

# Nove farmakološke mogućnosti u liječenju Alzheimerove bolesti

---

Lasta, Sven

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:844110>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Sven Lasta**

**Nove farmakološke mogućnosti u liječenju  
Alzheimerove bolesti**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Boban, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu

AB – Alzheimerova bolest

ADI – engl. Alzheimer's Disease International, Međunarodna organizacija za Alzheimerovu bolest

AICD – engl. APP intracellular domain, unutarstanična domena amiloidnog prekursorskog proteina

ApoE – Apolipoprotein E

ApoE3 – Apolipoprotein E3

ApoE4 – Apolipoprotein E4

APP – Amiloidni prekursorski protein

ARIA-E – engl. amyloid-related imaging abnormalities-edema, slikovne promjene vezane uz amiloid (vazogeni edem)

ARIA-H – engl. amyloid-related imaging abnormalities-hemorrhage, slikovne promjene vezane uz amiloid (hemoragija)

A $\beta$  – beta amiloid

BACE1 – engl. beta-site amiloid precursor protein cleaving enzyme 1,  $\beta$ -mjesto APP cijepajući enzim 1

BPSD – engl. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, bihevioralni i psihološki simptomi demencije

CDC – engl. Center for Disease Control, Centar za kontrolu bolesti

CDR – engl. Clinical Dementia Rating Scale, klinička skala stupnjevanja demencije

CDT – engl. Clock Drawing Test, test crtanja sata

CTF $\alpha$  – karboksi-terminalni fragment alfa

CTF $\beta$  – karboksi-terminalni fragment beta

EMA – engl. European Medicines Agency, Europska agencija za lijekove

FDA – engl. Food and Drug Administration, Uprava za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država

FDG-PET – Pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukozom

GM-CSF – engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, stimulirajući čimbenik kolonija za granulocitno-makrofagne loze

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

MAD – engl. multiple ascending dose, višestruka rastuća doza

MCI – engl. Mild Cognitive Impairment, blago kognitivno oštećenje

MMSE – engl. Mini Mental State Exam, kratki test mentalnog stanja

MoCA – engl. Montreal Cognitive Assessment, Montrealska kognitivna procjena

MR – magnetska rezonanca

MT – mikrotubuli

NfL – engl. neurofilament light chain, laki lanac neurofilamenta

NFT – engl. neurofibrillary tangles, neurofibrilarni snopići

NMDA – N-metil-D-aspartat

PET mozga – pozitronska emisijska tomografija

PS – presenilin

PS1 – presenilin 1

PS2 – presenilin 2

PTM – posttranslacijska modifikacija

SAD – engl. single ascending dose, pojedinačna rastuća doza

SAPP $\alpha$  – engl. soluble APP alpha, topljivi APP alfa

SAPP $\beta$  – engl. soluble APP betha, topljivi APP beta

SCI – engl. Subjective Cognitive Impairment, subjektivni kognitivni poremećaj

SP – engl. senile plaques, senilni plakovi

SŽŠ – središnji živčani sustav

WHIMS – engl. The Woman's Health Initiative Memory Study, Studija pamćenja Inicijative za zdravlje žena

# SADRŽAJ:

|   |           |
|---|-----------|
| <b>SAŽETAK</b> .....  |           |
| <b>SUMMARY</b> .....  |           |
| <b>1. UVOD</b> .....  | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Etiologija i patogeneza Alzheimerove bolesti</b> .....      | <b>1</b>  |
| <b>1.2. Simptomi Alzheimerove bolesti</b> .....                     | <b>3</b>  |
| <b>1.3. Blago kognitivno oštećenje</b> .....                        | <b>4</b>  |
| <b>1.4. Dijagnostika Alzheimerove bolesti</b> .....                 | <b>6</b>  |
| <b>2. LIJEČENJE ALZHEIMEROVE BOLESTI</b> .....                      | <b>9</b>  |
| <b>3. LIJEKOVI KOJI SU TRENUTNO U PRIMJENI</b> .....                | <b>10</b> |
| <b>3.1. Donepezil</b> .....   | <b>10</b> |
| <b>3.2. Rivastigmin</b> .....                                       | <b>11</b> |
| <b>3.3. Memantin</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>3.4. Galantamin</b> .....  | <b>13</b> |
| <b>3.5. Trenutne terapijske smjernice</b> .....                     | <b>13</b> |
| <b>3.6. Ograničenja trenutne terapije</b> .....                     | <b>14</b> |
| <b>4. NOVI LIJEKOVI KOJI SU U FAZI KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA</b> ..... | <b>16</b> |
| <b>4.1. Antiamiloidna terapija</b> .....                            | <b>17</b> |
| <b>4.2. Antiamiloidna imunoterapija</b> .....                       | <b>20</b> |
| <b>4.3. Antitau imunoterapija</b> .....                             | <b>26</b> |
| <b>5. OSTALI LIJEKOVI KOJI SU POKAZALI DJELOVANJE</b> .....         | <b>27</b> |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>7. ZAHVALE</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>8. REFERENCE</b> .....   | <b>33</b> |
| <b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....   | <b>40</b> |

# SAŽETAK

Nove farmakološke mogućnosti u liječenju Alzheimerove bolesti

Sven Lasta

Alzheimerova bolest (AB) progresivna je degenerativna bolest središnjeg živčanog sustava te je najčešća neurodegenerativna bolest i najčešći uzrok demencija u osoba starijih od 65 godina. S obzirom na to da se AB javlja u starijoj životnoj dobi predstavlja sve veći javnozdravstveni problem na globalnoj razini zbog produljenja životnog vijeka i porasta udjela starije populacije. Složena i nepoznata etiopatogeneza bolesti usporavala je pronalazak uspješne terapije. Prvi lijekovi na tržištu se pojavljuju krajem devedesetih godina prošlog stoljeća. Njihovo djelovanje temeljilo se na otkriću da kod AB dolazi do propadanja kolinergičkih neurona i manjka acetilkolina u bazalnim jezgrama mozga. Lijekovi koji povećavaju koncentraciju acetilkolina inhibirajući enzim acetil-kolinesterazu su: donepezil, rivastigmin i galantamin. Na tržištu je dostupan i memantin koji je antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) -receptora. Ovi lijekovi nisu pokazali adekvatnu uspješnost u liječenju te se AB godinama liječila simptomatski, a incidencija je kroz to vrijeme porasla. Nove spoznaje i razumijevanje u području patogeneze i dijagnostike neurodegenerativnih bolesti otvorile su tijekom zadnjih nekoliko godina potpuno nove smjerove u razvoju lijekova. Histološki nalaz kod AB karakteriziran je prisutnošću ekstracelularnih amiloidnih (senilnih) plakova (građenih od  $\beta$ -amiloida) te unutarstaničnih neurofibrilarnih snopića (nakupina fosforiliranog tau-proteina). Nova terapijska istraživanja usmjerena su na metabolizam nakupljanja ovih proteina specifičnih za AB. Najveći uspjeh ostvaren je s lijekovima koji djelovanje temelje na uklanjanju  $\beta$ -amiloidnih plakova. Veliki iskorak napravljen je s lecanemabom, monoklinalnim protutijelom specifičnim za amiloidne plakove koji je početkom 2023. godine odobren od Food and Drug Administration (FDA). Lijekovi usmjereni na smanjenje nakupljana tau-proteina nalaze se u ranim fazama kliničkih istraživanja. Osim navedenih lijekova, dio istraživanja usmjeren je na mogućnosti lijekova koje se primjenjuju kod drugih kliničkih stanja te njihova prvotna namjena nije bila usmjerena za liječenje AB.

**Ključne riječi:** Alzheimerova bolest, biomarkeri, amiloid, antiamiloidna imunoterapija, antitau terapija



# SUMMARY

New pharmacological possibilities in Alzheimer's disease

Sven Lasta

Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative disease of the central nervous system and is the most common neurodegenerative disease and the most common cause of dementia in people over 65 years of age. Given that AD occurs in older age, it represents an increasing public health problem at the global level due to the increase in life expectancy and the increase in the proportion of the elderly population. The complex and unknown etiopathogenesis of the disease slowed down the finding of a successful therapy. The first drugs appeared on the market at the end of the nineties of the last century. Their action was based on the discovery that in AD there is a deterioration of cholinergic neurons and a lack of acetylcholine in basal nucleus of the brain. Drugs that increase concentrations of acetylcholine by inhibiting acetylcholinesterase enzyme are: donepezil, rivastigmine and galantamine. Memantine, which is an N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor antagonist, is also available on the market. AD was treated symptomatically for years, although these drugs did not show adequate success in treatment. New knowledge and understanding in the field of pathogenesis and diagnostics of neurodegenerative diseases have opened during the last few years completely new directions in the development of new drugs. Histological findings in AD are characterized by the presence of extracellular amyloid (senile) plaques (accumulations of  $\beta$ -amiloid) and intracellular neurofibrillary tangles (accumulations of phosphorylated tau protein). New therapeutic research is focused on the metabolism of the accumulation of these AD-specific proteins. The greatest success was achieved with drugs whose action is based on the removal of  $\beta$ -amyloid plaques. A major breakthrough was made with lecanemab, a monoclonal antibody specific for amyloid plaques that was approved by Food and Drug Administration (FDA) at the beginning of 2023. Drugs aimed at reducing accumulation of tau-protein are in the early stages of clinical studies. In addition to the mentioned drugs, part of the research is focused on the clinical relevance of pharmacological substances that are used in treating other clinical conditions, so their original purpose was not aimed for treatment of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, biomarkers, amyloid, anti-amyloid immunotherapy, anti-tau therapy

# 1. UVOD

Tema ovog diplomskog rada su novi farmakološki pristupi u liječenju Alzheimerove bolesti (AB). Za razumijevanje terapije određene bolesti potrebno je prvo upoznati etiologiju i patogenezu te bolesti te rizične čimbenike. AB je neurodegenerativna progresivna bolest središnjeg živčanog sustava te je najčešći uzrok demencije u osoba starijih od 65 godina (1). Demografska kretanja u svijetu zadnjih su desetljeća obilježena porastom starijeg stanovništva prvenstveno u razvijenim zemljama. Prema procjenama CDC-a (engl. Center for Disease Control, Centar za kontrolu bolesti) s početka ovog stoljeća (2) broj ljudi starijih od 65 godina povećat će se s 420 milijuna na približno jednu milijardu u razdoblju od 2000. do 2030. godine. Zbog povezanosti AB i starenja bi prema Robinsonu i suradnicima (3) AB mogla postati nerješiv problem na globalnoj razini jer populacija starijeg stanovništva raste. Prema podacima međunarodne organizacije za AB (engl. Alzheimer's Disease International, ADI) (4) u svijetu je u 2020. godini bilo 50 milijuna oboljelih od AB, a procjene govore da će se broj udvostručiti svakih 20 godina te su predviđanja za 2030. godinu da će brojka iznositi 82 milijuna oboljelih, a za 2050. godinu čak 150 milijuna oboljelih. Međutim, osim starije životne dobi važno je spomenuti i mnoge druge rizične čimbenike. Brojni izvori (1,5) dijele čimbenike rizika za razvoj AB na one na koje ne možemo utjecati (starost i genetika) i na one koje možemo djelovati svojim utjecajem (razina obrazovanja, socijalna interakcija, kronične sistemske bolesti, ovisnosti i učestale traume glave). Čak trećina svih slučajeva AB povezana je s reverzibilnim faktorima (5,6). Međutim, razumijevanje složenih etioloških i patogenetskih mehanizama koji dovode do AB-a još uvijek je nepotpuno. Glavna hipoteza je da je razvoj bolesti povezan sa složenom interakcijom genetske predispozicije i okolišnih čimbenika rizika. Detaljna i višegodišnja istraživanja usmjerena su na razumijevanje molekularnih, genetskih i patohistoloških obilježja bolesti kako bi se razvoj terapije usmjerio na određene molekule specifične za AB.

## *1.1. Etiologija i patogeneza Alzheimerove bolesti*

Patohistološke promjene karakteristične za AB su prisutnost izvanstaničnih amiloidnih (senilnih) plakova (SP) (nakupina  $\beta$ -amiloida) te unutarstaničnih neurofibrilarnih snopića (NFT, engl. neurofibrillary tangles) građenih od hiperfosforiliranog tau-proteina (7).

Suvremena istraživanja novih lijekova i dijagnostičkih metoda u AB usmjerena su na dva proteina (tau protein i  $\beta$ -amiloid).

$\beta$ -amiloid je peptid nastao iz većeg prekursorskog proteina tzv. amiloid prekursorskog proteina (APP). Komponenta je SP u mozgu i krvnim žilama kod bolesnika s AB i Downovim sindromom (8). Iako sama funkcija APP nije razjašnjena, opsežna u istraživanja unaprijedila naše znanje o tome kako se A $\beta$  peptid proizvodi te kako se kasnije transportira i razgrađuje (7). Prema dosadašnjim istraživanjima i spoznajama (9-11) postoje dva metabolička puta razgradnje transmembranskog APP-a. Normalni (neamiloidogeni) mehanizam uključuje u početku enzim  $\alpha$ -sekretazu koja cijepa APP te naposljetku nastaje  $\beta$ -amiloid koji sadrži do 40 aminokiselina. Kod AB (amiloidogeni put) dolazi do abnormalnog razgrađivanja molekule APP-a pomoću enzima  $\beta$ -sekretaze, a u sljedećem koraku djelovanjem enzima  $\gamma$ -sekretaze nastaje abnormalni  $\beta$ -amiloid koji se nakuplja u izvanstaničnom prostoru u obliku SP. U metaboličkom putu također sudjeluju presenilin 1 i 2, a mutacije čijih su gena važne za genetske (obiteljske) forme AB.

