

Autoreferat

1. Imię i nazwisko: Beata Joanna Peplowska

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

I. 05.07.2000 tytuł magistra biologii w zakresie biochemii, Wydział Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego (ukończony z wyróżnieniem).

Praca magisterska zrealizowana w Zakładzie Regulatorów Ekspresji Genów Katedry Cytobiochemii UŁ: „Ekspresja receptorów androgenowego, estrogenowego i progesteronowego w endometrium prawidłowym i zmienionym nowotworowo” Promotor: prof. dr hab. Wanda Małgorzata Krajewska

II. 23.05.2006 Stopień naukowy doktora nauk medycznych w zakresie biologii medycznej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN, Zakład Badawczo-Lecznym Chorób Zwyrodnieniowych CUN: „Poszukiwanie zmian w genie *MAPT* w przypadkach otępienia czołowo-skroniowego” Promotor: prof. dr hab. n. med. Paweł Piotr Liberski; Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Jacek Zaremba; prof. dr hab. n. med. Michał Witt

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

15.05.2001-01.02.2010 Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M.Mossakowskiego PAN, Zakład Badawczo-Lecznym Chorób Zwyrodnieniowych CUN, stanowisko: asystent

02.02.2010 - obecnie Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M.Mossakowskiego PAN, Pracownia neurogenetyki, Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, stanowisko: adiunkt

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U.2017 poz. 1789):

a) tytuł osiągnięcia naukowego

ZMIENNOŚĆ GENETYCZNA JAKO ELEMENT PRAWIDŁOWEJ I PATOLOGICZNEJ RÓŻNORODNOŚCI FENOTYPOWEJ ZWIĄZANEJ Z FUNKCJĄ UKŁADU NERWOWEGO

b) wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

1. Sitek, E.J*., Narożańska, E.*, **Peptońska, B.*** (AUTORZY RÓWNORZĘDNI), Filipek, S., Barczak, A., Styczyńska, M., Młynarczyk, K., Brockhuis, B., Portelius, E., Religa, D., Barcikowska, M., Sławek, J., Żekanowski, C., 2013. A patient with posterior cortical atrophy possesses a novel mutation in the presenilin 1 gene. *PloS One* 8, e61074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061074>
IF: 3.534; KBN/MNiSW: 40

2. Maruszak, A., **Peptońska, B.**, Safranow, K., Chodakowska-Żebrowska, M., Barcikowska, M., Zekanowski, C., 2012. *TOMM40* rs10524523 polymorphism's role in late-onset Alzheimer's disease and in longevity. *J. Alzheimers Dis. JAD* 28, 309–322. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110743>
IF: 4.174; KBN/MNiSW: 35

3. **Peptońska, B.**, Safranow, K., Gaweda-Walerych, K., Maruszak, A., Czyzewski, K., Rudzinska, M., Barcikowska, M., Zekanowski, C., 2013. *TOMM40* and *APOE* common genetic variants are not Parkinson's disease risk factors. *Neurobiol. Aging* 34, 2078.e1–2.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.018>
IF: 4.853; KBN/MNiSW: 45

4. **Peptońska, B.**, Berdyski, M., Mandecka, M., Barczak, A., Kuzma-Kozakiewicz, M., Barcikowska, M., Zekanowski, C., 2018. *TREM2* variants in neurodegenerative disorders in the Polish population. Homozygosity and compound heterozygosity in FTD patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 1–6. <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1451894>
IF: 2.982; KBN/MNiSW: 25

5. **Peptońska, B.**, Adamczyk, J.G., Siewierski, M., Safranow, K., Maruszak, A., Sozanski, H., Gajewski, A.K., Zekanowski, C., 2017. Genetic variants associated with physical and mental characteristics of the elite athletes in the Polish population. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 27, 788–800.
<https://doi.org/10.1111/sms.12687>
IF: 3.623; KBN/MNiSW: 40

6. **Peptońska, B.**, Safranow, K., Adamczyk, J., Boguszewski, D., Szymański, K., Soltyszewski, I., Barczak, A., Siewierski, M., Ploski, R., Sozanski, H., Zekanowski, C., 2019. Association of serotonergic pathway gene variants with elite athletic status in the Polish population. *J. Sports Sci.* 1–8.
<https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1583156>,
IF: 2.733; KBN/MNiSW: 35

Sumaryczny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia = 21.899

Punktacja KBN/MNiSW publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego = 220

Analiza bibliometryczna publikacji przygotowana przez Bibliotekę IMDiK PAN – załącznik nr 5

Wykaz prac z określeniem indywidualnego wkładu autorskiego - załącznik nr 4

Kopie powyższych prac - załącznik nr 6

Oświadczenia współautorów o indywidualnym wkładzie autorskim - załącznik nr 7

c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

Prowadzone przeze mnie badania miały na celu określenie możliwego podłoża genetycznego cech organizmu człowieka, o różnym stopniu odziedziczalności, a także wyznaczenie korelacji pomiędzy konkretnymi wariantami genetycznymi, a fenotypem klinicznym, bądź fenotypem prawidłowym:

1. Poszukiwanie markerów genetycznych wspólnych i różnicujących procesy zwyrodnieniowe w chorobach neurodegeneracyjnych.
2. Poszukiwanie charakterystycznych dla wybitnych sportowców czynników genetycznych związanych z funkcją układu nerwowego, tworzących podłoże wysokiej sprawności fizycznej.

Podłoże genetyczne w podobny sposób wpływa na potencjał organizmu, zarówno w zakresie fizjologicznym, jak i patologicznym. W obu przypadkach mamy do czynienia z fenotypami złożonymi, warunkowanymi w różnym stopniu zmiennością genetyczną: od mutacji sprawczych, poprzez dziedziczenie oligo- i poligenowe, do czynników wiązanych statystycznie z konkretnym fenotypem. Częstość pojawiania się wariantu w populacji wynika z jego wpływu przyczynowego na fenotyp. Za podstawowy element warunkujący genetyczne podłoże zmienności uznawane są podstawienia pojedynczego nukleotydu (SNV, *single nucleotide variant*). Gdy rzadszy wariant jest obecny u więcej niż 5% populacji (MAF, *minor allele frequency*), mówimy o wariacie powszechnie występującym, polimorfizmie pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*). Jest on najczęstszą przyczyną naturalnej zmienności genetycznej (Giampaoli i wsp., 2013; Marouli i wsp., 2017). Na dzień obecny w bazie NCBI dbSNP (*National Center for Biotechnology Information*) zostało opisanych 660 773 127 wariantów (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Ich analiza dostarcza cennych informacji na temat predyspozycji i podatności na czynniki środowiskowe oraz przyczynia się do zdefiniowania podłoża cech decydujących o indywidualności i niepowtarzalności osobniczej. Warianty polimorficzne można rozpatrywać jako czynniki ryzyka wystąpienia konkretnych fenotypów, bądź też jako czynniki protekcyjne, umożliwiając tym samym identyfikowanie podgrup osób o zwiększonym lub zmniejszonym prawdopodobieństwie zachorowania czy rozwinięcia cechy złożonej. W myśl hipotezy

powszechnie występująca choroba - powszechny wariant (CDCV, *Common Disease - Common Variant*) za powstawanie i stopień nasilenia objawów chorób złożonych (typu choroby Alzheimera, Parkinsona czy cukrzycy typu 2), odpowiadają przede wszystkim różne kombinacje wariantów powszechnie występujących (Lander, 1996; Moran i Pitsiladis, 2017). Pojedyncze warianty wpływają w nieznaczny sposób na fenotyp, przez co stają się trudne do identyfikacji (Schork i wsp., 2008; Verma i Ritchie, 2018).

Warianty występujące w populacji z niższą częstością, określane są jako warianty nieczęste ($1\% \leq \text{MAF} \leq 5\%$) lub rzadkie ($\text{MAF} < 1\%$, a według Manolio i wsp. nawet $\text{MAF} < 0,5$) (Bomba i wsp., 2017; Manolio i wsp., 2009; Schork i wsp., 2009). Zmiany identyfikowane tylko w pojedynczych rodzinach, stanowią najrzadsze tzw. warianty prywatne. W przypadku wariantów nieczęstych prawdopodobieństwo rozwinięcia cechy złożonej (pożądaney lub patologicznej) wzrasta nawet dwu- trzy- krotnie (Manolio i wsp., 2009; Moran i Pitsiladis, 2017). Rzadkie warianty są albo zmianami *de novo* (Golan i wsp., 2007) lub obecne są zaledwie od kilku generacji i stanowią przedmiot naturalnej selekcji negatywnej, co podkreśla ich ujemny wpływ na funkcje organizmu i wskazuje charakter przyczynowy w kształtowaniu cechy, zgodnie z hipotezą powszechna choroba – rzadki wariant (CDRV, *Common Disease - Rare Variant*) (Gibson, 2012).

Hipoteza CDCV nie wyklucza jednoczesnego udziału rzadkich wariantów. Debata CDCV vs CDRV nie jest sporem o naturę fenotypowej różnorodności, a dąży raczej do ustalenia stopnia, w jakim rzadkie i powszechne warianty wpływają na konkretny fenotyp. Wiele fizjologicznie istotnych genów związanych z patologicznym lub prawidłowym obrazem fenotypowym niesie szereg znaczących funkcjonalnie wariantów rzadkich i powszechnych (Clark, 2010; Schork i wsp., 2009, 2008). Całościowa analiza 2 504 genomów osób z 26 populacji wykazała obecność 88 000 000 różnych wariantów genetycznych, z czego 84 700 000 stanowiły podstawienia pojedynczego nukleotydu. Większość, 64 000 000 (ponad 75%) stanowiły warianty pojawiające się z częstością $< 0,5\%$, 12 000 000 to warianty nieczęste ($\geq 0,5\% \text{ MAF} \leq 5\%$) i tylko 8 000 000 (mniej niż 10%) stanowiły polimorfizmy często występujące ($\text{MAF} > 5\%$). Jednak w genomie reprezentatywnym to warianty powszechne stanowiły zdecydowaną większość. Tylko od 40 000 do 200 000 wariantów w genomie reprezentatywnym (1-4% wszystkich wariantów) to warianty rzadkie ($\text{MAF} < 0,5\%$) (Devuyst, 2015; The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). Według Frésarda i Montgomery'ego ilość rzadkich wariantów w każdym genomie szacuje się na około 30 000, większość w obszarach niekodujących (Frésard i Montgomery, 2018). Trudna jest jednak ocena, jak wiele z nich nie posiada znaczenia funkcjonalnego, np. ze względu na lokalizację w pseudogenach.

Badanie wariantów różniących się częstością występowania, zarówno w genomie, jak i w populacji, wymaga stosowania różnych metodologii (Evangelou, 2018). Metodą pozwalającą na wytypowanie powszechnych wariantów genetycznych wpływających na kształtowanie cech fenotypowych są badania asocjacyjne typu *case-control*, polegające na porównaniu częstości występowania wariantu w grupie kontrolnej i badanej. W przypadku oceny wpływu rzadkich wariantów testuje się hipotezę, według której gen lub region genomu bogatszy w rzadkie warianty w grupie badanej predysponuje do pojawienia się danej cechy (*variant burden*). Wpływ rzadkich wariantów na architekturę cech złożonych jest wciąż niedoszacowany z uwagi na częstość ich występowania oraz trudności w analizach wielkoskalowych (Bomba i wsp., 2017; Evangelou, 2018; Schork i wsp., 2009).

