

THE COMPLEXITY OF ALZHEIMER'S DISEASE - NEW FRONTIERS

SLOŽENOST ALCHAJMEROVE BOLESTI - NOVE GRANICE

Elka Stefanova^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za neurologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: steela21@gmail.com

Abstract

Alzheimer's disease (AD) represents one of the most significant challenges in the field of neurodegenerative diseases of our time, with its increasing prevalence and lack of curative treatments, which highlights the urgent need for innovative therapeutic strategies.

It is a progressive disorder characterized by cognitive decline, impaired daily functioning and loss of independence. Its pathology is characterized by the accumulation of amyloid beta plaques and neurofibrillary tau protein tangles in the brain, accompanied by neuroinflammation and synaptic dysfunction. Genetic factors, such as mutations in the genes for APP, PSEN1 and PSEN2, directly cause familial forms, while the *APOE ε4* allele only contributes to an increased risk for AD development.

Advances in the identification and validation of reliable biomarkers from cerebrospinal fluid (CSF) and blood hold great promise for improving early diagnosis, monitoring disease progression, and assessing response to treatment not only in research but also in clinical practice in an effort to alleviate the burden of this devastating disease. Blood biomarkers in particular promise to significantly improve diagnostic accuracy and effectively simplify referral processes, and early diagnosis as well as timely access to treatment. Ongoing efforts shaping the integration of blood biomarkers in various clinical settings are paving the way toward precision medicine in AD. Research efforts are focused on the development of disease-modifying therapies that target the underlying pathological mechanisms of AD.

The current transformative period of knowledge about AD represents an important moment and promises significant changes in clinical conditions in the light of innovative immunotherapy that changes the course of the disease. Given the potential barriers that may impede access to AD therapy, and the need to expand treatment options beyond specialized centers, blood and CSF biomarkers provide an attractive option for screening and early detection of AD and monitoring treatment efficacy. This approach could be a testable scenario for how future clinical implementation could be designed, and how treatments proven to be successful in treating AD could be applied in daily clinical practice with widespread use of biomarkers.

Keywords:

subjective cognitive decline,
mild cognitive impairment,
diagnostic criteria,
genetics,
fluid biomarkers,
immunotherapy

Sažetak

Alchajmerova bolest (AB) predstavlja jedan od najznačajnijih izazova na polju neurodegenerativnih bolesti našeg vremena, sa svojom sve većom rasprostranjenosti i nedostatkom kurativnih tretmana, što naglašava hitnu potrebu za inovativnim terapijskim strategijama.

Radi se o progresivnom poremećaju koji karakterišu kognitivni pad, oštećeno svakodnevno funkcionisanje i gubitak samostalnosti. Patologija AB je obeležena akumulacijom amiloidnih beta plakova i neurofibrilarnih tau proteinskih spletova u mozgu, pratećom neuroinflamacijom i sinaptičkom disfunkcijom. Genetski faktori, kao što su mutacije u genima za amiloidni prekursorski protein (APP), presenilin 1 i 2 (PSEN1 i PSEN2), direktno izazivaju familijarne oblike, dok alel *APOE ε4*, doprinosi samo povećanom riziku za razvoj AB.

Napredak u identifikaciji i validaciji pouzdanih biomarkera iz cerebrospinalne tečnosti (CSF) i krvi obećava mnogo u cilju poboljšanja rane dijagnoze, praćenja progresije bolesti i procene odgovora na lečenje, ne samo u istraživanjima već i u kliničkoj praksi, u nastojanju da se ublaži teret ove razorne bolesti. Biomarkeri iz krvi naročito obećavaju da će značajno poboljšati dijagnostičku tačnost i efikasno pojednostaviti procese upućivanja i postavljanja rane dijagnoze, kao i pravovremeni pristup lečenju. Tekući naponi koji oblikuju integraciju krvnih biomarkera u različitim kliničkim okruženjima utiru put ka preciznoj medicini u AB. Istraživački naponi su usmereni na razvoj terapija koje modifikuju bolest koje ciljaju na osnovne patološke mehanizme AB. Aktuelni transformativni period saznanja o AB predstavlja važan momenat i obećava značajne promene i u kliničkim uslovima u svetlu inovativne imunološke terapije koja menja tok bolesti.