Još jedna važna molekula u patogenezi AB-a je tau-protein koji se nakuplja intracelularno. Protein tau povezan je s mikrotubulima (MT) i pridonosi stabilnosti aksonskih MT u mozgu i u ovoj ulozi uključen je u regulaciju izrastanja aksona i u regulaciju aksonalnog transporta. Vezanje tau proteina na MT regulirano je posttranslacijskim modifikacijama (PTM), uglavnom fosforilacijom (12). Kod oboljelih od AB, nakupljanje hiperfosforiliranih tau-proteina korelira s padom kognitivnih funkcija, a time i progresijom bolesti (13). Za fiziološko funkcioniranje potrebna je ravnoteža između fosforiliranog i nefosforiliranog oblika tau proteina te je kod AB ravnoteža narušena u korist hiperfosforiliranog oblika tau proteina. Mnogi trenutni terapijski pristupi ciljaju specifičnu tau fosforilaciju modulacijom aktivnosti tau kinaze ili ciljanom imunoterapijom (14). Drugi pristupi imaju za cilj aktivaciju tau fosfataza (pod pretpostavkom da je visoka fosforilacija odgovorna za toksičnost) kako bi se smanjila ukupna fosforilacija ili pojačala razgradnja tau proteina (13).

Osim nakupljanja proteina unutar i izvan neurona, AB karakterizira i propadanje kolinergičkih neurona u bazalnim jezgrama mozga. Kolinergičke neuronske projekcije iz bazalnog prednjeg mozga imaju jedinstvenu ulogu u velikom broju fizioloških funkcija i imaju sveukupno modulatorno djelovanje na kortikalne funkcije. Neuron koji tvore *nucleus basalis Meynerti* prolaze kroz opsežnu degeneraciju u AB (15), a ova spoznaja omogućila je razvoj prvih lijekova za AB kojima je cilj povećati kolinergičku aktivnost u mozgu.

Važno je spomenuti i genetsku podlogu AB-a jer neki proteinski produkti gena koji predisponiraju razvoj AB-a mogu biti cilj novih terapijskih mogućnosti. Utvrđene su mutacije triju gena koje dovode do nasljednog (obiteljskog) oblika AB-a, a to su mutacije gena za *APP* te za *presenilin 1 i 2* (PS1 i PS2). PS1 je katalitička podjedinica  $\gamma$ -sekretaze, enzimskog kompleksa odgovornog za cijepanje višestrukih supstrata (16), uključujući amiloidni prekursorski protein (APP), a sekvencijalno cijepanje APP pomoću  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekretaze dovodi do proizvodnje A $\beta$ 42, za koju se smatra da ima uzročnu ulogu u patogenezi AB. PS2 je također transmembranski protein. Oba presenilina predstavljaju katalitičku jezgru kompleksa  $\gamma$ -sekretaze, enzima koji je u konačnici odgovoran za stvaranje A $\beta$ 42 peptida. Osim toga, obje mutacije *presenilin* gena su povezane s obiteljskim (nasljednim) oblicima Alzheimerove bolesti koja se prenosi autosomno dominantno (17). Do sada je opisano oko 300 mutacija u *PS1* i 58 mutacija u *PS2* genima (18). Iako je poznato da je mutacija/duplikacija u *APP* genu treći gen koji uzrokuje obiteljsku (nasljednu) AB, nađeno je da mutacija gena za *APP* u blizini mjesta cijepanja  $\beta$ -sekretaze (A673T) koja dovodi do smanjene proizvodnje A $\beta$  djeluje protektivno u osoba koje su nositelji te mutacije smanjujući rizik od razvoja AB (19). Navedeno bi moglo upućivati da bi redukcija djelovanja  $\beta$ -sekretaze mogla biti protektivna za razvoj AB što je bio jedan od smjerova istraživanja lijekova za AB.

Za patogenezu i etiologiju AB-a važno je spomenuti genetski čimbenik rizika ApoE<sub>4</sub>. Heterozigotnost, a osobito homozigotnost za *APOE4* gen se smatra jednim od najjačih genetskih čimbenika rizika za razvoj AB. Prisutnost *APOE4* povećava rizik za razvoja AB-a 4 puta (kod heterozigota) do 14 puta (kod homozigota) u usporedbi s *APOE3* homozigotima (20).

## ***1.2. Simptomi Alzheimerove bolesti***

AB je neurodegenerativna bolest koju u početku prvenstveno obilježava oštećenje recentne, epizodičke memorije. Bolest je progresivnog karaktera te je s vremenom zahvaćeno sve više kognitivnih funkcija; javljaju se i dezorijentacija u vremenu, a kasnije i u prostoru, poremećaji govora i alkalkulija, problemi s percepcijom, vidno-konstruktivnim funkcijama i dr. Navedene promjene polagano narušavaju kod bolesnika obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Također se razvijaju i psihološki/psihijatrijski i bihevioralni simptomi (BPSD, engl. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) koji mogu uključivati depresiju, apatiju, anhedoniju i

insomniju. U uznapredovalom stadiju bolesti mogu se pojaviti vizualne i auditorne halucinacije, deluzije, paranoje i dr. (1).

Prema Clinical Dementia Rating Scale (CDR, klinička skala stupnjevanja demencije) (21) AB dijelimo u tri kategorije, a to su: blagi, umjereni i teški oblik AB. Prema izvorima (1, 22) blagi oblik obilježen je zaboravljanjem novo naučenih informacija, posebno nedavnih događaja, mjesta i imena. Većina ljudi u blagom stadiju AB nema problema s prepoznavanjem poznatih lica i obično mogu putovati na poznata mjesta. Umjereni AB obično je najduža faza i može trajati mnogo godina, a ljudima u umjerenom stadiju AB često je potrebna značajnija pomoć druge osobe. Neki od najčešćih simptoma u ovoj fazi su progresija gubitka pamćenja, izrazita vremenska i prostorna dezorijentacija, početni problemi s govorom, otežano prepoznavanje članova obitelji i održavanje osobne higijene. Teški oblik obilježen je potpunim gubitkom pamćenja te oboljeli nisu svjesni svoje okoline i gube sposobnost komunikacije te su vrlo osjetljivi na infekcije. Razvoj kliničkih simptoma u AB dugotrajan je proces, a sama etiopatogenetska kaskada započinje godinama i desetljećima prije jasno vidljivih kliničkih simptoma. Zbog toga se u današnjoj medicini naglašava pojam blagog kognitivnog oštećenja, a koji će zbog svoje važnosti u dijagnostici i terapiji biti prikazan posebno u sljedećem odlomku.

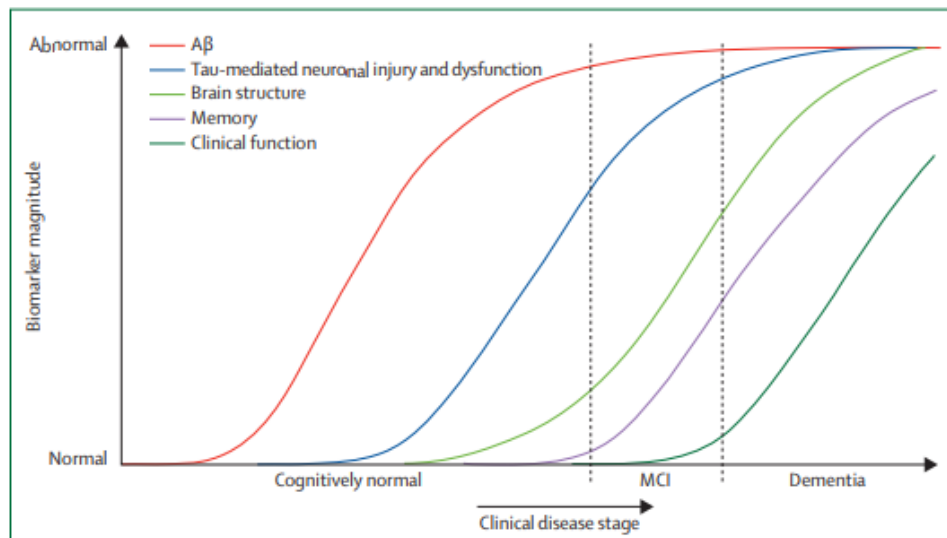
### ***1.3. Blago kognitivno oštećenje***

Pojam blagog kognitivnog oštećenja ili blagog kognitivnog poremećaja (MCI, engl. Mild Cognitive Impairment) predstavlja kliničko stanje u kojem osoba ima subjektivne i objektivne kognitivne poteškoće, no njegovo svakodnevno funkcioniranje nije narušeno. MCI je međufaza između normalnog kognitivnog funkcioniranja (iako se sada sve više govori o subjektivnom kognitivnom oštećenju (SCI) koji prethodi MCI) i demencije (23). Velike razlike u prevalenciji posljedica su različitih kriterija koji se postavljaju za dijagnozu ovog poremećaja, a prevalencija se kreće od 6,7% do čak 25,2% u osoba starijih od 60 godina. MCI se klasificira prema zahvaćenoj kognitivnoj domeni kao amnestički ili neamnestički zavisno ima li osoba probleme s memorijom ili ne te na MCI koji zahvaća jednu kognitivnu domenu ili više njih. U početku je MCI s izoliranim smetnjama memorije bio najinteresantniji entitet ove skupine jer je predstavljao moguću preteču AB-u, no sada je poznato da i ostale tri skupine nisu rijetke i mogu biti preteča razvoja i drugih demencija (23). Godišnja stopa konverzije MCI prema demenciji varira između 8% i 15% godišnje što ukazuje na važnost prepoznavanja ovog entiteta

radi eventualno ranog početka liječenja (24). Identificiranje razvoja kognitivnog oštećenja u ranoj fazi postalo je sve važniji izazov liječnicima. Prije nekoliko desetljeća bilo je zadovoljavajuće razlikovati demenciju od tipičnog kognitivnog starenja, ali posljednjih je godina želja kliničara da se donese preciznija i rana dijagnoza bolesti. MCI u podlozi može imati različitu patologiju i potrebno je već u toj fazi prepoznati tko će razviti AB.

Uzimajući u obzir vrijeme koje protekne između faze MCI i razvoja demencije, osobito uslijed AB, jasno je zašto se trenutno stavlja naglasak na postavljanje dijagnoze u MCI fazi. Učinkoviti antidementivi bi u ovoj fazi mogli dovesti do usporavanja progresije bolesti, a time i odgode i sprečavanja bolesti kod mnogih oboljelih.

Prema Petersenu (25) i kontinuumu AB postoje tri faze razvoja AB (Slika 1). Pretklinička AB u kojoj je osoba kognitivno zdrava, ali ima pozitivne biomarkere za AB. U drugoj fazi osobe ispunjavaju kriterije za MCI kao posljedica AB-a, također uz pozitivne biomarkere. Treću fazu čini razvijena demencija uz Alzheimerovu patologiju.



Slika 1. Model dinamike biomarkera u patogenezi kaskade Alzheimerove bolesti (26)

Danas je poznato da razvoj AB počinje godinama pa čak i desetljećima prije pojave kliničkih simptoma te bi upotreba biomarkera omogućila vrlo ranu dijagnostiku, a rana dijagnostika bi otvorila vrata uspješnijim rezultatima farmakoterapije jer su istraživanja pokazala da ishod terapije ovisi o razdoblju u kojem se određeni antidementiv počeo primjenjivati (26). Nažalost, i danas se dijagnoza često postavlja u uznapredovaloj fazi bolesti kada su nastupile

ireverzibilne promjene moždanih struktura te primjena lijekova u tom trenutku postiže zanemariv učinak. Potrebno je naglasiti da je danas MCI postao važno kliničko stanje te se provode brojna istraživanja primjene raznih lijekova, a najviše antidementiva u ovoj skupini oboljelih kako bi se usporila progresija demencije.

#### ***1.4. Dijagnostika Alzheimerove bolesti***

Dijagnoza AB postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda i neurokognitivnog pregleda te upotrebom biomarkera. Nove i revidirane smjernice za postavljanje dijagnoze objavljene su 2011. godine. Prema smjernicama (27) klinička obrada uključuje detaljnu anamnezu, neurološki pregled te neurokognitivni pregled. Inicijalni neurokognitivni pregled provodi se pomoću nekoliko različitih probirnih testova poput kratkog testa mentalnog stanja (MMSE, engl. Mini Mental State Exam), testa crtanja sata (CDT, engl. Clock Drawing Test) ili testa Montrealske kognitivne procjene (MoCA, engl. Montreal Cognitive Assessment). Veliku važnost imaju dijagnostički biomarkeri koji uključuju strukturne (MRI/CT mozga), funkcijske (FDG-PET, PET mozga uz fluorodeoksiglukoza) i molekularne neuroslikovne metode (PET mozga uz *in vivo* vizualizaciju nakupljanja A $\beta$  ili tau proteina), ali i analizu likvora (1). Strukturnim neuroslikovnim metodama poput CT/MR mozga možemo pratiti progresiju kortikalne atrofije te povećanje moždanih komora. Na FDG-PET-u mozga uočava se hipometabolizam obostrano u temporalnim i parijetalnim regijama mozga u oboljelog s AB. Molekularne neuroslikovne metode temelje se na *in vivo* prikazu nakupljanja  $\beta$ -amiloida i tau proteina u oboljele osobe (1). Tri glavna i najkvalitetnija slikovna biomarkera i testa za AB su prisutnost medijalne atrofije temporalnog režnja na MRI, hipometabolizam u posteriornim cingularnim i temporoparijetalnim regijama na FDG-PET-u mozga te kortikalno taloženje beta-amiloida vidljivo na amiloidnom PET-u mozga (28). Dugo je postojala nesigurnost oko najboljeg redoslijeda izvođenja ovih slikovnih dijagnostičkih markera. Nedavno je interdisciplinarna skupina stručnjaka zaključila da, iako se MRI uvijek preporučuje kao neophodan prvi korak nakon kliničke evaluacije, odluka o potrebi i izboru sljedećeg testa biomarkera ovisi o specifičnom kliničkom profilu i individualnom stanju pacijenta (29). Prema podacima iz rada Rhodius-Meestera i suradnika (29) amiloid-PET se pokazao kao najkorisniji za isključivanje/potvrđivanje AB, dok se FDG-PET pokazao kvalitetnim za diferencijalnu dijagnozu neurodegenerativnih bolesti, predviđanje kratkoročnog kliničkog ishoda i određivanje stupnja proširenosti te lokalizacije neurodegenerativnih procesa. U dijagnostici i