Analiza molekularna, ze względu na dostępne możliwości techniczne, oparta była przez długi czas na metodach umożliwiających pozyskanie ograniczonej ilości informacji. Rozwój technologii sekwencjonowania DNA oraz identyfikowania zmienności genetycznej, znacznie zwiększył ilość jak i jakość uzyskiwanych danych, przy jednoczesnym obniżeniu kosztów pojedynczej analizy. Techniki ewoluowały w ciągu kilkunastu lat od genotypowania pojedynczych miejsc polimorficznych, po wysokoprzepustowe metody umożliwiające jednoczesne określanie milionów alleli (*array technology*) i podobnie od czasochłonnych analiz krótkich, celowanych fragmentów DNA do wysoce zautomatyzowanego, wydajnego i relatywnie taniego sekwencjonowania całych eksomów/genomów z wykorzystaniem techniki sekwencjonowania DNA Następnej Generacji (NGS, *next generation sequencing*). Rozwój technologii rozszerzył możliwości badawcze z technik opartych na analizie genu kandydującego, wytypowanego na podstawie uprzedniej wiedzy biologicznej, do analizy całego genomu - tzn. bez hipotez wstępnych. Umożliwił przejście od poszukiwania mutacji sprawczych w chorobach jednogenowych lub typowania pojedynczych czynników modyfikujących, do charakteryzowania złożonego podłoża genetycznego cech/chorób wielogenowych. Oba podejścia niosą ze sobą jednak ryzyko błędu interpretacyjnego.

Z jednej strony analizy wielkoskalowe nie wyłaniają właściwych wariantów z kilkuset tysięcy opisanych, gdyż sygnały z nich płynące, nie przekraczają progów istotności statystycznej lub są odrzucane na poziomie priorytyzacji. Z drugiej strony wyniki analiz prostych asocjacji są często fałszywie pozytywne. Jedynie 2-6% badań replikacyjnych potwierdziło udział genów kandydujących. Statystyczna ocena wariantów, czy w badaniach pierwotnych, czy retrospektywnych to tylko punkt wyjścia do oceny ich fizjologicznego znaczenia w badaniach laboratoryjnych i systemach modelowych.

Ponad 3000 przeprowadzonych badań analizy asocjacji w skali całego genomu (GWAS, *genome-wide association study*) wykazały wkład wariantów powszechnie występujących w powstawanie 1800 złożonych fenotypów prawidłowych i chorobowych (Datta i Nettleton, 2014; "GWAS Catalog," n.d.). Przeciętnie w kształtowaniu cechy złożonej uczestniczy od 30 do ponad 50 wariantów o relatywnie niskiej penetracji (z typowym $OR=1,2$). Badania GWAS wskazały, że zgodnie z obecnym stanem wiedzy, w pojedynczym genomie około 2 000 wariantów zaangażowanych jest w kształtowanie cech złożonych (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015), podczas gdy 24–30 wariantów rzadkich typowanych na podstawie zasobów bazy ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) zaangażowanych jest w powstawanie chorób rzadkich.

Warianty identyfikowane w badaniach typu GWAS jedynie w niewielkim stopniu wyjaśniają charakter dziedziczny cech złożonych. Jedną z cech o najsilniej udokumentowanej odziedziczalności (80-90%) jest wysokość ciała. Szacuje się, że jedynie około 20% zmienności tej cechy tłumaczą warianty powszechnie występujące (Clark, 2010; Marouli i wsp., 2017). Podobnie odziedziczalność otyłości i chorób neurologicznych szacowana jest odpowiednio na 47-90% oraz 37-81%, przy czym wpływ powszechnie występujących wariantów jedynie w 27% odpowiada za odziedziczalność otyłości i 21-28% chorób neurologicznych (Verma i Ritchie, 2018). Przyczyny „niewyjaśnionej / ukrytej odziedziczalności” (*missing / hidden heritability*) (Clark, 2010; Maher, 2008), tkwić mogą nie tyle w ograniczeniach techniki badań asocjacyjnych, co we wzajemnych, trudnych do uchwycenia oddziaływaniach genów, takich jak synergistyczne lub antagonistyczne efekty epistatyczne. Coraz silniej podkreśla się też wpływ rzadkich wariantów, obejmujących również warianty strukturalne (szczególnie CNVs, *copy number variants*) (Chakravorty i Hegde, 2018; Giampaoli i wsp., 2013). Złożoność biologicznych procesów wymaga integracji działania genów, tworzących uporządkowane szeregi funkcjonalne. Niezwykła plastyczność procesów biologicznych powodować może kompensację obecności niekorzystnego wariantu, przez zmiany w działaniu innych mechanizmów w tym samym lub równoległych szlakach funkcjonalnych. Wpływ środowiska i czynników epigenetycznych wydaje się kolejnym istotnym elementem maskującym bezpośredni wpływ wariantów genetycznych na powstawanie cechy. Należy też podkreślić, że to nie geny i ich warianty oddziałują na siebie, a ich produkty. Ponieważ złożoność proteomu jest większa, o co najmniej dwa rzędy wielkości od złożoności genomu, można spodziewać się bardzo skomplikowanych, homeostatycznych zależności nawet dla prostych wariantów genomicznych. Identyfikacja wariantów DNA stanowi jednak podstawę dla dalszych analiz

wielopłaszczyznowych: transkryptomu, proteomu, epigenomu, metabolomu - niezbędnych dla zrozumienia mechanizmów kształtujących fenotyp cech złożonych (Verma i Ritchie, 2018).

1. Zmienność genetyczna jako element podłoża chorób neurodegeneracyjnych

Analiza cech złożonych ma znaczące implikacje w medycynie, gdzie podatność na zachorowanie wynika znacznie częściej ze złożonego działania genów niż dysfunkcji genu wiodącego. Jednak nawet w chorobach dziedzicznych w sposób autosomalny dominujący warianty stanowiące indywidualne podłoże genetyczne, mogą jako czynniki ryzyka / ochronne prowadzić do szerokiego spektrum objawów klinicznych (Niemi i wsp., 2018). Już we wczesnych latach czterdziestych Haldane zauważył istnienie obok genu przyczynowego, wpływ genetycznych czynników modyfikujących wiek zachorowania (Haldane, 1941). Ten sam wariant zaangażowany może być w szerokie spektrum fenotypowe zdefiniowane nie tylko kliniczną różnorodnością natężenia objawów, ale wręcz odmiennym fenotypem chorobowym (Chakravorty i Hegde, 2018). Heterogenność genetyczna i fenotypowa stanowi duże wyzwanie diagnostyczne.

Zakłada się istnienie *continuum* między klasycznym dziedziczeniem mendlowskim, opartym na pojedynczym *locus* przyczynowym, a warunkowaną przez wiele wariantów szeregu genów cechą złożoną. Coraz powszechniejszy staje się pogląd, że obraz fenotypowy choroby nie może być wyjaśniony zmianą w pojedynczym *locus* (Badano i Katsanis, 2002; Chakravorty i Hegde, 2018; Robinson i Katsanis, 2010). Dla chorób neurodegeneracyjnych, przyjmuje się hipotezę, że początkowy proces patologiczny zainicjowany jest przez zmiany w genach „strategicznych”, natomiast na pojawienie się pełnego obrazu klinicznego konkretnego pacjenta mają wpływ zarówno czynniki środowiskowe, jak i tło genetyczne (Brickell i wsp., 2007). Obecność rzadkich i powszechnych wariantów w genie niosącym mutacje sprawcze, ale także i w innych genach potencjalnie związanych z chorobą, wpływa zarówno na podstawowy proces patologiczny, jak i mechanizmy modyfikujące typowy fenotyp kliniczny, tłumacząc niejednorodny przebieg u nosicieli tych samych zmian. Ze względu na silnie rozwinięte interakcje w komórce (sieci biologiczne, *interaktom*) dysfunkcja lub chociażby zmienność na każdym z poziomów zależności prowadzić może do poszerzenia spektrum fenotypowego.

W większości chorób neurodegeneracyjnych opisano przynajmniej jeden genetyczny czynnik sprawczy (odpowiedzialny za powstanie wczesnoobjawowej postaci rodzinnej) i szereg *loci* predysponujących do zachorowania (późnoobjawowe formy sporadyczne) lub modyfikujących przebieg choroby. Istnieje obecnie dobrze udokumentowana zmienność w nasileniu, objawach i szczególnych wzorcach zaangażowania neuronów, nawet w przypadku tej samej mutacji przekazywanej w obrębie jednej rodziny (Zekanowski i wsp., 2003). Co

więcej, mutacja w tym samym genie może powodować powstanie odmiennych jednostek chorobowych (Stevens, Fisher, & Mead, 2011). Mutacje genu preseniliny 1 (*PSEN1*) typowe dla rodzinnej, wczesnoobjawowej postaci choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) scharakteryzowano również jako przyczynowe dla otępienia czołowo-skroniowego (FTD, *frontotemporal dementia*) (Zekanowski i wsp., 2006). Jednocześnie opisywano obydwie fenotypy chorobowe u nosicieli mutacji genu białka prionowego (*PRNP*, *prion protein*) (Bagyinszky i wsp., 2018; Bernardi i wsp., 2011). Ekspansja sześci nukleotydowego powtórzenia w otwartej ramce odczytu *C9orf72* związana jest natomiast zarówno z fenotypem FTD, jak i stwardnienia zanikowego bocznego (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). Co więcej, odnotowuje się współwystępowanie w rodzinach obu jednostek chorobowych (Giannoccaro i wsp., 2017). Posiadanie ekspansji *C9orf72* zwiększa również ryzyko rozwoju schizofrenii i innych chorób psychicznych oraz schorzeń ze spektrum autyzmu (Byrne i wsp., 2013; Devenney i wsp., 2018). Jeśli włączyć doniesienia o współwystępowaniu w rodzinach schizofrenii i choroby dwubiegunowej wyłania się obraz nakładających się fenotypów klinicznych (Aukes i wsp., 2012). Istnienie swoistego *continuum* niektórych schorzeń neurodegeneracyjnych jest coraz szerzej dokumentowane w literaturze, a u jego podłoża może leżeć zjawisko synergistycznej heterozygotyczności (zakładające istnienie *loci* przyczynowych w dwóch genach jednego szlaku) lub inny typ dziedziczenia oligogenowego (Chakravorty i Hegde, 2018; Giannoccaro i wsp., 2017; Stevens i wsp., 2011).

Prowadzone przeze mnie badania wpisują się w nakreślony powyżej nurt badawczy, skoncentrowany na poszukiwaniu genetycznych czynników sprawczych, jak też charakteryzowaniu zmienności genetycznej warunkującej powstanie cech złożonych, rozumianych także jako podatność na zachorowanie.

1.1 mutacje sprawcze

Koncentrując się na analizie genetycznego podłoża chorób neurodegeneracyjnych należy zwrócić uwagę, że zmutowany gen wywołujący chorobę ulega ekspresji w całym mózgu, a jednak proces patologiczny rozwija się tylko w specyficznych jego obszarach. Fakt ten wynikać może ze szczególnej podatności określonej grupy neuronów na warunki generowane przez zmienione białko. Uważa się, że na różnice w podatności neuronów na zachorowanie wpływ mają genetyczne czynniki modyfikujące. Doniesienia o fenotypowej różnorodności klinicznej bliźniąt monozygotycznych podkreślają jednak udział czynników pozagenetycznych (również infekcyjnych) lub genetycznej zmienności post-zygotycznej

(mikromozajcyzm, chimeryzm, lyonizacja, rearanżacja genów dla immunoglobulin itp.) (Hamasaki i wsp., 1998; Webb i wsp., 2009).