Imajući u vidu potencijalne prepreke koje mogu ometati pristup terapiji AB, kao i potrebu da se prošire mogućnosti lečenja izvan specijalizovanih centara, biomarkeri iz krvi i CSF pružaju atraktivnu opciju za skrining i rano otkrivanje AB, kao i za praćenje efikasnosti lečenja. Ovaj pristup bi mogao biti scenario koji se može testirati u vezi sa načinom na koji bi predstojeća klinička ispitivanja mogla da se osmisle, a i kako bi tretmani za koje je potvrđeno da su uspešni u lečenju AB mogli da se primenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uz široku primenu biomarkera.

Ključne reči:

subjektivni kognitivni poremećaj, blagi kognitivni poremećaj, dijagnostički kriterijumi, genetika, fluidni biomarkeri, imunoterapija

Uvod

Alchajmerova bolest (AB), kao najčešći neurodegenerativni poremećaj, predstavlja pretnju po zdravlje za oko 35 miliona starijih osoba širom sveta (1) i navodi se kao sedmi vodeći uzrok smrti u 2020 (2). Ukupan procenjeni globalni socioekonomski teret AB premašuje 1,3 triliona dolara godišnje, a očekuje se da će se udvostručiti do 2030 (3). Sa zastupljenošću od oko 60 - 80% svih demencija, AB predstavlja ogroman teret ne samo za pojedince već i za njihove porodice i zdravstvene sisteme. Prevalencija, koja dostiže epidemijske razmere, kreće se od 1% posle 65. godine života do 30 % posle 85 godina starosti. Metaanaliza o incidenciji klasične AB u Evropi otkrila je da se prevalencija AB smanjuje kako se starosni slojevi koji su istraživani približavaju 9. ili 10. deceniji života (4). U toj starosnoj skupini hipokampalna skleroza je češća i vezuje se za patologiju transaktivnog DNK vezujućeg proteina-43 (TDP-43), što rezultira kliničkom manifestacijom koja se često pogrešno pripisuje AB (4-7). Isto tako Levijeva (*Lewy*) tela, tau i vaskularna patologija preuzimaju preimućstvo u kasnijim starosnim grupama. Dokazi iz literature ukazuju da je, pored starosti, pol jedan jedna od najvažnijih determinanti trenutnog epidemiološkog statusa AB (8). Smatra se da reproduktivna istorija pojedinca i promene nivoa ženskih

hormona tokom života doprinose većem riziku za AB kod žena (9). Velika studija asocijacije na X-hromozomu (XWAS) u pacijenata sa AB identifikovala je novi lokus *SLC9A7* koji reguliše pH homeostazu u Goldžijevim sekretornim odeljcima i očekuje se da će imati nizvodne efekte na akumulaciju beta amiloida (9).

Klinička definicija Alchajmerove bolesti kao kontinuum

Koncept AB kao jedinstvenog entiteta, koji postepeno napreduje od normalne kognicije do demencije, uključuje različite kliničke fenotipove, postavljen je nakon decenija studija i debatih razmatranja. Spekter prekliničkih i kliničkih stanja kognitivnog propadanja u osoba koji su na trajektoriji za razvoj AB ide preko subjektivnog kognitivnog poremećaja (SKP) (kognitivne tegobe sa normalnim kognitivnim skrining testom), blagog kognitivnog poremećaja (BKP) (10, 11) i dalje do demencije.

Subjektivni kognitivni poremećaj je, kao entitet, uveden 2014. godine da bi se opisalo stanje u kome pojedinac doživljava da je došlo do smanjenja kognitivnih sposobnosti, ali učinak na neuropsihološkim testovima i u svakodnevnom funkcionisanju ne ukazuje da postoji

merljivo objektivno kognitivno oštećenje. Bez obzira na nedostatak dokaza za objektivno kognitivno oštećenje, subjektivni pad kognitivnih funkcija doživljen od pojedinca može postati sve važniji za kliničare jer raste broj osoba sa takvim problemima koje traže medicinsku pomoć i savet. Populacione studije sugerišu da između 50% i 80% starijih pojedinaca (starijih od 70 godina), koji na kognitivnim testovima ne prikazuju ispađe, prijavljuju neki oblik samoopserviranog uočenog pada u kognitivnom funkcionisanju (12, 13).