praćenju bolesti izuzetno su važni biomarkeri iz likvora. U likvoru je moguće pratiti koncentracije ukupnog i fosforiliranog tau proteina (koji su povišeni u oboljelih od AB) te A $\beta$ -42 (koji je snižen u oboljelih od AB). U zadnje vrijeme kao dosta kvalitetan biomarker ističe se i neurogranin s obzirom na visoku specifičnost za AB te mogućnost praćenja većim u ranim fazama razvoja bolesti (28). Osim u likvoru neki biomarkeri iz krvne plazme su dovoljno osjetljivi da mogu detektirati AB. Najvažniji je laki lanac neurofilamenta (engl. neurofilament light chain, NfL) čije razine u plazmi koreliraju s koncentracijom u likvoru (28). Kroz istraživanja je otkriveno i da omjer koncentracija A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 u likvoru ima veću učinkovitost za identifikaciju AB nego A $\beta$ 42 kao pojedinačni biomarker (30). Kod pacijenata s AB vrijednost biomarkera p-tau i t-tau iz likvora su povišene u usporedbi sa zdravim kontrolama. U kliničkoj medicini biomarkeri iz tjelesnih tekućina imaju glavnu ulogu na donošenje medicinskih odluka. Za mnoga patološka stanja SŽŠ-a, a uključujući i AB, koriste se biomarkeri iz likvora koji u usporedbi s krvlju ima prednost jer je blizu moždanog parenhima, a proteini odgovorni za patofiziologiju AB-a izlučuju se iz izvanstaničnog prostora mozga u likvor te su dostupni za prikupljanje i analizu uz pomoć lumbalne punkcije. Međutim, za probir u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ili za longitudinalne evaluacije s ponovljenim uzorkovanjem, poželjniji i praktičniji su krvni biomarkeri jer je krv dostupnija od likvora (30).

Detaljno poznavanje dijagnostičkih metoda koje koristimo u otkrivanju demencija važno je jer se neke od tih metoda koriste i u kliničkim istraživanjima kojima se prati uspješnost novih lijekova.

Jack i suradnici su biomarkere za AB grupirali prema ATN okviru (31). ATN okvir je akronim u kojem A predstavlja amiloid, T predstavlja fosforilirani tau protein, a N predstavlja razinu neurodegeneracije mjerenu ukupnom razinom tau proteina. Posebna važnost ATN okvira je da jasno postavlja put prema dijagnozi AB prije razvoja stadija demencije povezane s AB-om i olakšava individualizirano profiliranje rizika za oboljele s MCI (32). Upotreba markera nam omogućava određivanje AB patologije vrlo rano, već u fazi MCI, ali čak i kod potpuno zdravih osoba koje će tijekom vremena razviti Alzheimerovu demenciju. Prednosti vrlo rane (asimptomatske) dijagnoze treba se iskoristiti kod terapijskog pristupa jer kako će kasnije u radu i biti spomenuto, uspješnost terapije znatno opada s progresijom bolesti jer je mozak u uznapredovaloj fazi bolesti već strukturno ireverzibilno promijenjen te lijekovi ne mogu djelovati na ishod bolesti. Danas se smatra da su dijagnostika i terapija neurodegenerativnih bolesti u neraskidivoj vezi jer kvalitetna i rana dijagnostika povećava uspješnost terapije, a



poznavanje dinamike dijagnostičkih biomarkera omogućuje nam praćenje progresije bolesti i uspješnost terapije.

Prema analizi Jacka i suradnika (26) predložen je hipotetski model dinamike biomarkera AB tijekom razvoja (kontinuum) AB, od asimptomatske faze do razvoja demencije (Slika 1).

U njemu se dinamika biomarkera može pojednostavljeno prikazati sigmoidnom krivuljom. Različiti markeri imaju različitu osjetljivost i mogu biti detektirani u različitim fazama kontinuum AB (26). Markeri amiloidogeneze prvi postaju evidentni, tj. patološki promijenjeni, već u asimptomatskih osoba, npr. A $\beta$ 42 u likvoru može biti patološki promijenjen 5-10 godina, ponekad čak i više godina prije početka prvih kliničkih znakova bolesti. Nakon biomarkera amiloidogeneze, t-tau i p-tau u likvoru mogu biti patološki promijenjeni, a osobito je to vidljivo kako se vrijeme do kliničkih znakova demencije smanjivalo. Iz navedenog prikaza vidljivo je da je u trenutku pojavljivanja jasnih kliničkih simptoma demencije i pada kognitivnih funkcija već došlo do izrazito velikog nakupljanja amiloida i tau proteina te su posljedično već nastupila ireverzibilna oštećenja neuronskih struktura u mozgu.

## **2. LIJEČENJE ALZHEIMEROVE BOLESTI**

U ovom diplomskom radu spomenut ću lijekove koji se koriste dugi niz godina, njihove prednosti i nedostatke te osnove njihove farmakodinamike. Glavni dio rada bit će temeljen na novim etiopatogenetskim i farmakološkim spoznajama koje su u zadnjih nekoliko godina omogućile razvoj novih lijekova koji se trenutno nalaze u kliničkim fazama istraživanja. Na kraju ću spomenuti i neke od lijekova koji se primarno koriste za druga patološka stanja, ali je u novije vrijeme otkriveno i njihovo potencijalno djelovanje na usporavanje progresije AB-a. Temu liječenja AB započet ću s kratkom analizom dosadašnje terapije (33). Kroz analizu lijekova potrebno je upoznati najčešće nuspojave, ali i razumjeti na koji se način mjeri uspješnost pojedinog lijeka. Za praćenje učinkovitosti terapije AB-a koristi se nekoliko metoda, a u radovima i istraživanjima koje sam analizirao za potrebe ovog diplomskog najčešće se učinkovitost pojedinog lijeka mjeri rezultatima na kognitivnim testovima.

U nastavku će biti detaljnije prikazan svaki od trenutno dostupnih lijekova za AB. Naglasak će biti na mehanizmu djelovanja, nuspojavama te glavnim čimbenicima koji ograničavaju uspješnost trenutno dostupnih lijekova.

### **3. LIJEKOVI KOJI SU TRENUTNO U PRIMJENI**

Danas se u terapiji AB koristi nekoliko lijekova od kojih su tri registrirana u Republici Hrvatskoj, a to su rivastigmin, donepezil te memantin (33). U nekim zemljama Europske unije te u SAD-u odobren je i galantamin. Dugi niz godina ove četiri terapijske mogućnosti bile su temelj liječenja i ublažavanja simptoma kod oboljelih s AB-om. 2014. godine odobrena je i peta opcija liječenja koja se sastoji od kombinacije fiksni doza donepezila i memantina za liječenje bolesnika s umjerenim do teškim oblikom AB, a koji su bili na stabilnoj terapiji donepezilom (34). Princip djelovanja rivastigmina i donepezila te galantamina zasniva se na inhibiciji enzima kolinesteraze. Naime, uočeno je da kod ove bolesti u početnim fazama dolazi do postupnog propadanja kolinergičkih neurona u nucleus basalis Meynart te je ideja prvih lijekova, a koji su kasnije ostali standard u liječenju gotovo 20 godina, bila da se inhibicijom enzima kolinesteraze poveća količina neurotransmitera acetilkolina u mozgu oboljele osobe i time ublaže simptomi bolesti. Memantin spada u drugu grupu lijekova te je njegovo mjesto djelovanja NMDA (N-metil-D-aspartat) receptor na membranama neurona. Prema mehanizmu djelovanja memantin je antagonist podtipa NMDA glutamatnog receptora. Njegovi blokirajući učinci antagoniziraju pretjerano aktivan glutaminički sustav u središnjem živčanom sustavu (SŽŠ) za koji se smatra da je uključen u neurotoksičnost koja je opažena kod AB (35).

#### ***3.1. Donepezil***

Donepezil je inhibitor kolinesteraze druge generacije. Lijek je razvio Eisai te je 1996. godine dobio odobrenje Uprave za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (eng. Food and Drug Administration, FDA), a 1997. godine i odobrenje Europske agencije za lijekove (engl. European Medicines Agency, EMA). U većini zemalja donepezil je odobren za liječenje blage ili umjerene demencije uslijed Alzheimerove bolesti (36). Preporučena početna oralna doza je 5 mg jednom dnevno koja se nakon nekog vremena povećava do doze održavanja od 10 mg na dan. Godine 2010. FDA je odobrila tabletu donepezila od 23 mg koja se uzima jednom dnevno. Međutim, veće doze su uzrokovale više nuspojava koje su češće rezultirale prestankom uzimanja terapije. Osim toga, prema metaanalizi koju su proveli Birks i Harvey (36) ustanovilo se da viša doza od 23 mg/dan nije imala pozitivan učinak na kognitivne funkcije, aktivnosti svakodnevnog života i globalne ljestvice u usporedbi s dozom od 10 mg/dan. Sudionici na nižoj dozi od 5 mg/dan imali su manju vjerojatnost da će doživjeti nuspojave ili se povući iz

ispitivanja u usporedbi sa sudionicima na 10 mg/dan. Viša doza (10 mg/dan) pokazala je ipak određenu korist za kognitivne funkcije, ali ne i za ukupno poboljšanje svakodnevnih životnih aktivnosti. Međutim, trenutno preporučena doza donepezila od 10 mg dnevno ima prednosti u usporedbi s placeboom nakon 26 tjedana liječenja na kognitivne funkcije i aktivnosti svakodnevnog života. Prema radu kineskih autora (37) donepezil je pokazao učinkovitost kod oboljelih s blagim do umjerenim oblikom AB-a. U njihovoj opservacijskoj studiji koja je trajala 72 mjeseca kao glavne nuspojave donepezila zabilježene su mučnina, povraćanje, gubitak apetita, nesanica i blagi grčevi mišića, a samo devet od 273 pacijenta povuklo se s liječenja donepezilom zbog nuspojava, kao što su gastrointestinalni problemi, pospanost i nesanica (37). Kao zaključak za donepezil važno je spomenuti da on ne mijenja tijek AB, ali može ublažiti neke simptome poboljšanjem kognitivnih funkcija i/ili ponašanja (38).

### **3.2. Rivastigmin**

Rivastigmin je kao i donepezil inhibitor kolinesteraze te se primjenjuje u terapiji blage do umjerene AB ali i kod liječenja kognitivnih oštećenja u demenciji s Lewyjevim tjelešcima te demenciji kod Parkinsonove bolesti. Prema Hersheyu (39) dvostruko više pacijenata na rivastigminu (63%) pokazalo je poboljšanje od 30% ili više na kompjuteriziranom kognitivnom pregledu, u usporedbi s onima liječenim placeboom (samo 30% ispitanika imalo je poboljšanje nakon 23 tjedna). Kod pacijenata na rivastigminu, zabilježeno je i manje epizoda anksioznosti i halucinacija. Potrebno je naglasiti da je ovo istraživanje uključivalo pacijente oboljele od Lewy body demencije, ali je zajedničko obilježje ove demencije i AB pojava degeneracije kolinergičkih neurona u bazalnom prednjem mozgu te zbog toga postoji korelacija u odgovoru na inhibitore kolinesteraze (39). Glavne nuspojave primjene rivastigmina povezane su s gastrointestinalnim sustavom, a kao primarni simptomi javljaju su mučnina i povraćanje. Ti se akutni učinci prvenstveno javljaju tijekom titracije lijeka prema višim dozama (40). Prema istraživanju Hansena i suradnika iz 2008. (41) otkriveno je da rivastigmin ima najveću stopu gastrointestinalnih nuspojava među ostalim inhibitorima kolinesteraze koji se primjenjuju kao terapija AB. Nuspojave od strane živčanog sustava poput ekstrapiramidalnih simptoma, poremećaja spavanja, grčeva mišića i slabosti također su uočene, ali u manjoj mjeri nego kod drugog inhibitora kolinesteraze, donepezila (40). Prema metaanalizi grupe autora (42) zaključeno je da je primjena rivastigmina u dozama od 6 do 12 mg dnevno povezana sa statistički značajnim prednostima u smislu kognitivnih funkcija, a prednosti se također vide i u relativnom poboljšanju kvalitete aktivnosti

svakodnevnog života. Prema istoj metaanalizi čini se da je rivastigmin (6 do 12 mg dnevno oralno ili 9,5 mg dnevno transdermalno) koristan za osobe s blagom do umjerenom AB. U ovoj metaanalizi zapaženo je i da primjena rivastigmina putem transdermalnih flastera ima manje nuspojave. U usporedbi s placebo, uočeni su bolji ishodi na testovima ispitivanja kognitivnih funkcija i aktivnosti svakodnevnog života, ali su učinci ipak bili mali i od nesigurne kliničke važnosti.