Zespół objawów klinicznych, ujawniających się w przebiegu choroby Alzheimera zależy od lokalizacji zmian neuropatologicznych w mózgu (wariant amnestyczny, apraktyczny, czołowy, wzrokowy, językowy). W typowym wariacie amnestycznym atrofia dotyczy przede wszystkim płatów przedczołowych, okolic skroniowych oraz hipokampa, a jej wynikiem są pogłębiające się zaburzenia poznawcze. U 4% chorych na AD, zanik neuronów rozpoczyna się od ośrodków wzroku. Badania autopsyjne pacjentów cierpiących na zanik korowy tylny (PCA, *posterior cortical atrophy*, wariant wzrokowy) wykazują utratę neuronów uwarunkowaną procesami patologicznymi, jak w typowej postaci AD (obecność zewnątrzkomórkowych złogów β -amyloidu i wewnątrzkomórkowych wtrętów neurofibrylarnych), lecz z lokalizacją zmian w okolicach ciemieniowo-potylicznych (pęczek grzbietowy). Dysfunkcje wzrokowo-przestrzenne ze stosunkowo dobrze zachowanymi procesami mnesticznymi oraz zaburzenia gnoźji i praktyki, są objawami dominującym w początkowym okresie choroby. Z czasem atrofia obejmuje regiony typowe dla AD, a spektrum objawów rozszerza się. Odmienność manifestacji klinicznej w fazie początkowej choroby podkreśla fakt, że do niedawna toczyła się dyskusja, czy PCA traktować jako wzrokowy wariant AD, czy jako odrębną jednostkę nozologiczną.

Poszukiwanie zmian przyczynowo związanych z chorobą Alzheimera doprowadziło do identyfikacji szeregu rzadkich wariantów. W **publikacji 1** przedstawiono dane wskazujące na przyczynowy związek nowej mutacji p.I211M *PSENI*, z fenotypem klinicznym PCA u 67-letniej pacjentki. Analiza *in silico* wykazała zaburzone oddziaływanie zmutowanego białka PS1 z PEN-2 (*PS1 enhancer-2 protein*), co może powodować zachwianie dynamicznej równowagi kompleksów γ -sekreazy i w rezultacie prowadzić do zwiększenia ilości kompleksów, których centrum katalityczne stanowi PS2. Towarzyszące mutacji selektywne niszczenie neuronów kory wzrokowej, mogłoby wykazywać szczególną wrażliwość wspomnianych obszarów na tego typu zaburzenie. Wydaje się jednak, że rodzaj mutacji w tak jednoznaczny sposób nie determinuje fenotypu AD. Opisana wcześniej mutacja *PSENI* (p.Q223R) zidentyfikowana została zarówno w przypadku PCA (Saint-aubert i wsp., 2013), jak również u pacjenta z wczesnoobjawową chorobą Alzheimera (EOAD, *Early Onset AD*) (Uttner i wsp., 2010). Pacjentów różnił nie tylko przebieg kliniczny, ale również poziomy markerów biochemicznych wynikających z procesowania białka prekursorowego amyloidu (APP, *amyloid precursor protein*). U obu chorych pojawiły się objawy spastycznej paraplegii. Jako możliwą przyczynę PCA podaje się również insercję 120bp odcinka DNA w genie *PRNP* (Depaz i wsp., 2012).

1.2. Czynniki ryzyka

Dla charakterystyki zmienności fenotypów klinicznych chorób neurodegeneracyjnych ważne wydaje się obok poszukiwania mutacji sprawczych, identyfikowanie także powszechnych i rzadkich wariantów genetycznych wiązanych z fenotypem choroby. Badania tego typu mają istotne znaczenie, jako że choroby neurodegeneracyjne jedynie w niewielkim odsetku przypadków dziedziczone są w typowy sposób autosomalny dominujący. Jednak nawet przy takim sposobie dziedziczenia często nie można określić prostych zależności pomiędzy genotypem a fenotypem. Ponadto zasadniczy odsetek zachorowań to przypadki sporadyczne, w których nie wskazano dysfunkcji genu „wiodącego”. Tym niemniej udział genetycznych czynników ryzyka, np. w przypadku sporadycznej choroby Alzheimera szacuje się na 58-79%. Wpływ złożonych czynników genetycznych na kształtowanie fenotypu chorobowego potwierdza obserwacja, że zmienność fenotypowa jest silniej zaznaczona u bliźniąt dizygotycznych w stosunku do bliźniąt monozygotycznych (Gatz i wsp., 2006).

Jedynym powszechnie uznawanym czynnikiem ryzyka AD jest zmienność genu apolipoproteiny E (*APOE*). Na podstawie współwystępowania dwóch zmian polimorficznych (rs429358 i rs7412) określone zostały trzy warianty *APOE*: 2, 3 i 4. Dane literaturowe podkreślają, że podstawienia aminokwasów w pozycjach 112 i 158 białka (Cys112Arg i Arg158Cys), warunkują odmienne właściwości strukturalne i funkcjonalne poszczególnych izoform. W populacji kaukaskiej wariant *APOE2* uważany jest za ochronny i związany z długowiecznością, podczas gdy wariant *APOE4* zwiększa ryzyko zachorowania na AD oraz obniża wiek pojawienia się pierwszych objawów u nosicieli. Białko *APOE4* podlega proteolizie w wyniku której powstają bioaktywne fragmenty. Obecność toksycznego fragmentu *APOE4* (1-272aa) w mitochondriach upośledza ich enzymatyczną aktywność przez oddziaływanie na elementy kompleksu III i IV łańcucha oddechowego (Mahley i wsp., 2006; Nakamura i wsp., 2009). Posiadanie allelu *APOE4* nie jest jednak ani koniecznym, ani wystarczającym warunkiem rozwinięcia choroby, chociaż homozygotyczność podnosi ryzyko zachorowania ok. 15-krotnie. Zarówno wśród pacjentów, jak i osób zdrowych z najwyższą częstością pojawia się wariant *APOE3*, nie różnicując w sposób istotny statystycznie tych dwóch grup (Styczynska i wsp., 2003).

W regionie będącym w nierównowadze sprzężeń z genem *APOE* znajduje się gen *TOMM40* (*translocase of the outer mitochondrial membrane 40 homolog*) wytypowany w badaniach GWAS, jako czynnik predysponujący do rozwinięcia AD. Wykazano, że jego warianty mogą wpływać na ekspresję genu *APOE* (Bekris i wsp., 2010). Produkt białkowy genu, TOM40, stanowi centralny element mitochondrialnego kanału uczestniczącego w

importancie białek (Hansson Petersen i wsp., 2008). W wyniku oddziaływania z TOM40 może dochodzić do akumulacji białka prekursorowego amyloidu w kanałach importowych u osób chorych na AD, w sposób zależny od obecności izoformy APOE4 (Devi i wsp., 2006). Ze względu na funkcję, jaką oba białka odgrywają w aktywności mitochondriów, jednoczesna analiza zmienności genów *APOE* i *TOMM40* wydawała się być zdecydowanie zasadna.

W intronie 6 genu *TOMM40* zlokalizowany jest polimorfizm zmiennej długości sekwencji polideoksytymidynowej, poli(T) (rs10524523) (Roses i wsp., 2010). Ocena wpływu traktów polimorficznych poli(T) na ryzyko rozwinięcia AD i wiek zachorowania niezależnie i w sposób zależny od zmienności genu *APOE* była celem **publikacji 2**. Przeprowadzona analiza wykazała istnienie traktów deoksytymidynowych o zmiennej długości (od 14 do 39 powtórzeń), sklasyfikowanych w 3 zasadnicze warianty: krótki (S:14-16T), długi (L:20-30T) i bardzo długi (VL:31-39T). Stwierdzono znaczące statystycznie różnice w częstości występowania wariantów polimorficznych w grupie pacjentów o późnym początku zachorowania na AD (LOAD, *late onset AD*) w stosunku do grupy kontrolnej. Wariant VL występował istotnie rzadziej wśród chorych na AD. Co więcej również haplotypy niosące bardzo długi wariant VL-APOE2, a zwłaszcza VL-APOE3 ($p=4.26 \times 10^{-7}$) oraz wariant krótki S-APOE3 były powiązane z obniżonym ryzykiem rozwinięcia choroby. Zwraca uwagę późny wiek zachorowania wśród nosicieli haplotypu VL-APOE3. W tym wypadku zachorowanie dopiero w ósmej dekadzie życia wydaje się sugerować mechanizm protekcyjny. Allel L zwiększał natomiast istotnie ryzyko zachorowania. Włączenie do badań wyjątkowej grupy osób długowiecznych pozwoliło na wyciągnięcie dodatkowych wniosków. Posiadanie allelu L oraz haplotypów go zawierających (L-APOE3, L-APOE4) zwiększało ryzyko LOAD i jednocześnie znacząco redukowało szanse na długowieczność. Wyniki prowadzonych badań pozwalają sugerować, że jednym z czynników różnicujących szanse rozwinięcia LOAD wśród homozygotycznych nosicieli allelu *APOE3*, stanowiących najliczniejszą grupę zarówno wśród osób zdrowych, jak i chorych, jest polimorfizm zmiennej długości powtórzeń poli(T) genu *TOMM40*. Kolejne lata przyniosły badania funkcjonalne potwierdzające ochronne działanie allelu VL na rozwój AD (Lee i wsp., 2012; Yu i wsp., 2017; Zeitlow i wsp., 2017).

Zmiany w procesach transportu białek mitochondrialnych przyczyniają się do upośledzenia funkcji mitochondriów w innych chorobach agregacyjnych. Wykazano, że akumulacja α -synukleiny w mitochondriach neuronów dopaminergicznych redukuje aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego i zwiększa produkcję aktywnych form tlenu u osób cierpiących na chorobę Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). W mózgach pozyskanych pośmiertnie od chorych opisano znacząco zredukowany poziom białka TOM40. Deficyt

wydawał się korelować ze wzrostem uszkodzeń oksydacyjnych DNA, obniżeniem produkcji energii i zmianami poziomu białek kompleksu I łańcucha oddechowego (Bender i wsp., 2013).

Biorąc pod uwagę wspomniane dane oraz opierając się na modelu według którego PD, AD i fenotypy pokrewne stanowią rodzaj złożonego klinicznie *continuum* wspartego na fenotypach pośrednich (Sutherland i wsp., 2011), przeprowadzono ocenę wpływu traktów polimorficznych poli(T) na ryzyko rozwinięcia PD. W **publikacji 3** przedstawiono wyniki analizy zmienności polimorficznej traktu poli(T) genu *TOMM40* w grupie chorych z chorobą Parkinsona. Ze względu na odmienne właściwości chroniące przed stresem oksydacyjnym prezentowane przez izoformy *APOE* oraz wpływ na metabolizm mitochondriów i synaptogenezę (Mahley i wsp., 2006) analiza wariantów długości traktów poli(T) prowadzona była niezależnie, a także w kombinacji ze zmiennością genu *APOE*. Badania nie wykazały jednak istotnego statystycznie wpływu zmian polimorficznych na ryzyko zachorowania lub przebieg choroby, sugerując odmienny udział obu czynników w rozwoju AD i PD.

Przewlekły proces zapalny będący odpowiedzią na gromadzące się w OUN złogi białek o zmienionej konformacji przestrzennej jest cechą wspólną szeregu chorób neurodegeneracyjnych. Istnieje hipoteza, według której lokalizacja tego procesu, w połączeniu z regionalną zmiennością w rozkładzie komórek mikroglejowych, może prowadzić do odmiennych fenotypów klinicznych (Dardiotis i wsp., 2017). Istotne znaczenie dla usuwania patologicznych form białek wydaje się mieć produkt genu *TREM2* (*the triggering receptor expressed on myeloid cells 2*). Funkcją białka *TREM2* z jednej strony jest stymulacja fagocytozy z drugiej zaś hamowanie produkcji cytokin prozapalnych, przez co białko wydaje się mieć kluczowe znaczenie dla usuwania złogów komórkowych bez wzbudzania stanu zapalnego niszczącego tkanki.