Sledeća instanca je BKP, za koji postoji objektivno oštećenje u jednom kognitivnom domenu, najčešće na testovima pamćenja:

a) rezultati koji su $> 1,5$ SD odstupanja ispod normativne srednje vrednosti na bilo kom testu u okviru specifičnog kognitivnog domena

b) rezultati $> 1,0$ SD ispod normativne srednje vrednosti na najmanje dva odvojena testa jednog kognitivnog domena ili

c) rezultat $> 1,0$ SD ispod normativne srednje vrednosti u najmanje tri kognitivna domena (14).

Alternativno, klinička odluka koja se zasniva na dostupnim kliničkim i neuropsihološkim informacijama može se koristiti za određivanje stepena kognitivnog oštećenja. Metaanaliza longitudinalnih epidemioloških studija kognitivno neoštećenih pojedinaca sa SKP, praćenih najmanje 4 godine, zabeležila je budući pad do BKP kod 27% pojedinaca, a do demencije kod 14% (15). Uprkos različitim ograničenjima, to što SKP nije uvek povezan sa progresivnim kognitivnim pogoršanjem kod većine pojedinaca moglo bi da bude rani pokazatelj budućeg kognitivnog pada za neke pojedince (16).

Longitudinalne studije sugerišu da kognitivna oštećenja u ovoj ranoj fazi mogu ostati relativno konstantna nekoliko godina (16). Ova faza odgovara kliničkom konceptu SKP ili BKP, u kojem pojedinac ima subjektivne simptome (pretežno gubitak pamćenja) i/ili merljive kognitivne deficite, ali je samostalan bez značajnih oštećenja u definisanim aktivnostima svakodnevnog života. Debata se nastavlja, ali prospektivne studije su pokazale da ljudi sa amnestičnim BKP (oblik koji karakteriše gubitak pamćenja) imaju do 15x veći rizik da razviju demenciju u longitudinalnom praćenju, što ukazuje da može biti dosta objektivna najava za AB (17).

Trenutno su detaljni testovi epizodične memorije najbolji neuropsihološki prediktori naknadne konverzije BKP u AB na nivou grupe (15, 17). Pozitivan nalaz bimarkera za beta amiloidnu patologiju u cerebrospinalnoj tečnosti (CST) i/ili tipičan profil neurovizualizacionog nalaza identifikuju rane promene u mozgu, kako strukturne, tako i metaboličke (18). Kombinacija gore navedenih markera poboljšava dijagnostičku tačnost u predviđanju kognitivnog poremećaja kod ljudi u ovoj fazi u poređenju sa onom postignutom samo jednim od modaliteta (19). Stabilna faza BKP završava se uočljivim padom kognitivnih funkcija, koji traje dve do pet godina (19).

Klinička manifestacija Alchajmerove bolesti

U klasičnoj formi AB oštećenje pamćenja je univerzalan i, u većini slučajeva, prvi simptom. Prepoznati su i brojni atipični (nememorijski) klinički sindromi, posebno u slučajevima sa ranijim početkom. Ovo uključuje posteriornu kortikalnu atrofiju (engl. *posterior cortical atrophy* - PCA), logopenijsku afaziju (engl. *logopenic progressive aphasia* - LPA) i frontalnu varijantu AB. U PCA su zabeležena dva kliničko-radiološka podtipa: okcipitotemporalni i biparijetalni. Vizuelni deficiti u identifikaciji objekata, simbola, reči ili lica karakterišu prvi podtip, dok su ispadi po tipu vizuelnog zanemarivanja, apraksije i Gerstmanov ili Balintov sindrom tipični za drugi podtip (20, 21).

Kod LPA pacijenti imaju izražene pauze u pronalaženju reči, anomiju, nemogućnost ponavljanja i oštećenje radne memorije (22-24). Frontalna AB, koja je retka, može veoma da liči na bihevioralnu varijantu frontotemporalne demencije (engl. *frontotemporal dementia* - FTD) (22, 23). Neke mutacije *PSEN1* povezane su sa dodatnim karakteristikama, uključujući izražen mioklonus, epileptične napade i spastičnu paraparezu (25). Definicija atipičnih fokalnih sindroma u okviru spektra AB prvobitno je predložena na osnovu opisa ukupno 276 pojedinačnih slučajeva (76 CBS, 40 PCA, 160 PPA) (26). Zahvaljujući dostupnosti *in vivo* neuropatoloških markera, sistematska istraživanja su pokazala da fokalni sindromi čine 6 - 14% slučajeva AB (22, 26).