### ***3.3. Memantin***

Memantin je oralni antagonist NMDA glutamatnih receptora. Prvi put je odobren za upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama 2003. godine kao terapija za umjeren do teški oblik AB. Dostupan je u tabletama od 5 i 10 mg (u Hrvatskoj) i u kapsulama s produženim oslobađanjem od 7, 14, 21 i 28 mg. Nuspojave nisu uobičajene, ali mogu uključivati glavobolju, vrtoglavicu, uznemirenost, anksioznost, umor, nesanicu, proljev, mučninu, povraćanje i osip (43). Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter u mozgu. NMDA receptor aktiviran glutatom neophodan je za procese poput učenja i pamćenja. Istraživanje je pokazalo da je prekomjerna aktivacija NMDA receptora povezana s gubitkom neurona te da ta oštećenja doprinose raznim akutnim i kroničnim neurološkim poremećajima, uključujući i demenciju (35). Međutim, fiziološka aktivnost NMDA-receptora također je potrebna za normalnu funkciju neurona. Svi agensi koji potpuno blokiraju aktivnost NMDA receptora imat će neprihvatljive negativne kliničke nuspojave. Smatra se da je jedan od etioloških puteva u nastanku AB-a uzrokovan prekomjernom stimulacijom ovih receptora glutatom, a što rezultira toksičnošću i degeneracijom neurona (35). Prema studiji koju su proveli Guo i suradnici (44) pokazano je i da memantin ima bolje učinke na kognitivne i neuropsihijatrijske simptome kada se primjenjuje u kombinaciji s donepezilom. Klinički rezultati primjene memantina kao monoterapije nisu toliko učinkoviti te memantin ne utječe na tijek bolesti već u najboljem slučaju može samo blaže usporiti proces gubitka kognitivnih funkcija (45). Nedostatak kliničke učinkovitosti memantina kod oboljelih od Alzheimerove demencije može biti posljedica prekasne primjene lijeka (već u uznapredovaloj fazi demencije) kada je poremećaj neurona i/ili sinapsi uznapredovao i nemoguće ga je poništiti i zaustaviti (45).

### ***3.4. Galantamin***

Galantamin je poput donepezila i rivastigmina inhibitor kolinesteraze koji se primjenjuje u terapiji AB. Međutim, nije registriran na tržištu Republike Hrvatske te će u nastavku biti spomenute samo osnovne informacije o ovom lijeku. Galantamin je selektivni inhibitor acetilkolinesteraze koji djeluje inhibicijom metabolizma acetilkolina u postsinaptičkim pukotinama čime se poboljšava neurotransmisija. Galantamin je odobren za upotrebu u Sjedinjenim Američkim Državama 2001. godine, a trenutne indikacije uključuju blagi do umjereni oblik AB. Nuspojave su uobičajene kao i za ostale lijekove iz ove skupine te uključuju mučninu, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, vrtoglavicu, umor, nesanicu, živopisne snove, anksioznost, nemir, zamućen vid, suha usta i svrbež (46).

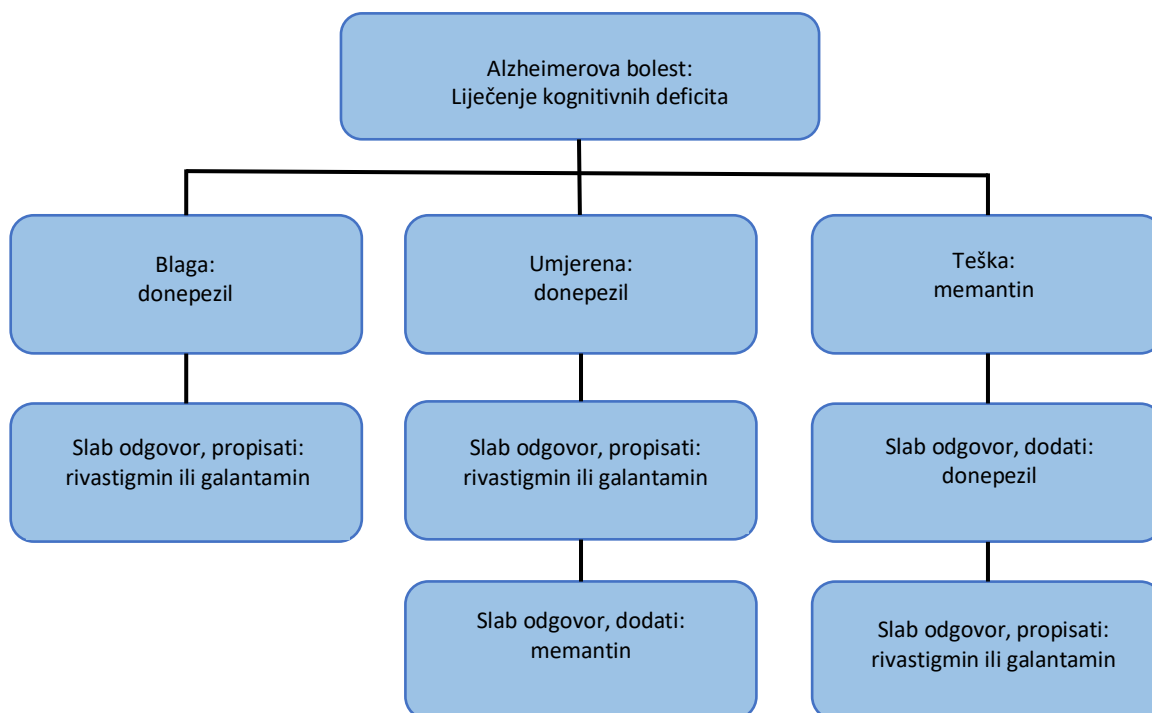
### ***3.5. Trenutne terapijske smjernice***

Trenutno liječenje Alzheimerove demencije slijedi smjernice svjetskih stručnih društva kao i smjernice hrvatskog društva za AB (33). Prema tim smjernicama i u skladu s odobrenim i dostupnim lijekovima te prema težini kliničke slike terapijski pristup može imati nekoliko različitih mogućnosti (Slika 2).

Kod oboljelog s blagom ili umjerenom demencijom Alzheimerovog tipa u terapiju se prvo uvodi donepezil. Ako postoji slab odgovor ili nepodnošenje donepezila moguće je pokušati s nekim drugim inhibitorom acetilkolinesteraze.

Kod oboljelog s umjerenom demencijom Alzheimerovog tipa kod kojeg nema dobrog odgovora na inhibitore acetilkolinesteraze, moguće je dodati memantin.

Kod teških (uznapredovalih) oblika Alzheimerove demencije kao prvu liniju terapije preporučuje se memantin. Ako je terapijski odgovor na memantin slab onda se u drugoj liniji uz memantin uvodi i donepezil, a ako ni tada kod oboljelog nema odgovora na terapiju preporuka je da se kao treća linija terapije uvede rivastigmin umjesto donepezila (33). Shema trenutno odobrene terapije u Hrvatskoj te indikacije za pojedinu skupinu antidementiva u primjeni je od 2010. godine (Slika 2).



Slika 2. Hrvatske smjernice za liječenje Alzheimerove bolesti (33)

### 3.6. Ograničenja trenutne terapije

Trenutna terapija Alzheimerove bolesti je bazirana na liječenju Alzheimerove bolesti u fazi demencije, simptomatska je i ograničenih mogućnosti, bez utjecaja na tijek bolesti u smislu zaustavljanja ili usporavanja progresije bolesti. Kako bi se barem djelomično povećala učinkovitost trenutne terapije razvijeni su farmakološki proizvodi koje sadržavaju kombinacije dva antidementiva. Problem kod tih vrsta lijekova je što nisu odobreni u nekim zemljama, uključujući i Hrvatsku, pa se alternativa pronalazi u propisivanju dva antidementiva, ali kod dementnih pacijenata povećanje broja novih lijekova u terapiji rezultira smanjenim pridržavanjem smjernica oko uzimanja terapije. Prema brojnim radovima (37, 40, 41, 43, 46) nedostatak ovih antidementiva su i brojne sistemske nuspojave koje iako nisu životno ugrožavajuće mogu dovesti do prestanka uzimanja terapije zbog neugodnih simptoma. Međutim, ovi lijekovi obilježili su terapiju AB gotovo 25 godina jer su zbog složene etiologije i patogeneze bolesti te nedostatka spoznaja istraživanja novih farmakoloških tvari napredovala sporo. S vremenom razvoj medicine i tehnologije ubrzao je istraživanja neurodegenerativnih

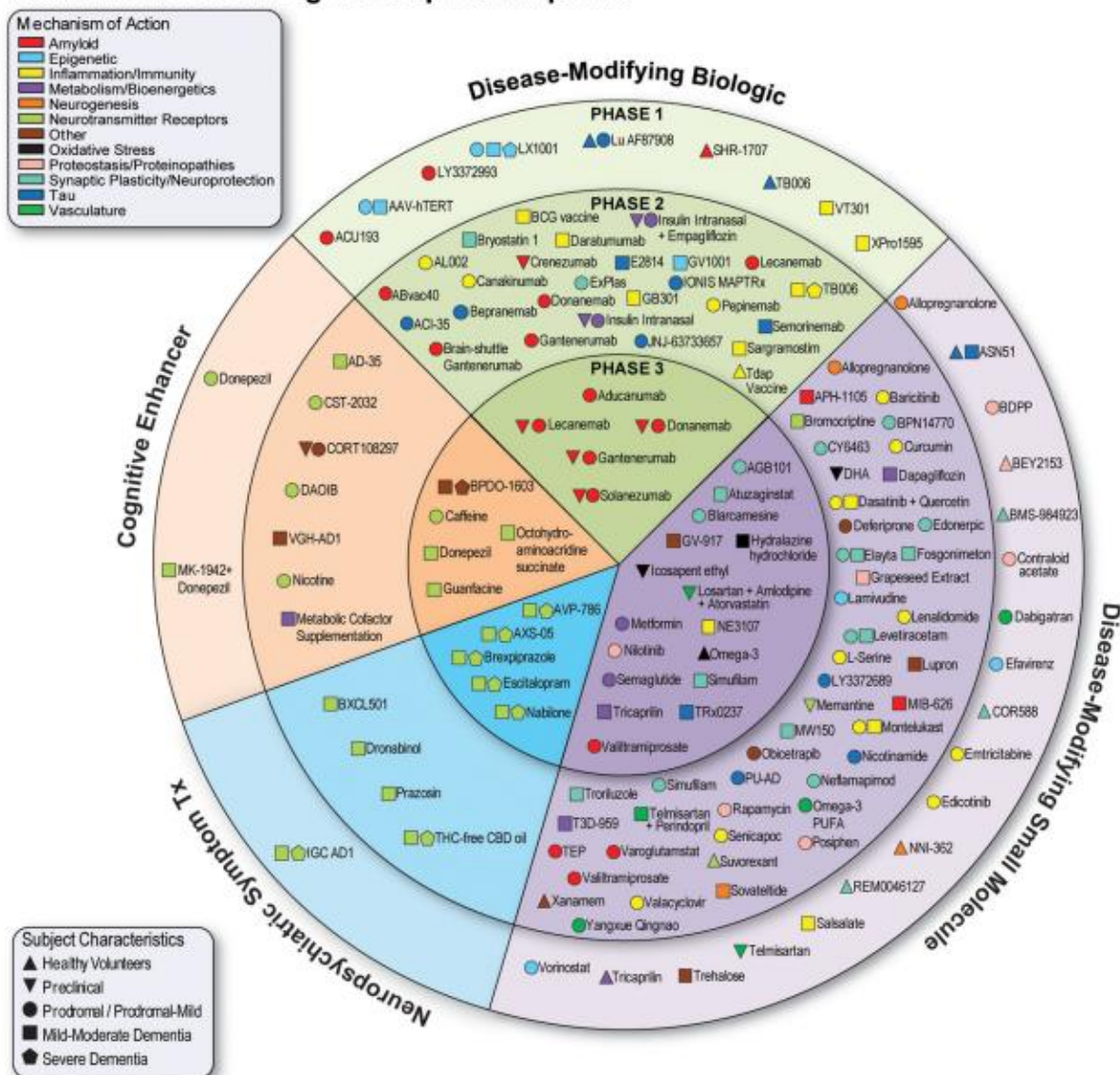
bolesti te su u zadnjih nekoliko godina pojavilo nekoliko novih farmakoloških tvari koje su u fazi kliničkih ispitivanja te bi u budućnosti mogli pokazati veću djelotvornost i uspjeh u liječenju AB.



## **4. NOVI LIJEKOVI KOJI SU U FAZI KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA**

Za razliku od donepezila, rivastigmina, galantamina i memantina koji na AB djeluju isključivo simptomatski, interes današnjih istraživanja usmjeren je na lijekove koji bi modificirali tijek bolesti djelujući na njenu patogenezu (47). Glavni patogenetski ciljevi najnovijih farmakoloških pristupa u liječenju AB su amiloidni (senilni) plakovi i neurofibrilarni snopići hiperfosforiliranog tau proteina. Osim na proteinske nakupine istraživanja su usmjerena i na upalnu podlogu AB jer su istraživanja pokazala važnost upalne reakcije u patogenezi, a istraživanja na miševima i klinički rezultati primjene stimulirajućeg čimbenika kolonija za granulocitno-makrofagne loze (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor GM-CSF, sargramostim) pokazala su poboljšanja u regijama mozga odgovornim za kognitivne funkcije (48). U kliničkim fazama najdalje su ipak došli lijekovi koji ciljaju  $\beta$ -amiloid kao jedan od ključnih patoloških značajki AB. Danas postoji jako puno farmakoloških tvari čije se djelovanje ispituje kao potencijala terapija AB-a, a koji se nalaze u različitim fazama kliničkih istraživanja (49). Ipak najviše tvar koje se ispituju pripada lijekovima koji modificiraju tijek i progresiju bolesti, a napušta se starija praksa istraživanja lijekova čije je djelovanje isključivo simptomatsko (Slika 3).