Homozygotyczne mutacje genu *TREM2*, powodujące utratę funkcji białka, po raz pierwszy scharakteryzowane zostały jako przyczyna rozwoju otępienia przedstarczego z torbielami kostnymi (PLOS, *polycystic lipomembranous osteodysplasia with sclerosing leukoencephalopathy / Nasu-Hakola disease*) (Paloneva i wsp., 2002). Rzadkie warianty tego genu opisano następnie w postaci heterozygotycznej, jako czynniki sprawcze lub ryzyka w chorobach neurodegeneracyjnych, niemal wyłącznie w eksonie 2 kodującym część receptorową białka. Obecność wariantów prowadzi do obniżenia ekspresji białka na komórce mikrogleju lub zaburza oddziaływanie receptora z ligandem (Song i wsp., n.d.). W **publikacji 4** zawarta jest analiza pierwszorzędowej struktury eksonu 2 genu *TREM2* u pacjentów cierpiących na AD, FTD i ALS. We wszystkich trzech grupach, jak również grupie kontrolnej, opisano obecność rzadkich wariantów genu *TREM2* znanych już wcześniej z literatury. Porównując wyniki

własnych badań z doniesieniami literaturowymi, zwrócono uwagę na znaczące różnice częstości (nawet dziesięciokrotne) występowania wariantów w różnych subpopulacjach europejskich zarówno wśród osób chorych, jak i zdrowych. Ponadto zidentyfikowano nową jednonukleotydową insercję w miejscu składania (c.41-2_3insA) u chorego na ALS oraz nieopisany dotąd wariant synonimiczny (p.G29=) u osoby zdrowej. U chorych na postać czołową bvFTD (*behavioral variant FTD*) opisano w jednym przypadku występowanie homozygotycznego wariantu p.D87N oraz u dwóch pacjentów zidentyfikowano współwystępowanie wariantów *TREM2* w pozycji *trans*: p.R62C i p.T66M. Wyniki prowadzonych analiz pozwalają dołączyć nowe przypadki do kilku już opisanych, wskazujących że złożona heterozygotyczność lub homozygotyczność rzadkich wariantów *TREM2* może leżeć u podłoża bvFTD, stanowiąc pierwszy opisany czynnik recesywny powodujący tę chorobę. (Chouery i wsp., 2008; Giraldo i wsp., 2013; R. Guerreiro i wsp., 2013; R. J. Guerreiro i wsp., 2013; Le Ber i wsp., 2014). Poszukiwania złożonej heterozygotyczności rzadkich wariantów genu *TREM2*, jako podłoża chorób neurodegeneracyjnych są przedmiotem obecnie realizowanego przeze mnie grantu NCN: 2018/02/X/NZ5/01509.

2. Zmienność genetyczna jako element kształtujący fenotyp wybitnego sportowca

Cele badań i metodologia stosowane w genetyce medycznej znajdują zastosowanie przy określaniu podłoża genetycznego również prawidłowych cech fenotypowych. Obszerne tego typu badania prowadzone w ramach programu „The Heritage Family Study” (1992-2004) potwierdziły istotny udział czynników genetycznych nie tylko w powstawaniu chorób powszechnie występujących (metabolicznych i sercowo-naczyniowych), ale i kształtowaniu szeregu prawidłowych cech fizjologicznych (Bouchard i wsp., 1995). Pochodną postępu w dziedzinie genetyki medycznej był istotny postęp w odkrywaniu genetycznego podłoża aktywności i sprawności fizycznej oraz osiągnięcia wybitnych wyników sportowych, który przyniosły ostatnie dwie dekady. Jeśli założyć istnienie *continuum* od zdrowia do choroby, można przyjąć, że wybitni sportowcy posiadają wyjątkowo korzystne fenotypy z punktu widzenia fizjologii. Ich analiza pozwala identyfikować geny, a następnie mechanizmy molekularne stanowiące podstawę prawidłowej wydolności i sprawności organizmu.

Zidentyfikowanie markerów genetycznych szczególnie istotnych do osiągnięcia najwyższych wyników sportowych pozwoliłoby opisać genetyczne podłoże sprawności fizycznej, potencjalnie istotnej dla zdrowia populacji ogólnej. Przy czym należy mieć świadomość, że warianty korzystne w szczególnych warunkach intensywnego wysiłku mogą mieć negatywne znaczenie dla fizjologii osób nie związanych ze sportem wyczynowym. Podkreśla to przypadek fińskiego narciarza biegowego, wielokrotnego medalisty olimpijskiego

lat sześćdziesiątych, Eero Mäntyranta. Rzadki wariant genu receptora erytropoetyny (rs121917830), którego był nosicielem, zwiększa pojemność tlenową organizmu i tym samym sprzyja długotrwałemu wysiłkowi (de la Chapelle i wsp., 1993). Jednak żaden z 29 członków rodziny sportowca obciążonych tym wariantem nie odniósł podobnego sukcesu sportowego. Jednocześnie w populacji ogólnej wariant predysponuje do zawału mięśnia sercowego lub udaru, na skutek znacznego podniesienia poziomu hematokrytu i wzrostu lepkości krwi.

Średnia odziedziczalność predyspozycji sportowych kształtuje się na poziomie 66% (De Moor i wsp., 2007). Wybitne zdolności sportowe są wynikiem złożonej interakcji szeregu struktur i procesów fizjologicznych. Genów warunkujących wysoką sprawność fizyczną poszukuje się wśród czynników zaangażowanych między innymi w angiogenezę i kapilaryzację mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego, dynamikę sercowo-naczyniową, wydolność oddechową, kompozycję włókien mięśniowych, podziały mitochondriów oraz aktywność mitochondrialnych szlaków energetycznych i metabolicznych, metabolizm glukozy, gospodarkę tłuszczową, a także beztlenowe pozyskiwanie energii i usuwanie metabolitów.

Różnice metaboliczne w pozyskiwaniu energii, a także mechanika pracy mięśni stanowią podstawę do podziału zawodników na podgrupy sportowców wytrzymałościowych i szybkościowych\siłowych. Zestawienie tych dwóch grup w analizie porównawczej umożliwia dodatkowy wgląd w procesy określające systemy energetyczne i strukturę mięśni szkieletowych. Podobnie, stratyfikacja zawodników ze względu na poziom osiągnięć sportowych pozwala wychwycić determinanty działające w sposób subtelny w całej grupie badanej, a mające znaczenie w rywalizacji na najwyższym poziomie sportowym u zawodników klasy mistrzowskiej, przed organizmami których stawiane są najwyższe wyzwania fizyczne.

Liczne badania asocjacyjne prowadzone od 1997 roku wskazały na co najmniej 200 miejsc polimorficznych zlokalizowanych w genomach jądrowym i mitochondrialnym, jako potencjalnie związane z kształtowaniem cech predysponujących do osiągnięcia ponadprzeciętnych wyników sportowych (Ahmetov i wsp., 2016; Ahmetov i Fedotovskaya, 2015). Badania replikacyjne przynoszą jednak często sprzeczne rezultaty ze względu na szereg trudności pojawiających się już przy definiowaniu grup badanej i kontrolnej, począwszy od heterogenności badanej populacji, przez zbyt małe liczebności grup, po stosowanie odmiennych kryteriów rekrutacji, włączających zawodników wykorzystujących odmiennie systemy energetyczne lub grupy mięśniowe i prezentujących odmienny poziom sportowy. Dodatkowo oddziaływanie szczególnego typu środowiska, jakim jest trening o wysokiej intensywności, uruchamia mechanizmy epigenetyczne kompensujące subtelny wpływ niekorzystnych wariantów genetycznych, co czyni ich identyfikację jeszcze trudniejszą. Udowodniono, że już

sześciotygodniowy trening powoduje zmianę aktywności co najmniej 100 genów (Santos i wsp., 2016). Dotychczasowa wiedza odnosząca się do podłoża genetycznego sprawności fizycznej wynika z analizy zmian polimorficznych. Można przypuszczać, że prowadzone od 2015 roku przez Athlome Consortium (<http://www.athlomeconsortium.org/about/>) badania całych genomów wybitnych zawodników z różnych populacji światowych doprowadzą do zidentyfikowania również rzadkich wariantów sprzyjających uprawianiu sportu.

Prowadzone przeze mnie poszukiwania markerów warunkujących wysoką sprawność i wydolność organizmu stanowią uzupełnienie badań dotyczących genetyki cech złożonych. Podjęłam próbę analizy wpływu czynników genetycznych związanych z funkcjami układu nerwowego, cechami psychicznymi i motywacją, które dotychczas nie były uwzględniane w tego typu badaniach. Jednocześnie włączyłam warianty, których pozytywne korelacje z sukcesem sportowym były sugerowane wcześniej. Łączna analiza wydawała się niezbędna, aby wykazać udział czynników nerwowych predysponujących do osiągnięć sportowych, jako istotny element uzupełniający sprawność układu ruchu.

Analizy zawarte w **publikacji 5** potwierdziły słuszność takiego podejścia. W publikacji przedstawiono wyniki określania genotypów ośmiu miejsc polimorficznych w genach związanych z sukcesem sportowym oraz dwóch, do tej pory analizowanych wyłącznie w kontekście cech psychicznych. Analiza asocjacji przeprowadzona na dużej grupie wybitnych polskich sportowców wskazała nadreprezentację allelu D (delecji) insercyjno/delecyjnego polimorfizmu (rs1799752) genu enzymu konwertującego angiotensynę (*ACE*, *angiotensin-1-converting enzyme*) oraz allelu A (rs12594956) genu jądrowego czynnika oddechowego 2 (*NRF-2*, *nuclear respiratory factor 2*) wśród sportowców. Odwrotnie, genotyp GG miejsca polimorficznego rs2306604 genu mitochondrialnego czynnika transkrypcji A (*TFAM*, *mitochondrial transcription factor A*) oraz genotyp AA miejsca polimorficznego rs324420 genu hydrolazy amidowej kwasów tłuszczowych (*FAAH*, *fatty acid amide hydrolase*) wykazywał niższą częstość w grupie sportowców. Allel X (p.R577X; rs1815739) genu α -aktywniny 3 (*ACTN3*, *α -actinin-3*) występował rzadziej jedynie wśród najwybitniejszych sportowców klasy olimpijskiej sportów szybkościowych/siłowych. Allel G rs4950 genu kodującego podjednostkę β 3 receptora nikotynowego acetylocholiny (*CHRNA3*, *β 3 nicotinic-acetylcholine receptor subunit*) był częstszy u sportowców uprawiających wysiłkowe dyscypliny w stosunku do sportowców sportów szybkościowych/siłowych.

Geny, których zmienność badano zostały wytypowane na podstawie znajomości funkcji kodowanych przez nie produktów białkowych. NRF-2 jest czynnikiem transkrypcyjnym aktywującym szereg genów zaangażowanych w działanie i biogenezę mitochondriów (Kelly i

Scarpulla, 2004). Jednym z genów podlegających regulacji jest *TFAM*. Jego produkt białkowy to kluczowy element konieczny dla replikacji i transkrypcji mtDNA, jak również utrzymania liczby kopii, struktury mtDNA i proliferacji mitochondriów (Campbell i wsp., 2012). ACE to z kolei kluczowy enzym układu renina-angiotensyna-aldosteron, odpowiada za regulację ciśnienia krwi, a więc jednego z głównych czynników decydujących o wydolności organizmu. *ACE* był pierwszym genem, którego zmienność powiązano z fenotypem sportowym. Funkcjonalny polimorfizm *ACE* I/D polega na delecji 287 nukleotydowego elementu ALU w intronie 16. Na skutek obecności 13 nukleotydowej sekwencji wyciszającej ekspresję genu w rejonie delecji, poziom ACE jest niższy u osób z insercją i najwyższy u homozygot z delecją DD. Genotyp związany z podwyższeniem stężenia enzymu ACE (DD) sprzyja zwiększeniu ciśnienia krwi. Co więcej angiotensyna II, powstała w wyniku działania ACE, stymuluje wzrost mięśni przez zwiększenie proporcji włókien szybkokurczliwych zaangażowanych w sporty szybkościowe. Na strukturę włókien mięśniowych również wpływa polimorfizm R577X genu *ACTN3*. *ACTN3* jest białkiem cytoszkieletowym uczestniczącym w mocowaniu i koordynacji cienkich włókien aktyny tylko w szybkokurczliwych, glikolitycznych włóknach mięśniowych typu II (związanych z wysiłkiem szybkościowym). Wprowadzenie przedwczesnego kodonu stop generuje krótszą cząsteczkę białka alfa-aktyniny 3, ulegającą degradacji, co jednak pozostaje bez klinicznych konsekwencji.