U skorašnjoj studiji analiza tau pozitronskom emisijom tomografijom (tau-PET) kod 1612 osoba identifikovane su četiri različite manifestacije AB na osnovu širenja tau patologije:

a) limbički (apolipoprotein $\epsilon 4+$ (APOE $\epsilon 4+$), manje zastupljen tau, amnestička manifestacija, kasniji početak, 32,7% slučajeva)

b) lateralni temporalni (više tau patologije, brzo progresivno, oštećenje u više domena, asimetrično, 18,1% slučajeva)

c) pošteđeni medijalni temporalni režanj (APOE $\epsilon 4-$, raniji početak, disegzekutivni tip ispada, 30,2% slučajeva) i

d) posteriorni (kasniji početak, sporo progresivna bolest, vizuelno-prostorno oštećenje, 19% slučajeva, poznata kao PCA ili atipična AB) (27).

Evolucija dijagnostičkih kriterijuma za Alchajmerovu bolest kroz vreme

Dijagnostički kriterijumi za AB pretrpeli su brojne promene od 1984. godine. Na početku su se zasnivali uglavnom na kliničkoj proceni, a od 1997. godine pa nadalje prvenstveno na post mortem neuropatološkim nalazima, na prisustvu neuritičkih plakova i neurofibrilarnih klubadi (28). U 2011. godini Američki nacionalni institut za starenje i Alchajmerova asocijacija (engl. *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* - NIA-AA) (29), odobrili su, u istraživačke svrhe, dijagnozu prekliničke AB na osnovu prisustva pozitivnih biomarkera beta

amiloida i tau proteina u cerebrospinalnoj tečnosti i/ili prema cerebralnom amiloid PET nalazu (30).

Godine 2018. grupa autora (31) kreirala je NIA-AA istraživački okvir, uključujući „AT(N)“ klasifikaciju zasnovanu na „nepriistrasnoj deskriptivnoj klasifikacionoj šemi za biomarkere Alchajmerove bolesti“, koju su sami predložili 2016. (32). Klasifikacija „A/T/(N)“, kako je napisana 2018. godine, stavlja ključni naglasak na „A“, biomarkere beta amiloid ($A\beta$) plakova i „T“, tau biomarkere. Nasuprot tome, biomarkeri neurodegeneracije „(N)“, uključujući hipometabolizam na pozitronskoj emisionoj tomografiji fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) i atrofiju na magnetnoj rezonanci (MRI), stavljeni su u zagradi, što ukazuje na manju dijagnostičku ulogu (31).

U poslednjoj predloženoj preporuci (2024), AB se definiše kao biološki proces koji počinje pojavom neuropatoloških promena i pored toga što su osobe asimptomatske. Progresija neuropatološkog opterećenja dovodi do kasnije pojave i progresije kliničkih simptoma. Rano promenljivi biomarkeri, nazvani jezgrovnj (Core 1) 1. reda podrazumevaju:

- a) dokaze na amiloidnoj PET
- b) odobrene biomarkere iz cerebrospinalne tečnosti
- c) potvrđene biomarkere u plazmi (posebno fosforilani tau 217, p-tau 217) koji mapiraju na amiloidnu beta ili AB tauopatiju.

Prema ovoj preporuci, abnormalni rezultat jezgrovnj biomarkera 1. reda je dovoljan za postavljanje dijagnoze AB, kao i za informisanje o donošenju kliničkih odluka tokom kontinuuma bolesti (33). Jezgrovnj (Core 2) biomarkeri 2. reda (biofluidni i tau PET) mogu pružiti prognostičke informacije, a kada su abnormalni, potvrđuju AB i ukazuju da patologija objašnjava kliničke ishode (**tabela 1**).

U ovim preporukama opisana je integrisana biološka i klinička šema stadijuma (**tabela 2**) koja uzima u obzir uobičajene kopatologije: kognitivnu rezervu i otpornost mozga koje mogu modifikovati odnose između kliničkih i bioloških stadijuma AB (33).

U **tabeli 2** su navedeni testovi. U fokusu ove tabele je plazmin p-tau 217, a ne druge varijante p-tau 231, p-tau 181 ili $A\beta_{42/40}$, jer p-tau 217 obično nadmašuje ove druge testove plazme u direktnom odnosu poređenja. Procenat p-tau je odnos p-tau 217/nefosforilani tau 217. Kombinacije Core 1 biomarkera se takođe mogu koristiti za dijagnozu. P-tau 205, MTBR-tau 243 i nefosforilani tau fragmenti nisu prošli isti nivo testiranja validacije kao tau PET; međutim, oni su uključeni i podržavaju „konceptualnu“ šemu scenografije definisanja stadijuma bolesti.