## 2022 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Slika 3. Prikaz kliničkih istraživanja lijekova za liječenje Alzheimerove bolesti tijekom 2021. godine (49)

### 4.1. Antiamiloidna terapija

Hipoteza amiloidne kaskade danas se smatra jednom od najvažnijih hipoteza nastanka AB-a. Ova hipoteza se temelji na zapažanjima da nakupljanje i taloženje  $\beta$ -amiloida dovodi do stvaranja amiloidnih (senilnih) plakova koji predstavljaju jednu od glavnih patoloških značajki AB-a. Oštećenje i smrt neurona koja nastaje kao posljedica, u konačnici dovodi do oštećenja kognitivnih funkcija kod oboljelih osoba (50). U poglavlju 1.1 već je djelomice objašnjena

patogeneza nastanka  $\beta$ -amiloida kao produkta većeg prekursorskog proteina, APP u tzv. amiloidogenom putu. Ljudski *APP* gen nalazi se na kromosomu 21 (21q21.2-3), velik je 240 kb i sadrži najmanje 18 egzona, a strukturno, APP ima karakteristike integralnog transmembranskog glikoproteina (41). Lokalizacija ovog gena na kromosomu 21 povezana je i s velikom učestalošću AB kod osoba s Downovim sindromom. Strukturno, APP se može podijeliti u tri domene: izvanstanična domena (EC) (egzoni 1-17: aminokiselinski ostaci 1-699), transmembranska domena (TM) (egzoni 17-18: aminokiselinski ostaci 700-723) i intracelularna domena (IC) (egzoni 17-18: aminokiselinski ostaci 724-770). Iako je fiziološka funkcija APP i dalje nejasna, specifične regije u promotoru koje reguliraju ekspresiju proteina povezanih sa staničnom proliferacijom i mitozom kao i staničnom diferencijacijom sugeriraju da bi APP mogao imati funkciju povezanu s rastom i/ili sazrijevanjem stanica (51). Metabolički put razgradnje APP-a može se odvijati u dva smjera, a glavnu ulogu imaju tri enzima koja ga cijepaju na manje produkte, a to su  $\alpha$ -sekretaza,  $\beta$ -sekretaza i  $\gamma$ -sekretaza. Poznavanje strukture cjelokupnog APP-a važno je zbog razumijevanja lokacija na kojima djeluje pojedini enzim. U fiziološkom (neamiloidogenom) putu razgradnje APP-a,  $\alpha$ -sekretaza cijepa APP unutar  $A\beta$  sekvence, stvarajući topljivi fragment APP-a (sAPP $\alpha$ , engl. soluble APP alpha) i karboksi-terminalni fragment (CTF $\alpha$ ), te je na tom koraku proizvodnja  $A\beta$  inhibirana. Novonastali CTF $\alpha$  postaje supstrat  $\gamma$ -sekretazi te nastaje p83 koji se brzo uklanja. S druge strane, kod AB (amiloidogeni put) ova kaskada kreće drugim smjerom te započinje djelovanjem  $\beta$ -sekretaze koja cijepa APP na prvom aminokiselinskom ostatku  $A\beta$  sekvence stvarajući topljivi fragment APP-a (sAPP $\beta$ , engl. soluble APP beta) i transmembranski karboksi-terminalni fragment (CTF $\beta$ ). APP unutarstanična domena (AICD, engl. APP intracellular domain) oslobađa se cijepanjem CTF $\beta$  pomoću  $\gamma$ -sekretaze te nastaje beta amiloid veličine 40-42 aminokiseline čije je nakupljanje jedan od patogenetskih čimbenika u razvoju AB-a (47, 52). Cilj antiamiloidnih lijekova je djelovati na navedene metaboličke procese kako bi se smanjila proizvodnja  $\beta$ -amiloida.

Antiamiloidnu terapiju možemo podijeliti u nekoliko skupina na temelju njenog djelovanja. Zaustavljanje amiloidne kaskade temelji se na inhibiciji ključnih enzima čime se blokira stvaranje  $A\beta_{42}$ , blokiranju taloženja  $A\beta_{42}$  i time stvaranja amiloidnih plakova ili uklanjanju već nastalih amiloidnih plakova. U zadnjih nekoliko godina najdalje u napretku s kliničkim istraživanjima otišlo se s aktivnom i pasivnom antiamiloidnom imunoterapijom te je manji broj novih lijekova došao do treće faze kliničkih ispitivanja. Međutim, početak istraživanja u ovom području krenuo je s istraživanjem već spomenutih enzima koji sudjeluju u razgradnji APP-a.

Jedna od ideja blokiranja enzima koji sudjeluju u amiloidnoj kaskadi temeljila se na inhibiciji BACE1 enzima (engl. beta-site amiloid precursor protein cleaving enzyme 1,  $\beta$ -mjesto APP cijepajućeg enzima 1). BACE1 je  $\beta$ -sekretaza koja cijepa transmembranski APP te zajedno s  $\gamma$ -sekretazom, sudjeluje u stvaranju  $A\beta$ , osobito  $A\beta_{42}$  (11, 53). Nekoliko lijekova iz skupine BACE1 inhibitora došlo je do faze kliničkih ispitivanja, ali su sva randomizirana klinička istraživanja BACE1 inhibitora na kraju prekinuta zbog pokazane neučinkovitosti te ozbiljnih nuspojava (47, 53). Kao predstavnike ove skupine važno je spomenuti verubecestat, atabecestat, lanabecestat, umibecestat te elenbecestat, a svaki od njih imao je opravdan razlog zbog kojeg je prekinuta daljnja faza istraživanja. Faza 3 ispitivanja verubecestata i lanabecestata provedena na oboljelima s blagim do umjerenim oblikom AB-a prekinuta je zbog pokazane neučinkovitosti terapije na progresiju bolesti. Ispitivanje faze 2 i 3 atabecestata na osobama s ranim oblikom AB prekinuto je zbog hepatotoksičnosti. Ispitivanje faze 2 elenbecestata prekinuto je zbog nepovoljnog omjera rizika i koristi, a ispitivanja umibecestata u fazi 2 i 3 prekinuta su zbog kognitivnog pogoršanja u liječenoj skupini (53). Pokušaji razvoja lijekova koji bi djelovali inhibicijski na  $\gamma$ -sekretazu nisu bili puno uspješniji. Kod AB metabolički produkt koji nastaje djelovanjem  $\beta$ -sekretaze je transmembranski kompleks CTF $\beta$  te taj produkt postaje supstrat  $\gamma$ -sekretazi. Njenim djelovanjem dolazi do cijepanja CTF $\beta$  na AICD te  $A\beta$ . Inhibicijom enzima  $\gamma$ -sekretaze zaustavilo bi se stvaranje amiloidnih plakova, ali istraživanja inhibitora ovog enzima prekinuta su zbog nuspojava i pogoršanja kliničke slike bolesti (54). Najpoznatiji predstavnici ove skupine bili su semagacestat i avagacestat, a razlikovali su se prema mehanizmu djelovanja kojim ostvaraju inhibiciju  $\gamma$ -sekretaze. Prema radu Doodya i suradnika iz 2013. godine (55) otkriveno je da se klinička slika oboljelih s AB-om značajno pogoršala u grupi liječenih semagacestatom u odnosu na placebo zbog čega je istraživanje prekinuto. Dodatno su zabilježene i značajne nuspojave koje su uključivale gubitak na težini te promijene u imunološkom sustavu (smanjena razina limfocita i imunoglobulina, ali i porast eozinofila, monocita te kolesterola). Randomizirana klinička studija provedena s avagacestatom pokazala je slične rezultate. Avagacestat se nije pokazao djelotvornim u poboljšanju kognitivnih funkcija kod osoba s AB-om, a imao je i nuspojave koje su se najčešće manifestirale promjenom bubrežne funkcije (56).

U skupinu lijekova koji djeluju na amiloidnu kaskadu potrebno je spomenuti i terapiju koja je za cilj imala inhibirati agregaciju amiloida. Tramiprosat jedan je od predstavnika skupine lijekova koji djeluju smanjujući agregaciju amiloida. To je spoj za oralnu primjenu koji se veže na aminokiseline Lys16, Lys28 i Asp23 unutar proteina  $A\beta_{42}$ , a to vezanje rezultira

stabilizacijom A $\beta$ 42 monomera. Stabilizacijom se inhibira stvaranje i produljenje oligomera te se time postiže inhibicija nakupljanja amiloidnih plakova (57). Međutim, klinička istraživanja u fazi 3 koja su završena još 2007. pokazala su oprečne rezultate oko učinkovitosti. Razvijen je i lijek ALZ-801 koji je predlijevak tramiprosata konjugiran s valinom kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave koje su bile zabilježene kod tramiprosata (58). Međutim, novija istraživanja pokazala su da su oprečni rezultati bili posljedica utjecaja genotipa APOE4. Nova analiza otkrila je klinički značajan učinak posredovan lijekovima kod 599 pacijenata (~ 60% ispitivane populacije) koji su bili nosioci APOE4 gena. Zapaženo je statistički značajno i održivo kognitivno poboljšanje kao odgovor na tramiprosat (59). S ciljem smanjenja nuspojava provedeno je ispitivanje lijeka ALZ-801 te je analiza podataka iz faze I pokazala da je oralna doza od 265 mg tablete ALZ-801, primijenjena dva puta dnevno ekvivalentna oralnom tramiprosatu od 150 mg dva puta dnevno iz prethodno završenog ispitivanja faze III tramiprosata. Bolja podnošljivost te poboljšanje kognitivnih funkcija otvaraju potencijalne mogućnosti da se nastave daljnja ispitivanja lijeka ALZ-801 kod oboljelih s AB-om (58).

#### ***4.2. Antiamiloidna imunoterapija***

Antiamiloidnu imunoterapiju možemo podijeliti u dvije velike podskupine, a to su aktivna i pasivna terapija. Iako lijekovi iz ove velike skupine prema djelovanju spadaju zajedno s prethodno spomenutim lijekovima u antiamiloidnu terapiju ovdje će biti prikazani u odvojenom odlomku zbog njihove brojnosti te značajnih rezultata koja su dovela do odobravanja nekih od tih lijekova od strane FDA. Djelovanje lijekova iz ove skupine temelji se na aktiviranju imunološkog sustava te uklanjanju amiloidnih plakova pomoću protutijela i stanica imunološkog sustava. Aktivna imunoterapija temelji se na razvoju cjepiva kojima bi se unosio antigen u organizam te bi se kod osobe razvila imunost na A $\beta$ . Pasivna imunoterapija bazirana je na unosu gotovih protutijela na A $\beta$  u organizam. Trenutna istraživanja ovih lijekova daju najoptimističnije rezultate te će u nastavku biti detaljno opisano nekoliko lijekova iz ove skupine s najboljim rezultatima kliničkih istraživanja. Prvo antiamiloidno cjepivo razvijeno je prije više od 20 godina. Rezultati ispitivanja AN1792 kojim se provela imunizacija sugeriraju da aktivna A $\beta$  imunizacija bolesnika s AB-om modulira apoptozu i neke autofagne stanične signale, uzrokujući snižavanje apoptotskih proteina i smanjenje završne faze aktivnosti autofagije (60). Ova studija provedena je na postmortalnom uzorku mozгова oboljelih od AB-a, a koji su tijekom života primili eksperimentalno cjepivo AN1792. Ova jedinstvena analiza

serije ljudskih mozгова iz prvog ispitivanja anti-A $\beta$ , sugerira da imunizacija anti-A $\beta$  smanjuje ekspresiju nekoliko proapoptotskih proteina u mozgu. Iako bi se moglo očekivati da će te promjene biti korisne u terapiji AB, nedostatak poboljšanja kognitivnih funkcija sugerira da se one događaju prekasno u procesu bolesti ili da su drugi mehanizmi odgovorni za smrt neurona, ali ovo istraživanje je važno jer daje važne spoznaje za kreiranje drugih sličnih lijekova, te potvrđuje da je što ranije liječenje ključ uspjeha terapije. Osim toga, primjena ovog cjepiva bila je praćena i ozbiljnim nuspojavama od kojih je važno spomenuti razvoj meningoencefalitisa (61).

2018. godine objavljeni su rezultati randomiziranog ispitivanja faze I novog anti-A $\beta$  cjepiva naziva ABvac40 koje je provedeno u Španjolskoj. Primarni cilj studije bio je procijeniti sigurnost i podnošljivost višestruke primjene ABvac40 u bolesnika s blagim do umjerenim AB-om, a sekundarni cilj studije bio je procijeniti biološku aktivnost ABvac40 na temelju imunološkog odgovora potaknutog kod sudionika određivanjem razina anti-A $\beta$  protutijela u plazmi (62). U studiju su uključena 24 ispitanika. Njih 16 primilo je ABvac40 (2 oboljela su primila 2 poludoze, 2 oboljela su primila 2 pune doze i 12 oboljelih je primilo 3 pune doze), a preostalih 8 ispitanika je dobilo placebo. Tijekom studije neželjeni događaji zabilježeni su kod 18 pacijenata: sedam od osam oboljelih (88%) u skupini koja je primala placebo imalo je barem jedan neželjeni događaj tijekom studije, u usporedbi s 11 od 16 oboljelih (69%) u skupini koja je primala ABvac40. Najčešća nuspojava bila je glavobolja, ali većina nuspojava nije se povezivala s liječenjem te su svi neželjeni događaji klasificirani kao blagi (62). Drugi dio studije je ispitivao imunološki odgovor te je ustanovljeno da niti jedan od oboljelih koji su primali placebo nije imao značajna specifična anti-A $\beta$  protutijela. Međutim, u drugoj skupini pozitivan odgovor na stvaranje anti-A $\beta$  protutijela registriran je u 14 od 16 ispitanika. Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da je aktivna imunizacija sigurna terapijska strategija za AB te da A $\beta$  treba razmotriti kao metu imunoterapije. Kao zaključak ABvac40 se može smatrati jednim od potencijalnih kandidata za liječenje AB. Kako bi se utvrdio terapijski raspon i klinička učinkovitost potrebne su dodatne studije, a u tijeku je faza II kliničkih ispitivanja (63). Ispitivanje imunoterapije u liječenju AB-a tijekom zadnjeg desetljeća doživjelo je veliki napredak. Aktualni radovi usmjereni su na primjenu monoklonalnih protutijela, a u zadnjih nekoliko godina najviše kliničkih istraživanja koja su došla do faze III kliničkih ispitivanja temeljilo se na ispitivanju učinkovitosti pasivne imunoterapije. Glavni predstavnici ove skupine su lecanemab i aducanumab. Lecanemab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na topljive A $\beta$  protofibrile (63). U ranim istraživanjima primjenom