Sukces we współzawodnictwie ma bardzo silne podłoże psychiczne opierające się na szeregu elementów, spośród których duże znaczenie przypisuje się: odporności na stres, panowaniu nad zachowaniami lękowymi oraz agresją, zdolności planowania, motywacji i podejmowania wysiłku. Nasze badania były jednymi z pierwszych, które podjęły tematykę genetycznego uwarunkowania predyspozycji psychicznych w rywalizacji sportowej. Zidentyfikowana różnica częstości występowania alleli polimorfizmu rs324420 genu *FAAH* w grupie sportowców łączy sukces sportowy z układem endokannabinoidowym, wpływającym na procesy emocjonalne. Genotyp AA, rzadszy u sportowców, wiąże się ze zmniejszonym poziomem białka *FAAH* (Hariri i wsp., 2009). Z badań fizjologicznych wiadomo zaś, że ekspozycja na stres mobilizuje *FAAH* do obniżenia poziomu anandamidu i zwiększa pobudliwość neuronów w jądrze migdałowatym, kluczowym regionie mózgu odpowiedzialnym za lęk, nastrój i motywację (Gunduz-Cinar i wsp., 2013; Hariri i wsp., 2009). Podobnie, częstość wariantu rs4950 genu *CHRNA3* różnicuje grupy sportowców. Receptor moduluje uwalnianie dopaminy w śródmózgowiu, odgrywając rolę w kształtowaniu pozytywnego wzmocnienia zachowań nabytych i motywacji (Leslie i wsp., 2013). Według danych literaturowych oba warianty analizowane były głównie w kontekście uzależnień. Nasze

badania sugerują, że genetyczne warianty w systemie neurotransmiterów, wpływające potencjalnie na procesy psychiczne i emocje, oddziałują na sukces sportowy, kształtując różnice osobnicze istotne w rywalizacji sportowej.

Pierwotne badania zostały rozszerzone o analizę wpływu na sukces sportowy polimorfizmów funkcjonalnych w genach kodujących elementy układów serotonergicznego, katecholaminergicznego oraz osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*). Analiza ta stała się przedmiotem **publikacji 6**. Częstość występowania dziesięciu spośród 67 badanych wariantów w sposób statystycznie istotny różniła sportowców od grupy kontrolnej. Uwagę zwraca zmienność elementów układu serotonergicznego (*FEV* rs860573, *HTR1B* rs11568817 i *HTR2C* rs3813929) w kierunku podniesienia poziomu tego neuroprzekaźnika u sportowców. *FEV* (*fifth ewing variant*) jest czynnikiem transkrypcyjnym ulegającym ekspresji wyłącznie w neuronach serotonergicznym. Badania funkcjonalne nad mysim ortologiem, *Pet-1* (*plasmacytoma-expressed transcript 1*), wskazują na jego kluczową rolę w różnicowaniu neuronów i ich stabilności w wieku dorosłym (Hendricks i wsp., 2003; Liu i wsp., 2010). Co więcej, obniżony poziom serotoniny w przodomózgowiu u myszy pozbawionych genu *Pet-1* prowadzi do wzrostu zachowań lękowych (Hendricks i wsp., 2003). Znaczący wzrost zachowań lękowych opisano w badaniach psychiatrycznych u nosicieli allelu A wariantu rs860573 genu *FEV* (Wellman i ws., 2013). Nasze badania wykazały, że posiadanie allelu A jest negatywnie związane z cechami sprzyjającymi osiągnięciu wybitnych wyników sportowych ($p=0.000026$). Co więcej, wśród sportowców nadreprezentowane są warianty promotorowe (*HTR1B* rs11568817 i *HTR2C* rs3813929), o których wiadomo, że zwiększają ekspresję genów kodujących receptory serotoniny (Duan i wsp., 2003; Yuan i wsp., 2000). Wyniki badań podjętych nad genetycznymi podstawami regulacji emocji, zachowań lękowych i motywacji w sytuacjach stresowych mogą wykraczać poza charakterystykę szczególnej grupy wybitnych sportowców.

Dane otrzymane w rezultacie prowadzonych badań posłużyły do sporządzenia w Pracowni Neurogenetyki IMDiK PAN profilu współwystępowania polimorfizmów w genach najsilniej zakorzenionych w badaniach sportu u dziesięciu najwybitniejszych sportowców sportów siłowych i wytrzymałościowych. Okazał się on całkowicie nieinformatywny, jeśli chodzi o przewidywany poziom sportowy nosicieli poszczególnych genotypów (dane niepublikowane). Podkreśla to tezę, że nie jest możliwe przewidywanie fizjologicznych predyspozycji organizmu na podstawie wąskiego panelu wariantów związanych w sposób statystyczny z fenotypem. Obecnie zakładamy, że genotyp wybitnego sportowca wyznaczać może panel kilkudziesięciu i więcej polimorfizmów. Co bardziej prawdopodobne, nie można

wykluczyć istnienia szeregu optymalnych profili, wynikających z kombinacji alleli różnych genów. I wreszcie, istotny wydaje się być dotąd pomijany w analizach wpływ rzadkich wariantów. Ten ostatni aspekt jest przedmiotem projektu grantowego NCN, w którego realizacji uczestniczę, mającego na celu scharakteryzowanie wariantów genomowych (w tym strukturalnych) reprezentatywnej grupy najwybitniejszych polskich sportowców: UMO-2017/27/B/NZ7/00204.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych.

Po ukończeniu studiów na Wydziale Biologii i Nauk o Ziemi Uniwersytetu Łódzkiego, rozpoczęłam pracę na stanowisku asystenta a następnie adiunkta w Zespole Kliniczno-Badawczym Chorób Zwyrodnieniowych CUN Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN. Uczestnictwo w realizacji 14 projektów grantowych i współpraca z innymi ośrodkami naukowymi dały mi możliwość podjęcia zróżnicowanej tematyki badawczej, skoncentrowanej na poznawaniu genetycznego podłoża cech złożonych, rozumianych również jako podatność na zachorowanie.

Projekt analizy molekularnego podłoża FTD, na którego realizację otrzymałam grant promotorski, stał się tematem mojej rozprawy doktorskiej wyróżnionej Stypendium Naukowym L'Oreal Polska dla Kobiet i Nauki, we współpracy z Polskim Komitetem ds. UNESCO, Ministerstwem Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Polską Akademią Nauk. W latach 2005 i 2006 otrzymałam także dwukrotnie stypendium krajowe Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej dla młodych naukowców.

Badania, w których jednocześnie uczestniczyłam miały na celu identyfikację mutacji przyczynowych, powodujących wczesnoobjawową postać choroby Alzheimera. Rezultatem prowadzonych prac była identyfikacja czterech mutacji *PSEN1* (H163R, M139V, P117R, I213F) jednej *PSEN2* (Q228L) i dwóch *APP* (T714A, V715A) u chorych z AD. Trzy ze wspomnianych mutacji zostały po raz pierwszy opisane w literaturze przedmiotu. Dwie nowe mutacje *PSEN1* (L226F i L424H) zidentyfikowano u osób z fenotypem klinicznym przypominającym FTD. Jednocześnie stwierdzono, że wariant E318G *PSEN1* nie jest czynnikiem ryzyka AD i najprawdopodobniej nie wpływa na długość życia nosicieli. W ramach prowadzonych projektów badawczych brałam udział w charakteryzowaniu obszarów promotorowych wspomnianych genów, wykazując np., że warianty polimorficzne w regionie 5' UTR *PSEN1* (wariant -22c/t oraz insercyjno/delecyjny w pozycji -2797, będące w nierównowadze sprzężeń) nie wpływają na ryzyko zachorowania. Podobne wnioski wysunięto dla wariantów 5'UTR *PSEN2* (delA i insAC).

Poza poszukiwaniem czynników sprawczych brałam udział w analizach porównawczych częstości występowania w grupie AD i grupie kontrolnej zmian polimorficznych w genach: *APOE*, *a2M*, *CatD*, *MPO*, *NOS3* oraz *SIGMAR1*. W szeregu badań potwierdzono istotny wpływ jedynie polimorfizmu *APOE* na ryzyko zachorowania. Co więcej, w wyniku realizacji projektu badania polskich stulatków (we współpracy z Międzynarodowym Instytutem Biologii Molekularnej i Komórkowej, dr hab. M. Mossakowska) wykazano, że zarówno genotyp *APOE* 3/4, jak i allel *APOE4* występowały istotnie rzadziej w grupie osób długowiecznych niż w grupie kontrolnej (65lat). Wskazano również na współwystępowanie polimorfizmów w genach *ACE*, *AGT*, *ANP* oraz *AMPD1*, jako czynnik istotnie zmniejszający szanse osiągnięcia długowieczności.

Dzięki współpracy z zespołem prof. Pawła P. Liberskiego (Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi), uczestniczyłam w projekcie poszukiwania czynników ryzyka rozwoju AD w genach: *PRNP*, *PRND*, *CYP46* oraz *APBB2*. W rezultacie prowadzonych badań wykazano nadreprezentację genotypów homozygotycznych V/V i M/M kodonu 129 *PRNP* oraz genotypów T/T i T/M kodonu 174 *PRND* u pacjentów LOAD w stosunku do kontroli. Jako czynnik ryzyka AD wytypowano również genotyp G/G wariantu intronowego rs754203 genu *CYP46*. Odnotowano także wyższą częstość allelu G rs17443013 genu *APBB2* u pacjentów AD w wieku poniżej 70 roku życia. Udowodniono, że jednoczesna obecność analizowanych czynników ryzyka zwiększa czterokrotnie prawdopodobieństwo zachorowania, a w obecności *APOE4* ryzyko wzrasta niemal 20-sto krotnie. Analiza polimorfizmów w obrębie regionu promotorowego genu *APOE*: -491 A/T (rs449647), -427C/T, (rs769446) i -219 T/G (rs405509), wykazała również udział haplotypów *APOE* w tworzeniu ryzyka AD.

Współpraca z Warszawskim Uniwersytetem Medycznym (dr hab. n. med. Beata Zakrzewska-Pniewska), umożliwiła mi udział w badaniach nad podłożem genetycznym stwardnienia rozsianego (SM, *sclerosis multiplex*). Analizy wykazały nadreprezentację allelu G sekwencji promotorowej genu *MPO*: -463 (rs2333227) u chorych z SM. Genotyp G/G *MPO* opisany został u 94% rodzinnych przypadków SM i zasocjowany z większą atrofią mózgu obserwowaną w obrazie MRI.