Genetički aspekti Alchajmerove bolesti

Poznato je da je AB je složen multifaktorski neurodegenerativni poremećaj i najčešći oblik demencije, sa procenama heritabilnosti do ~70% iz studija blizanaca. Progresivno veće studije asocijacija na nivou genoma (engl. *genome-wide association study* - GWAS) nastavile su da proširuju naše znanje o genetskoj arhitekturi AB. O porodičnoj agregaciji javljanja AB zna se dosta dugo, a rizik za

srodnike u prvoj liniji veći je 10 - 40% nego kod pacijenata koji nemaju porodičnu anamnezu o ovoj bolesti. Studije blizanaca su otkrile da je podudarnost veća kod monozi-gotnih nego kod dizigotnih blizanaca, što ukazuje na prisustvo genetske komponente, ali sugerisano je da su faktori životne sredine takođe od značaja (34, 35).

Monogenetske mutacije su opisane u tri gena:

- a) u amiloidnom prekursorskom proteinu (APP mutacija na hromozomu 21) (36)
- b) u presenilinu 1 (PSEN1 na hromozomu 14) (37)
- c) presenilinu 2 (PSEN2 na hromozomu 1) (38, 39).

Prema nedavnom pregledu internet stranica (<https://www.alzforum.org/alzgene>) o genetici mutacije povezane sa AB i FTD, koje se kontinuirano ažuriraju, prijavljena je 51 patogena mutacija na APP genu, 219 na PSEN1 genu i 16 na PSEN2 genu.

Kod mlađih pacijenata, posebno kod onih koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu, pristupa se genetskom testiranju, uz odgovarajuću saglasnost, posebno radi identifikacije autozomno dominantnih genetskih uzroka za AB (34). U današnje vreme sve je veća dostupnost genetskih panela koji koriste tzv. „sekvenciranje sledeće generacije“ po razumnoj ceni. Rutinsko testiranje genetskih faktora rizika (npr. APOE status) nije trenutno obavezno (34), ali je, prema aktuelnim smernicama, to veoma značajan podatak koji određuje rizik od neželjenih nuspojava u primeni terapije monoklonalnim antitelima.

U sporadičnom obliku AB, koji čini oko 99% slučajeva bolesti, glavni genetski faktor koji povećava relativni rizik od razvoja AB je $\epsilon 4$ varijanta APOE gena. Jedan alel $\epsilon 4$ povećava rizik od razvoja AB za oko tri puta, dok oba alela $\epsilon 4$ povećavaju relativni rizik za osam do dvanaest puta (40).

Celogenomske studije asocijacije ili tzv. studije asocijacije u čitavom genomu (GWAS) pokazale su mnogobrojne razlike u pojedinačnim nukleotidnim polimorfizmima (engl. *single-nucleotide polymorphism* - SNP) između pacijenata sa AB i zdravih kontrola. Ispostavilo se da su ovi varijeteti uključeni u puteve metabolizma holesterola, imunog odgovora, zapaljenja, endocitoze i promet vezikula, funkcija citoskeleta i aksona transporta, ali i tau vezivanja i APP obrade. Studije asocijacije u čitavom genomu u AB iz više različitih kohorti do sada su identifikovale više od 80 lokusa, pri čemu je većina pronađena u populaciji evropskih predaka, prvenstveno zbog značajno većih veličina uzorka. Ova otkrića su značajno doprinela našem razumevanju genetske osnove AB i otkrila uloge mikroglijalne eferocitoze i metabolizma APP u patogenezi AB. Ipak, značajan deo genetske arhitekture AB tek treba da bude otkriven (41).

Značaj fluidnih biomarkera u Alchajmerovoj bolesti

Konceptualna promena u definisanju AB bila je snažno podržana biološkim pristupom. Drugim rečima, opisano otkriće heterogene i dinamičke prirode AB omogućeno je napretkom istraživanja u oblasti biomarkera.

Tabela 1. Kategorizacija fluidnih i “imaging” biomarkera.