lecanemaba na mišjim modelima dokazano je smanjenje količine A $\beta$  protofibrila kao i prevencija taloženja A $\beta$  i razvoja plakova (64). U fazi I kliničkih ispitivanja ispitanici su primjenu lecanemaba dobro podnosili te nisu zabilježene ozbiljne nuspojave i toksičnost lijeka (65). U studiji Logovinskog i suradnika ispitivana je sigurnost i podnošljivost lecanemaba kod oboljelih s blagim do umjerenim oblikom AB (65). Važne nuspojave koje se javljaju uz ove lijekove su slikovne promjene vezane uz amiloid (engl. amyloid-related imaging abnormalities, ARIA), pri čemu ARIA-E predstavlja nalaz vazogenog edema u parenhimu mozga, izljeva u mekim ovojnica ili moždanim sulkusima, dok ARIA-H predstavlja mikrohemoragije mozga, male hemoragije mozga uz hemosiderozu. Ispitivanje faze I koje su proveli Logovinsky i suradnici (65) podijeljeno je u dva dijela. U ispitivanju pojedinačne rastuće doze (SAD, engl. single ascending dose), proučavane su doze od 0.1, 0.3, 1, 3, 10 i 15 mg/kg. U drugom dijelu studije ispitivao se utjecaj višestruke rastuće doze (MAD-multiple ascending dose) te se ispitivao utjecaj doze od 0.3, 1 i 3 mg/kg primijenjene svaka četiri tjedna s ukupno četiri doze tijekom četiri mjeseca i doza od 10 mg/kg jednom u dva tjedna te s ukupno sedam doza tijekom četiri mjeseca (65). Učestalost hematoloških i biokemijskih nalaza s vrijednostima izvan referentnog raspona bila je usporediva između različitih doza lecanemaba i placeba tijekom cijelog razdoblja liječenja. Srednje vrijednosti vitalnih znakova u ispitanika liječenih različitim dozama lecanemaba općenito su bile stabilne i usporedive s onima na placebo tijekom cijelog razdoblja liječenja (65). Ova klinička studija pokazala je da je lecanemab siguran i da se dobro podnosi kod blagog do umjerenog oblika AB-a, a incidencija ARIA-e na MRI-u bila je usporediva s placebom što je velika razlika u odnosu na prethodne lijekove iz skupine monoklonalnih protutijela poput bapineuzumaba. Na temelju ovih nalaza započeta je studija učinkovitosti faze 2b u ranim oblicima AB (65). Rezultati studije faze 2b objavljeni su u travnju 2021. godine. Multicentrično i dvostruko slijepo ispitivanje je trajalo 18 mjeseci. Ispitanici su podijeljeni u šest skupina od koji je jedna primila placebo, a ostalih pet lecanemab u različitim dozama. Za procjenu sigurnosti i učinkovitosti ovoga lijeka tijekom ispitivanja u fazi 2 ispitanici koji su primili lijek dobili su jednu od pet mogućih kombinacija doza (2,5 mg/kg jednom u 2 tjedna, 5 mg/kg mjesečno, 5 mg/kg jednom u dva tjedna, 10 mg/kg mjesečno, 10 mg/kg jednom u 2 tjedna). U prvi dio ispitivanja bilo je uključeno 196 ispitanika od kojih je 56 dobilo placebo (63). Kasnije se broj ispitanika povećao na ukupno 800. Važno je napomenuti da je tijekom studije došlo do značajne izmjene protokola oko analize sigurnosti za nositelje gena ApoE4 koji su primali najveću dozu lecanemaba. Podaci koji su se pojavili iz studije neposredno prije privremene analize 350 subjekata pokazali su da ApoE4 pozitivne homozigotne osobe na najvišoj dozi lecanemaba (10 mg/kg jednom u 2 tjedna) imaju najveći

rizik od razvoja ARIA-E. Rezultati su pokazali da je lecanemab smanjio količinu amiloida u mozgu te da se lijek općenito dobro podnosio, a ključna nuspojava bila je pojava ARIA-E sa stopom incidencije manjom od 10% i to pri dvije najveće doze za cjelokupnu ispitivanu populaciju (63). Nalazi MR pokazali su neznatno smanjenje hipokampusa, ali i smanjenje volumena mozga te povećanje volumena moždanih komora. Važno je napomenuti da su ti nalazi u skladu s prethodnim istraživanjima gdje je uočena ista pojava. PET se koristio za određivanje količine amiloida u moždanom tkivu te su rezultati pokazali da je kod 81% pacijenata koji su primali najveću dozu lecanemaba zabilježen negativan signal na amiloid. Kod skupine koja je primila placebo takav rezultat postignut je kod samo 22% oboljelih i pripisuje se granično pozitivnim nalazima amiloida na PET-u (63). Prema ovoj studiji uočen je porast razine A $\beta$ 42 u likvoru, a za razumijevanje toga potrebno je spomenuti da je dijagnoza AB povezana s povećanjem količine plakova u mozgu i smanjenjem A $\beta$ 42 u likvoru zbog sekvestracije monomernog A $\beta$ 42 u amiloidne plakove. Porast A $\beta$ 1–42 u likvoru opažen u ovoj studiji može odražavati promjene u dinamici agregacije amiloida ili normalizaciju razina monomernih amiloida povezanih s uklanjanjem amiloidnog plaka. Potrebne su dodatne studije kako bi se bolje razumjelo značenje porasta A $\beta$ 1–42 u likvoru i kako to utječe na ishod liječenja (63). Kao zaključak ove studije može se reći da je određena najučinkovitija doza lecanemaba (10mg/kg intravenski jednom u 2 tjedna) te je uočeno značajno smanjenje amiloidnih plakova u mozgu oboljelih od početka do završetka trajanja ispitivanja. Potvrda kliničkih učinaka i sigurnosti lecanemaba procjenjivala se u fazi 3 Clarity AD studije u oboljelih s ranim oblikom AB (63) U studiju je uključeno 179 oboljelih od AB, 898 je dobivalo lijek, a 897 je bilo dobivalo placebo (66). Primjena lecanemaba rezultirala je statistički značajnim i klinički relevantnim smanjenjem amiloidnih plakova na analizi PET-om i zabilježen je odličan klinički odgovor na svim ispitivanim kliničkim parametrima. Podaci iz ovih studija sugeriraju da je brzo i sveobuhvatno smanjenje amiloida u korelaciji s pozitivnim kliničkim ishodom. Klinička progresija AB i postupno ponovno akumuliranje amiloida u mozgu oboljelog podupire potrebu za nastavkom liječenja čak i nakon uočenog uklanjanja moždanog amiloida. Otkrića ove studije također sugeriraju mogućnost korištenja biomarkera plazme za praćenje učinaka liječenja lecanemabom i potencijalno praćenje individualnih odgovora ispitanika na liječenje (66). U rujnu 2022. objavljeni su pozitivni rezultati svih primarnih i sekundarnih ishoda faze 3 Clarity AD studije prema kojima je lecanemab usporio pad kognitivnih funkcija za 27% u usporedbi s placeboom nakon 18 mjeseci. U siječnju 2023. godine objavljena je vijest da je troje ljudi koji su primali lecanemab preminulo zbog krvarenja u mozgu. Slučajevi su analizirani te je ustanovljeno da je dvoje od troje preminulih uz lecanemab bilo i na antikoagulantnoj terapiji.



U Clarity AD studiji, makrohemoragije (bilo kakvo krvarenje u mozgu veće od 1 cm) pojavile su se u 0,6% slučajeva u skupini s lecanemabom te u 0,1% slučajeva u placebo skupini. Za osobe na antikoagulansima i lecanemabu stopa pojave makrohemoragija se povećala na ukupno 2,4%. U siječnju 2023. FDA je na temelju dokaza o kliničkoj učinkovitosti lijeka odobrila korištenje lecanemaba u liječenju MCI koji će prijeći u AB i blagog oblika AB (zajedno nazvanih rana AB).

Osim lecanemaba koji je na osnovu prethodnih rezultata odobren od strane FDA-a početkom 2023. godine, FDA je u lipnju 2021. godine odobrila još jedan lijek iz skupine antiamiloidne pasivne imunoterapije, aducanumab. Zbog velikih javnozdravstvenih posljedica i sve veće incidencije AB s jedne strane te nepostojanja bilo kakve druge nove djelotvorne terapije koja bi usporavala napredovanje bolesti, ali i zbog čvrste biološke osnove za moguću učinkovitost aducanumaba s druge strane, dano mu je privremeno odobrenje u SAD-u 2021. godine za oboljele s AB koji imaju dokaz progresije i prisutnost amiloidnih  $\beta$  plakova (67). Međutim, njegovo odobrenje rezultiralo je dosta podijeljenim reakcijama u znanstvenoj zajednici zbog oprečnih rezultata njegovog djelovanja na tijek bolesti (68). Aducanumab je poput lecanemaba humano monoklonalno IgG1 protutijelo usmjereno protiv  $A\beta$  te je razvijen kao terapija za AB na temelju hipoteze o nakupljanju amiloida i razvoja neurodegenerativnih promjena (67). Prema radu objavljenom početkom 2022. godine rezultati dobiveni u fazi 3 ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti aducanumaba (studije EMERGE i ENGAGE) pokazali su da se ARIA-E detektirala kod približno 40% ispitanika na terapiji aducanumabom (10 mg/kg), pri čemu su ozbiljni slučajevi bili vrlo rijetki (1,4%). Otprilike jedna četvrtina oboljelih na aducanumabu s ARIA je imalo simptome, najčešće glavobolje (69). Prema smjernicama stručnjaka, preporučuje se da novi oboljeli koji će biti liječeni aducanumabom budu vrlo slični onim oboljelima koji su bili uključeni u ključna klinička ispitivanja (70).

Stariji lijekovi iz ove skupine poput bapineuzumaba nisu se pokazali toliko uspješnima u poboljšanju kliničke slike, a imali su i izražene nuspojave, a prvenstveno je problem stvarao klinički entitet ARIA-E/H. S obzirom na dugogodišnju stagnaciju u području novih terapijskih mogućnosti za AB ove studije su veoma važne jer su dovele do novih spoznaja oko etiopatogeneze bolesti što je rezultiralo otkrićem novih lijekova baziranih na imunoterapiji. Prekretnica u budućoj terapiji AB nastupila je odobrenjem lecanemaba i aducanumaba od strane FDA-a čime to postaju prvi lijekovi koju su registrirani za AB nakon mnogo godina. Međutim, važno je naglasiti da su ovi lijekovi usporili progresiju bolesti, ali i dalje nije nastupilo potpuno izlječenje.

U trenutku pisanja rada, početkom svibnja 2023. godine, objavljeni su djelomični rezultati još jedne kliničke studije antiamiloidne terapije. U ovoj studiji ispitivao se lijek donanemab koji je također iz skupine protutijela na A $\beta$ . Studija je provedena na 1700 ispitanika s ranim oblikom AB-a te je trajala 18 mjeseci. Međutim, potpuni detalji studije još nisu objavljeni, ali ključni podatci su pokazali da je progresija bolesti usporena za oko 30%. Osim usporavanja progresije bolesti za trećinu, primjena donanemaba utjecala je i na sposobnost svakodnevnih aktivnosti te je zabilježen čak 40% manji pad u aktivnostima svakodnevnog života u odnosu na placebo grupu. Prema podacima iz ove studije (71) gotovo polovica (47%) pacijenata koji su primili donanemab nije imala progresiju bolesti u periodu od godinu dana u usporedbi s placebom gdje progresija bolesti u istom vremenu nije zabilježena kod 29% ispitanika (71). Međutim, i kod ovog lijeka kao glavna nuspojava navodi se ARIA koje je zabilježena u čak trećine ispitanika, a kod dvoje ispitanika razvoj edema mozga rezultirao je letalnim ishodom (72). Donanemab se primjenjuje u obliku infuzije svakih mjesec dana (71).

Prema dostupnim informacijama troškovi ovih lijekova nisu mali te visoke cijene lijeka u kombinaciji s troškovima dijagnostike i praćenja bolesti predstavljaju veliki financijski izazov i opterećenje za zdravstvene sustave najbogatijih država. Prosječni godišnji troškovi terapije aducanumabom ili donanemabom iznose oko 28000 USD (72). Nadalje, analiza poboljšanja kvalitete života i nekoliko dvojbjenih rezultata kliničkih studija dovode do zaključka kako u SAD-u ova terapije ne bi bila isplativa za veliki broj bolesnika. Međutim, veći broj lijekova na tržištu i jasniji rezultati kroz skorije vrijeme bi trebali spustiti cijenu ovih lijekova što bi ih učinilo puno dostupnijima pacijentima s AB-om, a i zdravstveni sustavi bi se trebali prilagoditi da se mogu nositi s tim izazovima u budućnosti. Prema članku (71) ispitivanja lecanemaba, aducanumaba te donanemaba pokazala su da iako sva tri lijeka djeluju na amiloid razlikuju se prema tome što se na amiloid vežu u različitim fazama. Glavna razlika između lecanemaba i donanemaba je u tome što se lecanemab veže na amiloid u fazi dok se vlakna amiloida tek počinju stvarati, a donanemab s druge strane djeluje na već formirane nakupine vlakana te na formirane plakove. Aducanumab je pokazao podjednako djelovanje na obje faze stvaranja amiloidnih plakova (71). Kod odobrenja sva tri lijeka važno je napomenuti da su potrebne prilagodbe zdravstvenih sustava kako bi se dodatno povećala kvaliteta liječenja osoba s AB-om, a to uključuje veću i bržu dostupnost dijagnostičkim pretragama kako bi se mogao precizno pratiti tijek liječenja, ali i brzo reagirati u slučaju nuspojava ovih lijekova od kojih se ARIA pokazala kao najznačajnija. Osim antiamiloidne terapije u današnje vrijeme intenzivno se istražuje i imunoterapija usmjerena na tau protein o čemu će biti rečeno u nastavku rada.