Dzięki ścisłej współpracy klinicystów Poradni Alzheimerowskiej Kliniki Neurologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA / IMDiK PAN oraz Pracowni Neurodegeneracji mogłam uczestniczyć w badaniach korelacji pomiędzy genotypem a fenotypem klinicznym szeregu chorób neurozwyrodnieniowych CUN, zarówno w odniesieniu do czynników sprawczych, jak i czynników ryzyka, także w badaniach podłużnych (longitudinalnych).

Długoterminowe badania warunków sprzyjających konwersji łagodnych zaburzeń poznawczych (MCI, *mild cognitive impairment*) do demencji podkreśliły, że pacjenci MCI wykazujący zaburzenia w innych domenach poznawczych, poza zaburzeniami pamięci byli bardziej narażeni na rozwinięcie demencji. Wśród osób konwertujących opisano wyższy poziom homocysteiny i wyższy odsetek nosicieli allelu *APOE4* skorelowany z niższym poziomem β -amyloidu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Natomiast sama manifestacja zaburzeń poznawczych nie wydawała się być związana z genotypem *APOE*. Nie odnotowano zależności między polimorfizmem *APOE* a jakimkolwiek z ocenianych symptomów behawioralnych, jak urojenia, halucynacje, depresja, zaburzenia aktywności, agresja czy niepokój.

Wobec udziału podwyższonego poziomu homocysteiny w procesie neurogeneracji na uwagę zasługuje analiza polimorfizmu *MTHFR C677T*. Wariant ten nie różnicuje pacjentów z MCI, AD i PD od osób zdrowych. Biorąc jednak pod uwagę, że genotyp T/T *MTHFR* sprzyja hiperhomocysteinemii przy niskim stężeniu folianów, dieta bogata w foliany wydaje się istotna dla zachowania funkcji poznawczych u nosicieli genotypu T/T *MTHFR*.

Moja współpraca z Centralnym Laboratorium Kryminalistycznym Policji w Warszawie (dr M. Spólnicka) oraz Małopolskim Centrum biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (prof. W. Branicki) umożliwiła ocenę wpływu szczególnych czynników środowiskowych, jak intensywny wysiłek fizyczny oraz procesów patologicznych na markery metylacyjne związane z predykcją wieku i potencjalny ich wpływ na procesy starzenia. W rezultacie prowadzonych badań wykazano zwiększony poziom metylacji regionów promotorowych genów *TRIM59* i *KLF14*, co jak się wydaje, wskazuje wyższy wiek biologiczny sportowców względem ich wieku chronologicznego. Udział produktów białkowych genów w procesach nowotworzenia i prozapalnych sugerować może, że wyciszenie ich ekspresji przyczynia się do obserwowanej w badaniach epidemiologicznych zwiększonej przeżywalności sportowców oraz zmniejszonej statystycznie zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe i nowotwory. Wyższy poziom metylacji obu genów opisano jednak również w grupie EOAD (natomiast nie w LOAD), wskazując na ich znaczenie w proteostazie oraz generowaniu sygnału proapoptotycznego w odpowiedzi na uszkodzenia DNA. Jednocześnie prowadzone w pracowni neurogenetyki badania, polegające na profilowaniu transkryptomu, przeprowadzone w hodowlach fibroblastów pochodzących od osób niosących mutacje *PSEN1*, wykazały silną deregulację cyklu komórkowego i systemów naprawczych DNA, w tym kluczowe znaczenie genu *BRCA1*.

Od początku swojego zatrudnienia w Zespole jestem zaangażowana w organizację i utrzymanie banku materiału genetycznego pochodzącego od pacjentów z chorobami neurodegeneracyjnymi, liczącego obecnie niemal 7000 próbek DNA. Przy współpracy z Katedrą Teorii Sportu Akademii Wychowania Fizycznego w Warszawie (prof. J. Adamczyk) oraz Katedrą Kryminologii i Medycyny Sądowej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie (prof. I. Sołtyszewski) tworzyłam również bank DNA pochodzącego od ponad 600 najwybitniejszych polskich zawodników (68% stanowią uczestnicy Mistrzostw Świata i Igrzysk Olimpijskich) oraz równolicznej grupy osób nieuprawiających sportu.

Wyniki badań, w których uczestniczyłam w ramach realizacji 14 projektów grantowych zostały opublikowane w postaci 32 prac oryginalnych o łącznym IF = 99.05 (wg bazy Web of Science: liczba cytowań = 682; *Hirsch index* = 15), za 3 z nich przyznano Nagrodę Dyrektora IMDiK im M. Mossakowskiego PAN (w latach 2013 i dwukrotnie w roku 2014). Wyniki badań przedstawione zostały w postaci 41 doniesień na konferencjach międzynarodowych oraz w postaci 30 doniesień na konferencjach krajowych. Jestem współautorką rozdziałów w dwóch monografiach. Za prowadzone badania zostałam dwukrotnie wyróżniona przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej. Za badania stanowiące przedmiot mojej rozprawy doktorskiej otrzymałam Stypendium Naukowe L’Oreal Polska dla Kobiet i Nauki, we współpracy z Polskim Komitetem ds. UNESCO, Ministerstwem Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Polską Akademią Nauk.

W ramach działalności dydaktycznej przygotowałam autorski program poświęcony genetyce sportu i na jego podstawie przeprowadziłam w semestrze zimowym roku akademickiego 2015/2016 cykl 10 wykładów w ramach przedmiotu “Problemy i tendencje w sporcie” dla studentów I roku studiów II stopnia Akademii Wychowania Fizycznego im. Józefa Piłsudskiego w Warszawie. W roku 2018 prowadziłam wykłady popularyzujące naukę i zdrowy styl życia w ramach Festiwalu Nauki i na zaproszenie Uniwersytetu Trzeciego Wieku.

REFERENCJE:

- Ahmetov, I.I., Egorova, E.S., Gabdrakhmanova, L.J., Fedotovskaya, O.N., 2016. Genes and Athletic Performance: An Update 61, 41–54. <https://doi.org/10.1159/000445240>
- Ahmetov, I.I., Fedotovskaya, O.N., 2015. Current Progress in Sports Genomics. *Adv. Clin. Chem.* 70, 247–314. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.03.003>
- Aukes, M.F., Laan, W., Termorshuizen, F., Buizer-Voskamp, J.E., Hennekam, E.A.M., Smeets, H.M., Ophoff, R.A., Boks, M.P.M., Kahn, R.S., 2012. Familial clustering of schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 14, 338–341. <https://doi.org/10.1016/gim.2011.16>

- Badano, J.L., Katsanis, N., 2002. Human genetics and disease: Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. *Nat. Rev. Genet.* 3, 779–789. <https://doi.org/10.1038/nrg910>
- Bagyinszky, E., Giau, V.V., Youn, Y.C., An, S.S.A., Kim, S., 2018. Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 14, 2067–2085. <https://doi.org/10.2147/NDT.S165445>
- Bekris, L.M., Galloway, N.M., Montine, T.J., Schellenberg, G.D., Yu, C.-E., 2010. APOE mRNA and protein expression in postmortem brain are modulated by an extended haplotype structure. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 153B, 409–417. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30993>
- Bender, A., Desplats, P., Spencer, B., Rockenstein, E., Adame, A., Elstner, M., Laub, C., Mueller, S., Koob, A.O., Mante, M., Pham, E., Klopstock, T., Masliah, E., 2013. TOM40 Mediates Mitochondrial Dysfunction Induced by α -Synuclein Accumulation in Parkinson's Disease. *PLOS ONE* 8, e62277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062277>
- Bernardi, L., Anfossi, M., Gallo, M., Geracitano, S., Cola, R., Puccio, G., Curcio, S.A.M., Frangipane, F., Mirabelli, M., Clodomiro, A., Di Lorenzo, R., Smirne, N., Maletta, R., Iapaolo, D., Bruni, A.C., 2011. PSEN1 and PRNP gene mutations: co-occurrence makes onset very early in a family with FTD phenotype. *J. Alzheimers Dis. JAD* 24, 415–419. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101890>
- Bomba, L., Walter, K., Soranzo, N., 2017. The impact of rare and low-frequency genetic variants in common disease. *Genome Biol.* 18, 77. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1212-4>
- Bouchard, C., Leon, A.S., Rao, D.C., Skinner, J.S., Wilmore, J.H., Gagnon, J., 1995. The HERITAGE family study. Aims, design, and measurement protocol. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27, 721–729.
- Brickell, K.L., Leverenz, J.B., Steinbart, E.J., Rumbaugh, M., Schellenberg, G.D., Nochlin, D., Lampe, T.H., Holm, I.E., Van Deerlin, V., Yuan, W., Bird, T.D., 2007. Clinicopathological concordance and discordance in three monozygotic twin pairs with familial Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 1050–1055. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.113803>
- Byrne, S., Heverin, M., Elamin, M., Bede, P., Lynch, C., Kenna, K., MacLaughlin, R., Walsh, C., Al Chalabi, A., Hardiman, O., 2013. Aggregation of neurologic and neuropsychiatric disease in amyotrophic lateral sclerosis kindreds: a population-based case-control cohort study of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 74, 699–708. <https://doi.org/10.1002/ana.23969>
- Campbell, C.T., Kolesar, J.E., Kaufman, B.A., 2012. Mitochondrial transcription factor A regulates mitochondrial transcription initiation, DNA packaging, and genome copy number. *Biochim. Biophys. Acta* 1819, 921–929. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2012.03.002>
- Chakravorty, S., Hegde, M., 2018. Inferring the effect of genomic variation in the new era of genomics. *Hum. Mutat.* 39, 756–773. <https://doi.org/10.1002/humu.23427>
- Chouery, E., Delague, V., Bergougnoux, A., Koussa, S., Serre, J.-L., Mégarbané, A., 2008. Mutations in TREM2 lead to pure early-onset dementia without bone cysts. *Hum. Mutat.* 29, E194-204. <https://doi.org/10.1002/humu.20836>
- Clark, A.G., 2010. Formal Genetics of Humans: Multifactorial Inheritance and Common Diseases, in: Speicher, M.R., Motulsky, A.G., Antonarakis, S.E. (Eds.), *Vogel and Motulsky's Human Genetics*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 263–286. https://doi.org/10.1007/978-3-540-37654-5_9
- Dardiotis, E., Siokas, V., Pantazi, E., Dardioti, M., Rikos, D., Xiromerisiou, G., Markou, A., Papadimitriou, D., Speletas, M., Hadjigeorgiou, G.M., 2017. A novel mutation in TREM2 gene causing Nasu-Hakola disease and review of the literature. *Neurobiol. Aging.* <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.015>
- Datta, S., Nettleton, D., 2014. *Statistical Analysis of Next Generation Sequencing Data*. Springer.
- de la Chapelle, A., Träskelin, A.L., Juvonen, E., 1993. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90, 4495–4499.