Kategorija biomarkera	Biomarkeri iz CST ili iz plazme	“Imaging”
Jezgrovni biomarkeri		
Jezgrovni biomarkeri 1.reda		
A: (beta amiloidna proteinopatija)	Aβ42	amiloidni PET
T1: (fosforilisani i izlučeni tau vezan za AB)	p-tau 217, p-tau 181, p-tau 231	-
Jezgrovni biomarkeri 2. reda		
T2: (AB tau proteinopatija)	MTBR-tau 243, drugi p-tau oblici (npr. p-tau 205), nefosforilisani tau fragmenti srednjeg regiona	Tau PET
Biomarkeri nespecifičnih procesa uključenih u patofiziologiju AB		
N: (povreda, disfunkcija, ili degeneracija neuropila)	NfL	Strukturni MRI FDG-PET
I: (inflamacija)/astrocitna aktivacija	GFAP	
Biomarkeri ne-AB patologije		
V: vaskularna povreda mozga		Infarkti na MRI ili CT,WMH
S: alfa sinuklein	αSyn-SAAa	

Aβ - beta amiloid; AB - Alchajmerova bolest; αSyn-SAA - test amplifikacije alfa sinukleinskog zasejavanja; CST - cerebrospinalna tečnost; CT - kompjuterizovana tomografija; FDG - fluorodeoksiglukoza; GFAP - glijalni fibrilarni kiseli protein; MRI - magnetna rezonanca; MTBR - region za vezivanje mikrotubula; NfL - neurofilamenti lakih lanaca; PET - pozitronska emisiona tomografija; p-tau - fosforilisani tau; WMH - hiperintenzitet bele mase mozga.

Tabela 2. Predviđeni testovi za “imaging” biomarkere i za biomarkere iz CST i plazme.

Namenjena upotreba	Biomarkeri iz CST	Biomarkeri iz plazme	“Imaging” biomarkeri
Dijagnoza			
A: (beta amiloidna proteinopatija)	Aβ42	-	Amiloidni PET
T1: (fosforilisani i izlučeni tau vezan za AB)	-	p-tau 217	-
Hibridne mere	p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42, Aβ42/40	% p-tau 217	-
Stadijumi, prognoza kao indikator efekta biološkog tretmana			
A: (beta amiloidna proteinopatija)	-	-	Amiloidni PET
T1: (fosforilisani i izlučeni tau vezan za AB)		p-tau 217	
Hibridne mere	p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42; Aβ42/40	% p-tau 217	
T2: (AB tau proteinopatija)	MTBR-tau243, drugi p-tau oblici (npr. p-tau 205), nefosforilisani tau fragmenati srednjeg regiona	MTBR-tau 243, drugi p-tau oblici (npr. p-tau 205), nefosforilisani tau fragmenata srednjeg regiona	Tau PET
N: (povreda, disfunkcija ili degeneracija neuropila)	NfL	NfL	
I: (inflamacija)/astrocitna aktivacija	GFAP	GFAP	
Identifikacija kopatologije			
N: (povreda, disfunkcija ili degeneracija neuropila)	NfL	NfL	Strukturni MRI FDG PET
V: vaskularna povreda mozga			Infarkt na MRI ili CT, WMH
S: alfa sinuklein	αSyn-SAAa		

Aβ - beta amiloid; AB - Alchajmerova bolest; αSyn-SAA - test amplifikacije alfa sinukleinskog zasejavanja; CST - cerebrospinalna tečnost; CT - kompjuterizovana tomografija; FDG - fluorodeoksiglukoza; GFAP - glijalni fibrilarni kiseli protein; MRI - magnetna rezonanca; MTBR - region za vezivanje mikrotubula; NfL - neurofilamenti lakih lanaca; PET - pozitronska emisiona tomografija; p-tau - fosforilisani tau; WMH - hiperintenzitet bele mase mozga.

Prethodnim, čistim kliničkim pristupom mogla bi se dijagnosticirati samo manifestna bolest, tj. bolest u fazi za koju se danas zna da je samo kulminacija dugotrajnog patološkog procesa. Međutim, uz pomoć biomarkera, u mogućnosti smo da definišemo prisustvo početne AB kod pojedinca, u odsustvu kliničke manifestacije (42, 43).

Na snazi su referentne metode i materijali za standardizaciju A β 42 testova u CST, kao i testovi kliničke hemije visoke preciznosti na potpuno automatizovanim instrumentima, što je dobro za potpunu primenu ovih biomarkera u kliničkoj laboratorijskoj praksi sa jedinstvenim referentnim granicama za sve centre širom sveta (44). U mnogim evropskim zemljama biomarkeri iz likvora se već koriste u kliničkoj laboratorijskoj praksi, u skladu sa propisima specifičnim za zemlju.