### 4.3. Antitau imunoterapija

Osim izvanstaničnog nakupljana A $\beta$  u patogenezi AB-a važno je i unutarstanično nakupljanje tau proteina u obliku NFT. Poput prethodno spomenute antiamiloidne terapije i terapija usmjerena na tau protein također se temelji na imunološkom sustavu. Lijekovi čije se djelovanje na tau protein ispitivalo možemo podijeliti u skupinu aktivne i pasivne imunoterapije. U nastavku ću spomenuti glavne predstavnike poput semorinemaba i zagotenemaba te ACI-35. Semorinemab je humanizirano IgG4 monoklonalno protutijelo koje cilja na N-terminalnu domenu tau proteina te ima visok afinitet za sve forme tau proteina. Prva ispitivanja na mišjim modelima pokazala su da je semorinemab smanjio nakupljanje tau proteina i posljedično djelovao na smanjenje toksičnog djelovanja nakupljanja tau unutar stanica (73). Ispitivanja u fazi 1 pokazala su povoljan sigurnosni profil ovog lijeka te je 2017. godine započela faza 2 kliničkog ispitivanja, a rezultati ove studije objavljeni su 2022. godine. Studija je bila randomizirana, dvostruko slijepa s placebo kao kontrolnom skupinom (74). Studija je trajala 73 tjedna tijekom kojih su sudionici primali ili lijek u jednoj od tri doze (1500, 4500 ili 8100mg) ili placebo. Prve tri doze primjenjivale su se svaka dva tjedna, a nakon toga svaka četiri tjedna. Incidencija novih MRI abnormalnosti poput vazogenog edema ili sulkalnih izljeva, površinske sideroze te hemoragija bila je podjednako zastupljena u svim skupinama liječenja te je zabilježen po jedan slučaj asimptomatskog izljeva u skupini s placebo i jedan slučaj kod oboljelog koji je primio 4500mg semorinemaba (74). Broj zapaženih drugih neželjenih događaja također je bio podjednako zastupljen po skupinama, a kao najčešći neželjeni događaji u ovom istraživanju izdvojeni su padovi i infekcije. Međutim, važno je napomenuti da su infekcije više registrirane u skupini koja je primila semorinemab nego kod placeba (74). Iako je semorinemab pokazao dobar sigurnosni profil u ovoj studiji nisu uočene razlike u kliničkom ishodu kod prodromalnog i blagog oblika AB-a između placebo skupine i bilo koje dozne skupine semorinemaba. Zaključak je da ovaj lijek nije pokazao značajnu učinkovitost na kliničke ishode te nije doveo do smanjenja nakupljanja tau tijekom razdoblja od 18 mjeseci trajanja studije kod sudionika s prodromalnim do blagim oblikom AB-a (74).

Za uspješnost terapije važno je i što ranije dijagnosticiranje bolesti. Trenutno dostupni lijekovi, ali i lijekovi koji se nedavno odobreni pokazuju slabu učinkovitost u uznapredovalim fazama bolesti. Zbog toga je zajedno s farmakoterapijom potrebno naglasiti i važnost kvalitetnih *screening* programa kojima bi se AB dijagnosticirala što ranije.

## 5. OSTALI LIJEKOVI KOJI SU POKAZALI DJELOVANJE

Osim lijekova koji su razvijeni isključivo za liječenje AB-a potrebno je spomenuti da postoje paralelna istraživanja koja proučavaju terapijske mogućnosti mnogih drugih lijekova koji primarno nisu razvijeni za liječenje AB već za potpuno druga klinička stanja. Složena etiopatogeneza otvorila je široke mogućnosti za istraživanje uspješnosti različitih terapijskih pristupa. Postoje radovi u kojima se ispitivao učinak antidijabetika, antiepileptika levetiracetama pa čak i hormonske nadomjesne terapije na klinički ishod kod oboljelih s AB-om.

S obzirom na to da je ovo jako široka tema te postoji ogroman broj radova u nastavku ću spomenuti samo nekoliko najaktualnijih istraživanja iz ovog područja koja su dala određene pozitivne rezultate. U prethodnom odlomku može se uočiti da je značajan utjecaj na rezultate istraživanja antiamiloidne terapije imala prisutnost mutacije gena *APOE4* (59). Zanimljivo otkriće objavljeno je početkom 2023. godine gdje je uočena korelacija između boljih kognitivnih funkcija u starijoj životnoj dobi te uzimanja hormonalne nadomjesne terapije kod pacijentica koje su bile nositeljice *APOE4* gena. Prema podacima iz 2021. i 2022. godine (75, 76) dobno standardizirana prevalencija AB veća je kod ženskog spola te omjer žena i muškaraca iznosi 1,69 (1,64-1,73). Nekoliko radova (77, 78) pokazalo je da se estrogenski receptori eksprimiraju u cijelom mozgu te da estrogen regulira mnoge fiziološke procese na razini sinapsi, metabolizma neurona te krvno-moždane barijere, a prema radu Zhua i suradnika (79) pad razine estrogena u menopauzi jedan od glavnih etioloških čimbenika za razvoj AB-a u kod ženske populacije. Očekivalo se da će primjena hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) dovesti do usporenja progresije neurodegenerativnih promjena te se čak postavljalo i pitanje protektivnog učinka HNL-a. Ova saznanja nisu novijeg datuma te je već napravljeno nekoliko studija, ali su rezultati bili dosta varijabilni i oprečni. Potrebno je spomenuti studiju WHIMS iz 2004. godine (80) koja je pokazala da primjena samo estrogena povećava rizik od nastanka demencije za 49%, a primjena estrogena u kombinaciji s medroksiprogesteronom taj rizik povećava za čak 76%. Međutim, jedna druga studija pokazala je protektivno djelovanje estrogena u sklopu HNL te je zabilježen manji broj osoba koje su razvile AB (81). Zbog ovakvih dvojbenih rezultata napravljene su novije metaanalize s ciljem otkrivanja stvarnog učinka HNL na razvoj AB. Kao glavne varijable koje su utjecale na ishode starijih studija, Saleh i suradnici (82) u svojoj metaanalizi uključuju *APOE* genotip te dob u kojoj je HNL započeo. U nositeljica *APOE4* uočena je statistički značajna negativna povezanost između dobi

kada je započet HNL i volumena hipokampusa. Rano uvođenje HNL-a bilo je povezano s većim volumenom hipokampusa. Međutim, ova povezanost nije uočena kod oboljelih žena koje nisu bile nositeljice *APOE4* (83). Zaključak ove studije je da su ispitanice nositeljice *APOE4* koje su bile na HNL-u imale veći volumen ispitivanih moždanih struktura te bolje rezultate na kognitivnim testovima. Također je pokazano i da je ranija primjena HNL-a imala pozitivan utjecaj isključivo na nositeljice *APOE4* gena. Prema zaključku autora, važnost ovoga rada je naglašavanje važnosti personalizirane medicine u prevenciji i terapiji AB-a (82).

Tijekom istraživanja etiopatogeneze AB-a jedna od hipoteza nastanka bolesti je i upalna etiologija. Jedno istraživanje pokazalo je da oboljeli s reumatoidnim artritismom imaju manji rizik obolijevanja od AB-a. Međutim, veoma složena interakcija imunskog sustava i lijekova koje ti oboljeli uzimaju u kroničnoj terapiji ograničavala je razumijevanje ove kliničke pojave (48). U radu Pottera i suradnika (48) istraživao se protektivni učinak primjene GM-CSF-a ili sargramostima na razvoj AB-a. GM-CSF je hematopoetski modulator imunološkog sustava i proupalni citokin čiji korisni učinci na kogniciju mogu proizaći iz nekoliko mehanizama, a to su anti-apoptički učinci na neurone, promicanje neurogeneze i arteriogeneze te smanjivanje stvaranje glijalnih ožiljaka (49). Tijekom ove randomizirane, dvostruko slijepe studije koja je trajala tri tjedna ispitanici su podijeljeni u dvije grupe od po 20 osoba. Jedna grupa je dobila placebo, a druga sargramostim. Rezultati su pokazali da je 70% ispitanika koji su primali sargramostim imalo bolje rezultate na MMSE u usporedbi s 35% kod ispitanika koji su primali placebo (48). Rezultati su potvrdili opravdanost daljnjih istraživanja u sistemske terapiji koja bi se temeljila na upalnoj etiologiji AB-a.

Javnozdravstveni izazov današnjice predstavlja i dijabetes melitus tipa II čija incidencija raste posebice u starijih osoba. Postoje indicije koje upućuju na postojanje većeg rizika za razvoj AB kod osoba koje boluju od dijabetesa tipa 2. Rotterdamska studija provedena još 1996. godine pokazala je povećan rizik od razvoja demencija kod dijabetičara (83). Ova povezanost temelji se na neadekvatnoj reakciji moždanih stanica na inzulin što ima za posljedicu oštećenje sinaptičke funkcije te poremećaj metabolizma neurona i upalnog odgovora, a istraživanja su pokazala poboljšanje kognitivne funkcije u bolesnika s AB-om nakon primjene antidijabetika poput metformina, intranazalnog inzulina, tiazolidindiona i inkretina (83). Prema radu Michailidisa i suradnika objavljenom 2022. godine (83) ustanovljeno je da su neki antidijabetici djelovali neuroprotektivno, ali su neki pokazali i kontroverzne rezultate te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se objasnili rezultati. Sa sigurnošću je pokazano da inkretini i njihovi analozi imaju neuroprotektivno djelovanje, a da tiazolidindioni imaju

potencijal aktivirati moždane putove koje regulira IGF-1. Rosiglitazon je pokazao najozbiljnije nuspojave, a metformin najkontroverznije rezultate s obzirom na to da je uzimanje metformina povezano s manjkom vitamina B12 čiji manjak također može dovesti do neuroloških promjena te slabljenja kognitivnih funkcija (84). Međutim, autori navode da studija ima neka ograničenja prvenstveno zbog heterogenosti rezultata, ali i razlika u veličini ispitivanih grupa (84). Ipak, ova studija je važna jer su i AB i dijabetes tip 2 dvije bolesti čija incidencija raste na globalnoj razini te bi istraživanja koja bi potvrdila terapijski potencijal antidijabetika na AB dovela do znatnih pozitivnih pomaka.

Zaključno, potrebno je spomenuti da važnost farmakološke terapije AB leži i u personaliziranoj medicini, ali i u potencijalnom preventivnom liječenju stanja koja su povezana s većim rizikom za razvoj demencije.

## 6. ZAKLJUČAK

Unatoč svojoj kompleksnosti i složenosti, etiologija i patogeneza AB postaje znanstvenicima nešto jasnija. Razvoj tehnologije pomogao je u razumijevanju molekularne podloge bolesti čime su otvorena vrata istraživanju novih terapijskih mogućnosti. Više od 20 godina terapija se na globalnoj razini temeljila na četiri lijeka koji su većinom djelovali na simptome bolesti. Uspješnost terapije ograničava i kasno postavljena dijagnoza AB-a kada su prisutne izrazite i ireverzibilne promjene na mozgu. Međutim, odobrenje FDA-a za čak dva nova lijeka unatrag 2 godine probudila su novu nadu da će u relativno bližoj budućnosti čovječanstvo uspješno liječiti neurodegenerativne bolesti. Važno je nastaviti istraživanja u ovom području jer demografski trendovi pokazuju rast udjela starog stanovništva u ukupnoj populaciji, a visoka životna dob je glavni rizični faktor za razvoj AB-a. Razvoj novih tehnologija, a posebice umjetne inteligencije ubrzat će razvoj i istraživanja u ovom polju medicine. Otvaranje novih mogućnosti poput detaljnog mapiranja mozga, povezivanje svih etioloških čimbenika i razumijevanje metabolizma proteina odgovornih u patogenezi u konačnici bi trebali dovesti do otkrića još uspješnijih lijekova. Kao važan faktor u terapiji neurodegenerativnih bolesti postavlja se i pitanje što ranije dijagnostike. Istraživanja najnovijih lijekova, ali i istraživanja trenutno dostupne terapija pokazali su veću djelotvornost u ranijim fazama bolesti. Nove i naprednije tehnologije omogućit će prepoznavanje rizičnih čimbenika te će se moći odrediti osobe pod visokim rizikom za obolijevanje od AB godinama, a možda i desetljećima prije nastupa vidljivih kliničkih simptoma. Zbog svega navedenoga važno je naglasiti da je potrebna suradnja mnogih područja biomedicine, neurologije, genetike, ali i drugih srodnih znanosti kako bi se ubrzao razvoj novih terapijskih mogućnosti. Prema procjenama za samo nekoliko desetljeća broj oboljelih prijeći će 150 milijuna što će AB postaviti još više na ljestvici javnozdravstvenih problema te je zbog toga važno da se nakon dugo godina stagnacije napokon događaju pozitivni pomaci u terapiji. Za sada se glavne nade ulažu u lecanemab i aducanumab kao predstavnike pasivne antiamiloidne imunoterapije. Klinička istraživanja pokazuju određena neslaganja u rezultatima, ali ipak nakon dugo vremena ova dva lijeka su pokazala da možemo biti optimistični jer su rezultati istraživanja doveli do odobrenja ovih lijekova, ali za sad samo u SAD-u. Ako u bliskoj budućnosti nove i detaljnije studije potvrde djelotvornost ova dva lijeka možemo očekivati i njihovo odobrenje u EU te u Hrvatskoj, a osim toga velika količina znanja i informacija prikupljenih tijekom analiza metabolizma amiloida i

antiamiloidne terapije otvorit će vrata novim idejama te dovesti do novih spoznaja i eventualnih novih i još boljih terapijskih mogućnosti.



## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Marini Boban na razumijevanju, savjetima te pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i Medicinskom fakultetu i njegovim djelatnicima na prenesenom znanju. Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.

## 8. REFERENCE

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT *i sur.* Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: Trends in aging—United States and worldwide. *JAMA* 2003;289:1371–73.
3. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017;57:317-30. doi: 10.3233/JAD-161149. Erratum in: *J Alzheimers Dis.* 2018;61:459.
4. Alzheimer's Disease International [internet] London: Numbers of people with dementia around the world; c2023 [pristupljeno 5.2.2023.] Dostupno na: <https://www.alzint.org/u/numbers-people-with-dementia-2017.pdf>
5. Zhang, XX., Tian, Y., Wang, ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8:313–21. doi.org/10.14283/jpad.2021.15
6. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology.* 2014;13: 788–94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
7. Murphy MP, LeVine H 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):311-23. doi: 10.3233/JAD-2010-1221.
8. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122,1131- 35. doi: 10.1016/0006-291x(84)91209-9.
9. Srivastava AK, Pittman JM, Zerweck J, Venkata BS, Moore PC, Sachleben JR *i sur.*  $\beta$ -Amyloid aggregation and heterogeneous nucleation. *Protein Sci.* 2019 Sep;28(9):1567-81. doi: 10.1002/pro.3674. Epub 2019 Aug 6.
10. Chau E, Kim JR.  $\alpha$ -synuclein-assisted oligomerization of  $\beta$ -amyloid (1-42). *Arch Biochem Biophys.* 2022 Mar 15;717:109120. doi: 10.1016/j.abb.2022.109120.
11. Taylor HA, Przemyska L, Clavane EM, Meakin PJ. BACE1: More than just a  $\beta$ -secretase. *Obes Rev.* 2022 Jul;23(7): e13430. doi: 10.1111/obr.13430. Epub 2022 Feb 4.
12. Don W. Cleveland, Shu-Ying Hwo, Marc W. Kirschner, Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly, *Journal of Molecular Biology.* 1977;116(2):227-47. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(77\)90214-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(77)90214-5).
13. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease, *Current Opinion in Neurobiology.* 2021;69:131-38. doi.org/10.1016/j.conb.2021.03.003.
14. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 14. 2018;399–415. doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z

15. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101-15. doi: 10.2174/1570159x13666150716165726.
16. Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of presenilin/ $\gamma$ -secretase. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(1):3-28. doi: 10.3233/JAD-2011-101065.
17. Pizzo P, Basso E, Filadi R, Greotti E, Leparulo A, Pendin D *i sur.* Presenilin-2 and Calcium Handling: Molecules, Organelles, Cells and Brain Networks. *Cells.* 2020 Sep 25;9(10):2166. doi: 10.3390/cells9102166.
18. Chévez-Gutiérrez L, Bammens L, Benilova I, Vandersteen A, Benurwar M, Borgers M *i sur.* The Mechanism of  $\gamma$ -Secretase Dysfunction in Familial Alzheimer Disease. *EMBO J.* 2012;31:2261–74. doi: 10.1038/emboj.2012.79.
19. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S *i sur.* A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2012;488:96–99. doi: 10.1038/nature11283.
20. Lanfranco MF, Ng CA, Rebeck GW. ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 1;21(17):6336. doi: 10.3390/ijms21176336.
21. Washington University School of Medicine in St. Louis [internet]. St Louis: Knight Alzheimer Research Center; c2023 [pristupljeno 23.3.2023.] Dostupno na: <https://knightadrc.wustl.edu/professionals-clinicians/cdr-dementia-staging-instrument/>
22. Cleveland Clinic [internet]. Cleveland: Alzheimer's disease; c2023 [pristupljeno 23.3.2023.] Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/9164-alzheimers-disease>
23. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2018 Dec;33(8):500-7. doi: 10.1177/1533317518791401. Epub 2018 Aug 1.
24. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Apr;22(2):404-18. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.
25. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)* 2004;10(1):9–28. doi:10.1212/01.CON.0000293545.39683.cc.
26. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ., Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS *i sur.* Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology.* 2013;12(2),207–16. doi:10.1016/s1474-4422(12)70291-0
27. National Institutes of Health [internet]. Washington: National Institute on Aging/Alzheimer's Association; c2011 [pristupljeno 23.3.2023.] Dostupno na: [file:///C:/Users/PC/Downloads/Alzheimers-Diagnostic-Guide%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/PC/Downloads/Alzheimers-Diagnostic-Guide%20(1).pdf)
28. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE *i sur.* Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4. Epub 2021 Mar 2.

29. Rhodius-Meester HFM, van Maurik IS, Koikkalainen J, Tolonen A, Frederiksen KS, Hasselbalch SG *i sur.* Selection of memory clinic patients for CSF biomarker assessment can be restricted to a quarter of cases by using computerized decision support, without compromising diagnostic accuracy. *PLoS One.* 2020 Jan 15;15(1):e0226784. doi: 10.1371/journal.pone.0226784.
30. Blenow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *JIM.* 2018 Dec;284(6):643-63. doi.org/10.1111/joim.12816
31. Jack CR Jr, Bennett DA, Blenow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB *i sur.* Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr;14(4):535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
32. van Maurik IS, Vos SJ, Bos I, Bouwman FH, Teunissen CE, Scheltens P *i sur.* Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *Lancet Neurol.* 2019 Nov;18(11):1034-44. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30283-2.
33. Mimica N, Presečki P. How do we treat people with dementia in Croatia. *Psychiatr Danub.* 2010;22(2):363-6
34. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(3):779-94. doi: 10.3233/JAD-180766.
35. Kuns B, Rosani A, Varghese D. Memantine. 2022 Jul 11. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
36. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3.
37. Zhang N, Gordon ML. Clinical efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Chinese patients. *Clin Interv Aging.* 2018 Oct 11;13:1963-70. doi: 10.2147/CIA.S159920.
38. Kumar A, Gupta V, Sharma S. Donepezil. 2021 Dec 22. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
39. Hershey LA, Coleman-Jackson R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(4):309-19. doi: 10.1007/s40266-018-00636-7.
40. Patel PH, Gupta V. Rivastigmine. 2022 Jul 19. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.*
41. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):211-25. PMID: 18686744; PMCID: PMC2546466.
42. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 22;9(9):CD001191. doi: 10.1002/14651858.CD001191.pub4.

43. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
44. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis. *Brain Behav.* 2020 Nov;10(11):e01831. doi: 10.1002/brb3.1831.
45. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E *i sur.* Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1223-40. doi: 10.3233/JAD-170672.
46. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Galantamine. 2020.
47. Boban M. Demencije. Vidi li se „svjetlo na kraju tunela“ u terapiji Alzheimerove bolesti? *Medicinar,* 2022;64:13-6.
48. Potter H, Woodcock JH, Boyd TD, Coughlan CM, O'Shaughnessy JR, Borges MT *i sur.* Safety and efficacy of sargramostim (GM-CSF) in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2021 Mar 24;7(1):e12158. doi: 10.1002/trc2.12158.
49. Cummings J, Lee G, Nahed P. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. *Alzheimer's Dement.* 2022;8: e12295. doi.org/10.1002/trc2.12295
50. Yu H, Wu J. Amyloid- $\beta$ : A double agent in Alzheimer's disease? *Biomed Pharmacother.* 2021 Jul;139:111575. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111575. Epub 2021 Apr 10.
51. Nguyen KV. The human  $\beta$ -amyloid precursor protein: biomolecular and epigenetic aspects. *Biomol Concepts.* 2015 Mar;6(1):11-32. doi: 10.1515/bmc-2014-0041.
52. Melnyk P, Vingtdeux V, Burlet S, Eddarkaoui S, Grosjean ME, Larchanche PE *i sur.* Chloroquine and Chloroquinoline Derivatives as Models for the Design of Modulators of Amyloid Peptide Precursor Metabolism. *ACS chemical neuroscience.* 2015 Apr 15;6(4):559-69. doi: 10.1021/cn5003013. Epub 2015 Feb 6.
53. Hampel H, Vassar R, De Strooper B, Hardy J, Willem M, Singh N *i sur.* The  $\beta$ -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry.* 2021 Apr 15;89(8):745-56. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001. Epub 2020 Feb 13.
54. Yang G, Zhou R, Guo X, Yan C, Lei J, Shi Y. Structural basis of  $\gamma$ -secretase inhibition and modulation by small molecule drugs. *Cell.* 2021 Jan 21;184(2):521-33. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.049. Epub 2020 Dec 28.
55. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S *i sur.* Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):341-50. doi: 10.1056/NEJMoa1210951.
56. Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M *i sur.* Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2015 Nov;72(11):1324-33. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0607.

57. Manzano S, Agüera L, Aguilar M, Olazarán J. A Review on Tramiprosate (Homotaurine) in Alzheimer's Disease and Other Neurocognitive Disorders. *Front Neurol.* 2020 Jul 7;11:614. doi: 10.3389/fneur.2020.00614.
58. Hey JA, Yu JY, Versavel M, Abushakra S, Kocis P, Power A *i sur.* Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Mar;57(3):315-33. doi: 10.1007/s40262-017-0608-3.
59. Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA *i sur.* Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect". *J Prev Alzheimers Dis.* 2016;3(4):219-28. doi: 10.14283/jpad.2016.115.
60. Paquet C, Nicoll JA, Love S, Mouton-Liger F, Holmes C, Hugon J *i sur.* Downregulated apoptosis and autophagy after anti-A $\beta$  immunotherapy in Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2018 Sep;28(5):603-10. doi: 10.1111/bpa.12567. Epub 2018 Feb 6.
61. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC *i sur.* AN1792(QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005 May 10;64(9):1553-62. doi: 10.1212/01.WNL.0000159740.16984.3C.
62. Lacosta AM, Pascual-Lucas M, Pesini P, Casabona D, Pérez-Grijalba V, Marcos-Campos I *i sur.* Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A $\beta_{40}$  vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimers Res Ther.* 2018 Jan 29;10(1):12. doi: 10.1186/s13195-018-0340-8.
63. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, Wang J, Kaplow J, Lai RYK *i sur.* A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Apr 17;13(1):80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8. Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2022 May 21;14(1):70.
64. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, Lord A, Laudon H, Sjö Dahl J *i sur.* The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- $\beta$  protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):575-88. doi: 10.3233/JAD-140741.
65. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, Swanson C, Kaplow J, Osswald G *i sur.* Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Apr 6;8(1):14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
66. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, Swanson CJ, Reyderman L, Kanekiyo M *i sur.* Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther.* 2022 Dec 21;14(1):191. doi: 10.1186/s13195-022-01124-2.
67. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Aducanumab. 2021 Jun 25.

68. Alzheimer Europe [internet] Luxembourg: European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) responds to FDA approval of aducanumab; c2021 [pristupljeno 27.5.2023.] Dostupno na: <https://www.alzheimer-europe.org/news/european-alzheimers-disease-consortium-eadc-responds-fda-approval-aducanumab>
69. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D *i sur.* Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022 Jan 1;79(1):13-21. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
70. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(4):398-410. doi: 10.14283/jpad.2021.41.
71. Alzheimer's Research UK [internet] Cambridge: New Alzheimer's drugs, donanemab-what is it and how does it work?; c2023 [pristupljeno 27.5.2023.] Dostupno na: <https://www.alzheimersresearchuk.org/blog/new-alzheimers-drug-donanemab-what-is-it-and-how-does-it-work/>
72. Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of Aducanumab and Donanemab for Early Alzheimer Disease in the US. *JAMA Neurol.* 2022 May 1;79(5):478-87. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0315.
73. Ayalon G, Lee SH, Adolfsson O, Foo-Atkins C, Atwal JK, Blendstrup M *i sur.* Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2021 May 12;13(593):eabb2639. doi: 10.1126/scitranslmed.abb2639.
74. Teng E, Manser PT, Pickthorn K, Brunstein F, Blendstrup M, Sanabria Bohorquez S *i sur.* Safety and Efficacy of Semorinemab in Individuals With Prodromal to Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Aug 1;79(8):758-67. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.1375.
75. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2021 Mar;17(3):327-406. doi: 10.1002/alz.12328. Epub 2021 Mar 23.
76. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F *i sur.* GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022 Feb;7(2):105-25. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
77. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation.* 2020 Oct 23;17(1):317. doi: 10.1186/s12974-020-01998-9.
78. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med.* 2013 Mar;19(3):197-209. doi: 10.1016/j.molmed.2012.12.007. Epub 2013 Jan 22.

79. Zhu D, Montagne A, Zhao Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cell Mol Life Sci.* 2021 Jun;78(11):4907-20. doi: 10.1007/s00018-021-03830-w. Epub 2021 Apr 12.
80. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS *i sur.* Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004 Jun 23;291(24):2947-58. doi: 10.1001/jama.291.24.2947.
81. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC *i sur.* Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA.* 2002 Nov 6;288(17):2123-9. doi: 10.1001/jama.288.17.2123.
82. Saleh RNM, Hornberger M, Ritchie CW, Minihane AM. Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE4 women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPAD) cohort. *Alzheimers Res Ther.* 2023 Jan 9;15(1):10. doi: 10.1186/s13195-022-01121-5.
83. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia.* 1996 Nov;39(11):1392-7. doi: 10.1007/s001250050588.
84. Michailidis M, Tata DA, Moraitou D, Kavvadas D, Karachrysafi S, Papamitsou T *i sur.* Antidiabetic Drugs in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 22;23(9):4641. doi: 10.3390/ijms23094641.



## **9. ŽIVOTOPIS**

Zovem se Sven Lasta i rođen sam 16. studenog 1998. u Dubrovniku. Opću gimnaziju u Daruvaru završio sam 2017. godine te sam nakon toga upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnik sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. te sam dobitnik Rektorove nagrade za društveno korisni rad u akademskoj godini 2021./2022. za sudjelovanja na projektu Lov na tihog ubojicu u organizaciji Studentske sekcije za hipertenziju.