- De Moor, M.H.M., Spector, T.D., Cherkas, L.F., Falchi, M., Hottenga, J.J., Boomsma, D.I., De Geus, E.J.C., 2007. Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res. Hum. Genet. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* 10, 812–820. <https://doi.org/10.1375/twin.10.6.812>
- Depaz, R., Haik, S., Peoc'h, K., Seilhean, D., Grabli, D., Vicart, S., Sarazin, M., DeToffol, B., Remy, C., Fallet-Bianco, C., Laplanche, J.L., Fontaine, B., Brandel, J.P., 2012. Long-standing prion dementia manifesting as posterior cortical atrophy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 26, 289–292. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318231e449>
- Devenney, E.M., Ahmed, R.M., Halliday, G., Piguët, O., Kiernan, M.C., Hodges, J.R., 2018. Psychiatric disorders in C9orf72 kindreds: Study of 1,414 family members. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006344>
- Devi, L., Prabhu, B.M., Galati, D.F., Avadhani, N.G., Anandatheerthavarada, H.K., 2006. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 9057–9068. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1469-06.2006>
- Devuyst, O., 2015. The 1000 Genomes Project: Welcome to a New World. *Perit. Dial. Int. J. Int. Soc. Perit. Dial.* 35, 676–677. <https://doi.org/10.3747/pdi.2015.00261>
- Duan, J., Sanders, A.R., Molen, J.E.V., Martinolich, L., Mowry, B.J., Levinson, D.F., Crowe, R.R., Silverman, J.M., Gejman, P.V., 2003. Polymorphisms in the 5'-untranslated region of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene affect gene expression. *Mol. Psychiatry* 8, 901–910. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001403>
- Evangelou, E. (Ed.), 2018. *Genetic Epidemiology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology.* Humana Press.
- Frésard, L., Montgomery, S.B., 2018. Diagnosing rare diseases after the exome. *Mol. Case Stud.* 4, a003392. <https://doi.org/10.1101/mcs.a003392>
- Gatz, M., Reynolds, C.A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J.A., Berg, S., Fiske, A., Pedersen, N.L., 2006. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 168–174. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.2.168>
- Giampaoli, S., Chillemi, G., Valeriani, F., Lazzaro, D., Borro, M., Gentile, G., Simmaco, M., Zanni, G., Berti, A., Romano Spica, V., 2013. The SNPs in the human genetic blueprint era. *New Biotechnol.* 30, 475–484. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2012.11.015>
- Giannoccaro, M.P., Bartoletti-Stella, A., Piras, S., Pession, A., De Massis, P., Oppi, F., Stanzani-Maserati, M., Pasini, E., Baiardi, S., Avoni, P., Parchi, P., Liguori, R., Capellari, S., 2017. Multiple variants in families with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia related to C9orf72 repeat expansion: further observations on their oligogenic nature. *J. Neurol.* 264, 1426–1433. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8540-x>
- Gibson, G., 2012. Rare and Common Variants: Twenty arguments. *Nat. Rev. Genet.* 13, 135–145. <https://doi.org/10.1038/nrg3118>
- Giraldo, M., Lopera, F., Siniard, A.L., Corneveaux, J.J., Schrauwen, I., Carvajal, J., Muñoz, C., Ramirez-Restrepo, M., Gaiteri, C., Myers, A.J., Caselli, R.J., Kosik, K.S., Reiman, E.M., Huentelman, M.J., 2013. Variants in triggering receptor expressed on myeloid cells 2 are associated with both behavioral variant frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 34, 2077.e11–18. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.016>
- Golan, M.P., Styczyńska, M., Józwiak, K., Walecki, J., Maruszak, A., Pniewski, J., Ługiewicz, R., Filipek, S., Żekanowski, C., Barcikowska, M., 2007. Early-onset Alzheimer's disease with a de novo mutation in the presenilin 1 gene. *Exp. Neurol.* 208, 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.08.016>
- Guerreiro, R., Bilgic, B., Guven, G., Brás, J., Rohrer, J., Lohmann, E., Hanagasi, H., Gurvit, H., Emre, M., 2013. Novel compound heterozygous mutation in TREM2 found in a Turkish frontotemporal dementia-like family. *Neurobiol. Aging* 34, 2890.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.005>

- Guerreiro, R.J., Lohmann, E., Brás, J.M., Gibbs, J.R., Rohrer, J.D., Gurunlian, N., Dursun, B., Bilgic, B., Hanagasi, H., Gurvit, H., Emre, M., Singleton, A., Hardy, J., 2013. Using Exome Sequencing to Reveal Mutations in TREM2 Presenting as a Frontotemporal Dementia-like Syndrome Without Bone Involvement. *JAMA Neurol.* 70, 78–84.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.579>
- Gunduz-Cinar, O., Hill, M.N., McEwen, B.S., Holmes, A., 2013. Amygdala FAAH and anandamide: mediating protection and recovery from stress. *Trends Pharmacol. Sci.* 34, 637–644.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.08.008>
- GWAS Catalog [WWW Document], n.d. URL <http://www.ebi.ac.uk/gwas/downloads> (accessed 9.28.18).
- Haldane, J.B.S., 1941. The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases. *J. Genet.* 41, 149–157. <https://doi.org/10.1007/BF02983018>
- Hamasaki, S., Shirabe, S., Tsuda, R., Yoshimura, T., Nakamura, T., Eguchi, K., 1998. Discordant Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease in monozygotic twins. *The Lancet* 352, 1358–1359.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)60749-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)60749-0)
- Hansson Petersen, C.A., Alikhani, N., Behbahani, H., Wiehager, B., Pavlov, P.F., Alafuzoff, I., Leinonen, V., Ito, A., Winblad, B., Glaser, E., Ankarcrona, M., 2008. The amyloid beta-peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 13145–13150.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0806192105>
- Hariri, A.R., Gorka, A., Hyde, L.W., Kimak, M., Halder, I., Ducci, F., Ferrell, R.E., Goldman, D., Manuck, S.B., 2009. Divergent Effects of Genetic Variation in Endocannabinoid Signaling on Human Threat- and Reward-Related Brain Function. *Biol. Psychiatry* 66, 9–16.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.047>
- Hendricks, T.J., Fyodorov, D.V., Wegman, L.J., Lelutiu, N.B., Pehek, E.A., Yamamoto, B., Silver, J., Weeber, E.J., Sweatt, J.D., Deneris, E.S., 2003. Pet-1 ETS Gene Plays a Critical Role in 5-HT Neuron Development and Is Required for Normal Anxiety-like and Aggressive Behavior. *Neuron* 37, 233–247. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01167-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01167-4)
- Kelly, D.P., Scarpulla, R.C., 2004. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev.* 18, 357–368. <https://doi.org/10.1101/gad.1177604>
- Lander, E.S., 1996. The new genomics: global views of biology. *Science* 274, 536–539.
- Le Ber, I., De Septenville, A., Guerreiro, R., Bras, J., Camuzat, A., Caroppo, P., Lattante, S., Couarch, P., Kabashi, E., Bouya-Ahmed, K., Dubois, B., Brice, A., 2014. Homozygous TREM2 mutation in a family with atypical frontotemporal dementia. *Neurobiol. Aging* 35, 2419.e23–25.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.010>
- Lee, T.-S., Goh, L., Chong, M.S., Chua, S.M., Chen, G.B., Feng, L., Lim, W.S., Chan, M., Ng, T.P., Ranga Krishnan, K., 2012. Downregulation of TOMM40 expression in the blood of Alzheimer disease subjects compared with matched controls. *J. Psychiatr. Res.* 46, 828–830.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.006>
- Leslie, F.M., Mojica, C.Y., Reynaga, D.D., 2013. Nicotinic receptors in addiction pathways. *Mol. Pharmacol.* 83, 753–758. <https://doi.org/10.1124/mol.112.083659>
- Liu, C., Maejima, T., Wyler, S.C., Casadesus, G., Herlitze, S., Deneris, E.S., 2010. Pet-1 is required across different stages of life to regulate serotonergic function. *Nat. Neurosci.* 13, 1190–1198. <https://doi.org/10.1038/nn.2623>
- Maher, B., 2008. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456, 18–21.
<https://doi.org/10.1038/456018a>
- Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., Huang, Y., 2006. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 5644–5651. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600549103>
- Manolio, T.A., Collins, F.S., Cox, N.J., Goldstein, D.B., Hindorff, L.A., Hunter, D.J., McCarthy, M.I., Ramos, E.M., Cardon, L.R., Chakravarti, A., Cho, J.H., Guttmacher, A.E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E., Rotimi, C.N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A.S., Boehnke, M., Clark, A.G.,

Eichler, E.E., Gibson, G., Haines, J.L., Mackay, T.F.C., McCarroll, S.A., Visscher, P.M., 2009. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461, 747–753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>

Marouli, E., Graff, M., Medina-Gomez, C., Lo, K.S., Wood, A.R., Kjaer, T.R., Fine, R.S., Lu, Y., Schurmann, C., Highland, H.M., Rieger, S., Thorleifsson, G., Justice, A.E., Lamparter, D., Stirrups, K.E., Turcot, V., Young, K.L., Winkler, T.W., Esko, T., Karaderi, T., Locke, A.E., Masca, N.G., Ng, M.C., Mudgal, P., Rivas, M.A., Vedantam, S., Mahajan, A., Guo, X., Abecasis, G., Aben, K.K., Adair, L.S., Alam, D.S., Albrecht, E., Allin, K.H., Allison, M., Amouyel, P., Appel, E.V., Arveiler, D., Asselbergs, F.W., Auer, P.L., Balkau, B., Banas, B., Bang, L.E., Benn, M., Bergmann, S., Bielak, L.F., Blüher, M., Boeing, H., Boerwinkle, E., Böger, C.A., Bonnycastle, L.L., Bork-Jensen, J., Bots, M.L., Bottinger, E.P., Bowden, D.W., Brandslund, I., Breen, G., Brilliant, M.H., Broer, L., Burt, A.A., Butterworth, A.S., Carey, D.J., Caulfield, M.J., Chambers, J.C., Chasman, D.I., Chen, Y.-D.I., Chowdhury, R., Christensen, C., Chu, A.Y., Cocca, M., Collins, F.S., Cook, J.P., Corley, J., Galbany, J.C., Cox, A.J., Cuellar-Partida, G., Danesh, J., Davies, G., de Bakker, P.I., de Borst, G.J., de Denus, S., de Groot, M.C., de Mutsert, R., Deary, I.J., Dedoussis, G., Demerath, E.W., den Hollander, A.I., Dennis, J.G., Di Angelantonio, E., Drenos, F., Du, M., Dunning, A.M., Easton, D.F., Ebeling, T., Edwards, T.L., Ellinor, P.T., Elliott, P., Evangelou, E., Farmaki, A.-E., Faul, J.D., Feitosa, M.F., Feng, S., Ferrannini, E., Ferrario, M.M., Ferrieres, J., Florez, J.C., Ford, I., Fornage, M., Franks, P.W., Frikke-Schmidt, R., Galesloot, T.E., Gan, W., Gandin, I., Gasparini, P., Giedraitis, V., Giri, A., Girotto, G., Gordon, S.D., Gordon-Larsen, P., Gorski, M., Grarup, N., Grove, M.L., Gudnason, V., Gustafsson, S., Hansen, T., Harris, K.M., Harris, T.B., Hattersley, A.T., Hayward, C., He, L., Heid, I.M., Heikkilä, K., Helgeland, Ø., Hernesniemi, J., Hewitt, A.W., Hocking, L.J., Hollensted, M., Holmen, O.L., Hovingh, G.K., Howson, J.M., Hoyng, C.B., Huang, P.L., Hveem, K., Ikram, M.A., Ingelsson, E., Jackson, A.U., Jansson, J.-H., Jarvik, G.P., Jensen, G.B., Jhun, M.A., Jia, Y., Jiang, X., Johansson, S., Jørgensen, M.E., Jørgensen, T., Jousilahti, P., Jukema, J.W., Kahali, B., Kahn, R.S., Kähönen, M., Kamstrup, P.R., Kanoni, S., Kaprio, J., Karaleftheri, M., Kardia, S.L., Karpe, F., Kee, F., Keeman, R., Kiemeny, L.A., Kitajima, H., Kluivers, K.B., Kocher, T., Komulainen, P., Kontto, J., Kooner, J.S., Kooperberg, C., Kovacs, P., Kriebel, J., Kuivaniemi, H., Küry, S., Kuusisto, J., La Bianca, M., Laakso, M., Lakka, T.A., Lange, E.M., Lange, L.A., Langefeld, C.D., Langenberg, C., Larson, E.B., Lee, I.-T., Lehtimäki, T., Lewis, C.E., Li, H., Li, J., Li-Gao, R., Lin, H., Lin, L.-A., Lin, X., Lind, L., Lindström, J., Linneberg, A., Liu, Yeheng, Liu, Yongmei, Lophatananon, A., Luan, J., Lubitz, S.A., Lyytikäinen, L.-P., Mackey, D.A., Madden, P.A., Manning, A.K., Männistö, S., Marenne, G., Marten, J., Martin, N.G., Mazul, A.L., Meidtner, K., Metspalu, A., Mitchell, P., Mohlke, K.L., Mook-Kanamori, D.O., Morgan, A., Morris, A.D., Morris, A.P., Müller-Nurasyid, M., Munroe, P.B., Nalls, M.A., Nauck, M., Nelson, C.P., Neville, M., Nielsen, S.F., Nikus, K., Njølstad, P.R., Nordestgaard, B.G., Ntalla, I., O’Connell, J.R., Oksa, H., Loohuis, L.M.O., Ophoff, R.A., Owen, K.R., Packard, C.J., Padmanabhan, S., Palmer, C.N., Pasterkamp, G., Patel, A.P., Pattie, A., Pedersen, O., Peissig, P.L., Peloso, G.M., Pennell, C.E., Perola, M., Perry, J.A., Perry, J.R.B., Person, T.N., Pirie, A., Polasek, O., Posthuma, D., Raitakari, O.T., Rasheed, A., Rauramaa, R., Reilly, D.F., Reiner, A.P., Renström, F., Ridker, P.M., Rioux, J.D., Robertson, N., Robino, A., Rolandsson, O., Rudan, I., Ruth, K.S., Saleheen, D., Salomaa, V., Samani, N.J., Sandow, K., Sapkota, Y., Sattar, N., Schmidt, M.K., Schreiner, P.J., Schulze, M.B., Scott, R.A., Segura-Lepe, M.P., Shah, S., Sim, X., Sivapalaratnam, S., Small, K.S., Smith, A.V., Smith, J.A., Southam, L., Spector, T.D., Speliotes, E.K., Starr, J.M., Steinthorsdottir, V., Stringham, H.M., Stumvoll, M., Surendran, P., Hart, L.M. ‘t, Tansey, K.E., Tardif, J.-C., Taylor, K.D., Teumer, A., Thompson, D.J., Thorsteinsdottir, U., Thuesen, B.H., Tönjes, A., Tromp, G., Trompet, S., Tsfantakis, E., Tuomilehto, J., Tybjaerg-Hansen, A., Tyrer, J.P., Uher, R., Uitterlinden, A.G., Ulivi, S., van der Laan, S.W., Van Der Leij, A.R., van Duijn, C.M., van Schoor, N.M., van Setten, J., Varbo, A., Varga, T.V., Varma, R., Edwards, D.R.V., Vermeulen, S.H., Vestergaard, H., Vitart, V., Vogt, T.F., Vozzi, D., Walker, M., Wang, F., Wang, C.A., Wang, S., Wang, Y., Wareham, N.J., Warren, H.R., Wessel, J., Willems, S.M., Wilson, J.G., Witte, D.R., Woods, M.O., Wu, Y., Yaghootkar, H.,