Biološki koncept i definicija AB naglašavaju da klinička slika - kognitivno oštećenje, predstavlja simptom ili znak bolesti, tj. odraz jednog ili više neuropatoloških konstrukata, čija se biološka priroda može tačno proceniti biomarkerima (42-45).

Ispitivanje CST može se koristiti za potvrdu molekularne dijagnoze AB, ali i za isključivanje retkih, reverzibilnih uzroka kognitivnog oštećenja. Nedavna metaanaliza pokazala je dosledne nalaze iz 231 publikacije, uključujući 15.699 pacijenata sa AB demencijom i 13.018 kontrola sa sledećim prosečnim vrednostima za 3 biomarkera:

- a) 0,56x sniženje za A β 42 (95% CI 0,55 - 0,58)
- b) 2,54x povećanje za t-Tau (95% CI 2,44 - 2,64)
- c) 1,88x povećanje za p-Tau (95% CI 1,79 - 1,97)

(46).

U rutinskoj kliničkoj upotrebi još nemamo AB specifičnih biomarkera na bazi krvi, ali u poslednjih nekoliko godina napravljeni su veliki naponi na tom polju i uskoro se očekuje primena prvih testova koji će određivati da li je potrebno ići u dalja ispitivanja, naravno, uz ostale delove slagalice u postavljanju dijagnoze, a to su: klinička slika, neuropsihološki nalaz, "imaging" nalaz, neophodne za dijagnozu AB. Testovi krvi koji kombinuju nivoe p-tau 217 i A β 42/40 mogu biti korisni za skrining subjekata koji su kognitivno intaktni, sa ranim i ispod praga za kliničko prepoznavnje stadijuma patologije mozga, za buduća ispitivanja prevencije u AB (47, 48). U studiji sa 1402 učesnika iz 3 odabrane kohorte, p-tau 217 u plazmi je razlikovao AB od drugih neurodegenerativnih bolesti, sa značajno većom tačnošću od drugih biomarkera u plazmi i/ili MRI. Uz to je bio podudaran sa ključnim merama, zasnovanim na analizi biomarkera iz CST ili na PET-skenu sa obeleživačem za amiloid ili tau (49).

Nedavno je, na osnovu podataka dobijenih od 52.645 odraslih bez demencije u UK Biobank, sa 1417 slučajeva incidencije demencije u toku 14,1 godina praćenja, pokazano da proteomika bez presedana nudi priliku za predviđanje početka demencije. Od 1463 proteina, plazma GFAP, NEFL, GDF15 i LTBP2 (navedeni po važnosti) dosledno su se najviše povezivali sa incidentnom demencijom svih uzroka, AB i vaskularnom demencijom (VaD). Kombinujući GFAP (ili GDF15) sa demografskim podacima, dobija se poželjno predviđanje za bilo koju demenciju.

Pojedinci sa višim nivoima GFAP-a imali su 2,32x veće izgleda za razvoj demencije. Glijalni fibrilarni kiseli protein i NEFL su počinjali da se menjaju najmanje 10 godina pre dijagnoze demencije, sa preporukom za primenu u skriningu kod ljudi sa visokim rizikom od demencije i za ranu intervenciju (50).

Starost je još jedan faktor koji se uzima u obzir, posebno kod „najstarijih starih“. Smatra se da veza između patoloških lezija u mozgu i kliničkog statusa slabi u podmaklim godinama. Na primer, žena od 60 do 65 godina sa kognitivnim oštećenjima, koja je pozitivna na amiloid, ima doživotni rizik oko 30% od razvoja AB demencije, dok je za amiloid pozitivnu 85-godišnju ženu životni rizik manji i iznosi negde oko 14% (51).

Farmakoterapija

Do danas zvanično odobrena terapijska opcija za AB u Evropi raspolaže sa četiri leka, koja su dizajnirana devedesetih godina 20. veka: tri inhibitora enzima acetilholinesteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) i jednog inhibitora glutamata (memantin) (52). Prvu grupu lekova čine simptomatske terapije zasnovane na holinergičkoj hipotezi AB o početnoj patologiji bolesti u Majnertovom (*Meinert*) jezgru, glavnom proizvođaču acetilholina, što dovodi do smanjenja acetilholina u mozgu ovih pacijenata (49). Ekscitotoksična hipoteza AB je opravdala upotrebu anti-NMDA, inhibitora glutamata, koji je odobren u lečenju umerenih do teških stadijuma bolesti (52).

