe funkcje w komórkach organizmu. Odkryliśmy, że zidentyfikowane przez nas miRNA uczestniczą w licznych patologicznych procesach chA i mogą być ich wskaźnikami. Ponadto do naszego zestawu włączyliśmy inne cząsteczki miRNA powtarzalnie zidentyfikowane w ostatnich 10 latach jako potencjalne markery chA we krwi. Niniejszy projekt opiera się na naszej pionierskiej hipotezie, że wyłoniony w ostatniej dekadzie podpis molekularny miRNA we krwi odzwierciedla złożone patomechanizmy AD, a zatem, że miRNA są bardziej odpowiednie dla wczesnego wykrywania tej wieloczynnikowej choroby niż jakiegokolwiek inne istniejące testy.

Celem niniejszego projektu będzie zbadanie, czy wyselekcjonowane przez nas miRNA są biomarkerami nie tylko późniejszych stadiów AD, ale także stadium przedobjawowego u osób z grup ryzyka chA (osoby z SCD, nosiciele APOE4). Sprawdzimy, czy wybrany zestaw cząsteczek miRNA może wskazać, u których osób z grup ryzyka rozwija się bezobjawowo chA. Sprawdzimy też, czy jakieś miRNA naszego zestawu są odmiennie zmienione u kobiet i mężczyzn oraz w różnych stadiach chA. Wyjaśnimy też, czy są w zestawie takie miRNA, które prognozują rozwój nie tylko chA, ale też innych typów demencji. W badaniach zastosujemy zoptymalizowane przez nas metody molekularne oraz metody uczenia maszynowego, które obecnie stanowią jedną z najwybitniejszych dziedzin sztucznej inteligencji, z mnóstwem zastosowań, w tym w diagnostyce chorób.

Przyszły test wykrywający wczesne stadium AD, oparty na wykorzystaniu cząsteczek miRNA we krwi, byłby bardziej dostępny w warunkach klinicznych niż jakiegokolwiek istniejące testy na AD, takie jak testy płynu mózgowo-rdzeniowego lub techniki obrazowania mózgu. Ponadto test ten, jako odzwierciedlający wieloczynnikowy charakter AD, wniósłby nową jakość do diagnostyki. Projekt reprezentuje zatem badania, które mogą zrewolucjonizować przyszłą diagnostykę AD oraz umożliwić wczesne badania profilaktyczne lub zindywidualizowane terapie.