- Yao, J., Yao, P., Yerges-Armstrong, L.M., Young, R., Zeggini, E., Zhan, X., Zhang, W., Zhao, J.H., Zhao, W., Zhao, W., Zheng, H., Zhou, W., Rotter, J.I., Boehnke, M., Kathiresan, S., McCarthy, M.I., Willer, C.J., Stefansson, K., Borecki, I.B., Liu, D.J., North, K.E., Heard-Costa, N.L., Pers, T.H., Lindgren, C.M., Oxvig, C., Kutalik, Z., Rivadeneira, F., Loos, R.J., Frayling, T.M., Hirschhorn, J.N., Deloukas, P., Lettre, G., 2017. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature* 542, 186–190. <https://doi.org/10.1038/nature21039>
- Moran, C.N., Pitsiladis, Y.P., 2017. Tour de France Champions born or made: where do we take the genetics of performance? *J. Sports Sci.* 35, 1411–1419. <https://doi.org/10.1080/02640414.2016.1215494>
- Nakamura, T., Watanabe, A., Fujino, T., Hosono, T., Michikawa, M., 2009. Apolipoprotein E4 (1-272) fragment is associated with mitochondrial proteins and affects mitochondrial function in neuronal cells. *Mol. Neurodegener.* 4, 35. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-4-35>
- Niemi, M.E.K., Martin, H.C., Rice, D.L., Gallone, G., Gordon, S., Kelemen, M., McAloney, K., McRae, J., Radford, E.J., Yu, S., Gecz, J., Martin, N.G., Wright, C.F., Fitzpatrick, D.R., Firth, H.V., Hurles, M.E., Barrett, J.C., 2018. Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature* 562, 268–271. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0566-4>
- Paloneva, J., Manninen, T., Christman, G., Hovanes, K., Mandelin, J., Adolfsson, R., Bianchin, M., Bird, T., Miranda, R., Salmaggi, A., Tranebjærg, L., Konttinen, Y., Peltonen, L., 2002. Mutations in Two Genes Encoding Different Subunits of a Receptor Signaling Complex Result in an Identical Disease Phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 656–662. <https://doi.org/10.1086/342259>
- Robinson, J.F., Katsanis, N., 2010. Oligogenic Disease, in: Speicher, M.R., Motulsky, A.G., Antonarakis, S.E. (Eds.), *Vogel and Motulsky's Human Genetics*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 243–262. https://doi.org/10.1007/978-3-540-37654-5_8
- Roses, A.D., Lutz, M.W., Amrine-Madsen, H., Saunders, A.M., Crenshaw, D.G., Sundseth, S.S., Huentelman, M.J., Welsh-Bohmer, K.A., Reiman, E.M., 2010. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.* 10, 375–384. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.69>
- Saint-aubert, L., Payoux, P., Hannequin, D., Barbeau, E.J., Campion, D., Delisle, M., Tafani, M., Viallard, G., Péran, P., Puel, M., Chollet, F., Demonet, J., Pariente, J., 2013. Mr, 18f-fdg, and 18f-av45 Pet Correlate With Ad *psen1* Original Phenotype. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 27, 91–94. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318251d87c>
- Santos, C.G.M., Pimentel-Coelho, P.M., Budowle, B., de Moura-Neto, R.S., Dornelas-Ribeiro, M., Pompeu, F. a. M.S., Silva, R., 2016. The heritable path of human physical performance: from single polymorphisms to the “next generation.” *Scand. J. Med. Sci. Sports* 26, 600–612. <https://doi.org/10.1111/sms.12503>
- Schork, N.J., Murray, S.S., Frazer, K.A., Topol, E.J., 2009. Common vs. rare allele hypotheses for complex diseases. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 19, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.04.010>
- Schork, N.J., Wessel, J., Malo, N., 2008. DNA sequence-based phenotypic association analysis. *Adv. Genet.* 60, 195–217. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(07\)00409-9](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(07)00409-9)
- Song, W., Hooli, B., Mullin, K., Jin, S.C., Cella, M., Ulland, T.K., Wang, Y., Tanzi, R.E., Colonna, M., n.d. Alzheimer's disease-associated TREM2 variants exhibit either decreased or increased ligand-dependent activation. *Alzheimers Dement.* <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.07.004>
- Stevens, J.C., Fisher, E.M.C., Mead, S., 2011. How does the genetic assassin select its neuronal target? *Mamm. Genome Off. J. Int. Mamm. Genome Soc.* 22, 139–147. <https://doi.org/10.1007/s00335-011-9319-5>
- Styczynska, M., Religa, D., Pfeffer, A., Luczywek, E., Wasiak, B., Styczynski, G., Peplonska, B., Gabryelewicz, T., Golebiowski, M., Kobrys, M., Barcikowska, M., 2003. Simultaneous analysis of five genetic risk factors in Polish patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 344, 99–102.

- Sutherland, G.T., Siebert, G.A., Kril, J.J., Mellick, G.D., 2011. Knowing me, knowing you: can a knowledge of risk factors for Alzheimer's disease prove useful in understanding the pathogenesis of Parkinson's disease? *J. Alzheimers Dis. JAD* 25, 395–415. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110026>
- The 1000 Genomes Project Consortium, 2015. A global reference for human genetic variation. *Nature* 526, 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Uttner, I., Kirchheiner, J., Tumani, H., Mottaghy, F.M., Lebedeva, E., Ozer, E., Ludolph, A.C., Huber, R., von Arnim, C. a. F., 2010. A novel presenilin1 mutation (Q223R) associated with early onset Alzheimer's disease, dysarthria and spastic paraparesis and decreased Abeta levels in CSF. *Eur. J. Neurol.* 17, 631–633. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02810.x>
- Verma, S.S., Ritchie, M.D., 2018. Another Round of “Clue” to Uncover the Mystery of Complex Traits. *Genes* 9. <https://doi.org/10.3390/genes9020061>
- Webb, T., Mead, S., Beck, J., Uphill, J., Pal, S., Hampson, S., Wadsworth, J.D.F., Mena, I.D., O'Malley, C., Wroe, S., Schapira, A., Brandner, S., Collinge, J., 2009. Seven-year discordance in age at onset in monozygotic twins with inherited prion disease (P102L). *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 35, 427–432. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2009.01012.x>
- Wellman, C.L., Camp, M., Jones, V.M., MacPherson, K.P., Ihne, J., Fitzgerald, P., Maroun, M., Drabant, E., Bogdan, R., Hariri, A.R., Holmes, A., 2013. Convergent effects of mouse Pet-1 deletion and human PET-1 variation on amygdala fear and threat processing. *Exp. Neurol.* 250, 260–269. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.09.025>
- Yu, L., Lutz, M.W., Wilson, R.S., Burns, D.K., Roses, A.D., Saunders, A.M., Gaiteri, C., De Jager, P.L., Barnes, L.L., Bennett, D.A., 2017. TOMM40'523 variant and cognitive decline in older persons with APOE ε3/ε3 genotype. *Neurology* 88, 661–668. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003614>
- Yuan, X., Yamada, K., Ishiyama-Shigemoto, S., Koyama, W., Nonaka, K., 2000. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 43, 373–376. <https://doi.org/10.1007/s001250050056>
- Zeitlow, K., Charlabou, L., Ng, I., Gagrani, S., Mihovilovic, M., Luo, S., Rock, D.L., Saunders, A., Roses, A.D., Gottschalk, W.K., 2017. The biological foundation of the genetic association of TOMM40 with late-onset Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1863, 2973–2986. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.031>
- Zekanowski, C., Golan, M.P., Krzyśko, K.A., Lipczyńska-Łojkowska, W., Filipek, S., Kowalska, A., Rossa, G., Peptońska, B., Styczyńska, M., Maruszak, A., Religa, D., Wender, M., Kulczycki, J., Barcikowska, M., Kuźnicki, J., 2006. Two novel presenilin 1 gene mutations connected with frontotemporal dementia-like clinical phenotype: genetic and bioinformatic assessment. *Exp. Neurol.* 200, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.01.022>
- Zekanowski, C., Styczyńska, M., Peptońska, B., Gabryelewicz, T., Religa, D., Ilkowski, J., Kijanowska-Haładyna, B., Kotapka-Minc, S., Mikkelsen, S., Pfeffer, A., Barczak, A., Łuczywek, E., Wasiak, B., Chodakowska-Zebrowska, M., Gustaw, K., Łączkowski, J., Sobów, T., Kuźnicki, J., Barcikowska, M., 2003. Mutations in presenilin 1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer's disease in Poland. *Exp. Neurol.* 184, 991–996. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00384-4](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00384-4)

Beta Peptońska