Imunoterapija u Alchajmerovoj bolesti

Na osnovu metaanalize (53) koja je uključivala 33 randomizovana kontrolisana ispitivanja sa 8 različitih monoklonskih antitela sa ukupno 21.087 pacijenata, može se zaključiti da je adukanumab najverovatnije postigao najbolji terapijski efekat na osnovu promena na Mini-mental testu (engl. *mini-mental state examination* - MMSE) i na kliničkoj skali za demenciju. Donanemab je pokazao bolji učinak od drugih monoklonskih antitela na skali za procenu kognitivnog statusa Alchajmerove bolesti - kognitivnoj podskali (engl. *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale* - ADAS-cog), kao i na kontrolnom amiloidnom nalazu na PET-u. Izgleda da je lekanemab najviše doprineo poboljšanju i očuvanju funkcionalnosti u svakodnevnom životnim aktivnostima. U analizi incidencije neželjenih događaja u lečenju monoklonskim antitelima najmanji potencijal za neželjene događaje je pokazao ganterumab, dok je lekanemab pokazao više neželjenih događaja. U studiji sa solanezumabom zabeležena je najmanja incidencija abnormalnih nalaza na imidžingu u vezi sa amiloidom (engl. *Amyloid-related imaging abnormalities* - ARIA-E) i cerebralnom mikrohemoragijom (ARIA-H) od svih ostalih ispitivanih imunoterapijskih opcija (53). Uprkos imunoterapiji, koja značajno povećava rizik od neželjenih događaja i ARIA, podaci sugerišu da monoklonska antitela mogu efikasno da poboljšaju kognitivne funkcije pacijenata sa blagim i umerenim AB slučajevima. Ne

možemo da ne pomenemo trend neprihvatanja i umanjivanja značaja novog pristupa u lečenju AB (54).

Literatura

1. WHO. Dementia. Pristupljeno 20.5.2023. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. WHO. The Top 10 Causes of Death. Pristupljeno 20.5.2023. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Gauthier S, Webster C, Servaes S, Morais JA, Rosa-Neto P. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. London, England: Alzheimer's Disease International. 2022.
4. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and Incidence of Alzheimer's disease in Europe: Meta-analysis. *Neurología*. 2017; 32(8):523-32.
5. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "Brain aging": Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol*. 2011; 121(5):571-87.
6. Schneider JA, Nelson PT. Reply: Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (late). *Brain*. 2019; 142(8):e43.
7. Nelson PT, Schneider JA, Jicha GA, Duong MT, Wolk DA. When Alzheimer's is LATE: Why does it matter? *Ann Neurol*. 2023; 94(2):211-22.
8. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(9):1171-83.
9. Belloy ME, Le Guen Y, Stewart I, Williams K, Herz J, Sherva R, et al. Role of the X Chromosome in Alzheimer Disease Genetics. *JAMA Neurol*. 2024; 81(10):1032-42.
10. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(4):737-52.
11. Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2004; 10:S34-41.
12. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014; 10(6):844-52.
13. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement*. 2019; 15(3):456-76.
14. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3):183-94.
15. Mitchell A, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 130(6):439-5.
16. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020; 19(3):271-8.
17. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90(3):126-35.
18. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014; 13(6):614-29.
19. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016; 12(3):292-323.
20. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012; 11(2):170-8.
21. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017; 13(8):870-84.
22. Villain N, Dubois B. Alzheimer's disease including focal presentations. *Semin Neurol*. 2019; 39(2):213-26.
23. Black SE. Focal cortical atrophy syndromes. *Brain Cogn*. 1996; 31(2):188-229.
24. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SE, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011; 76(11):1006-14.
25. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med*. 2010; 4(1):99-112.
26. Storandt M, Head D, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC. Toward a multifactorial model of Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(10):2262-71.
27. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2021; 27(5):871-81.
28. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr. A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. *Neurology*. 2019; 92(22):1053-9.
29. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3):280-92.
30. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55(3):306-19.
31. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4):535-62.
32. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016; 87(5):539-47.
33. Jack CR Jr, Andrews SJ, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for the diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2024; 30(8): 2121-4.
34. Neuner SM, Tcw J, Goate AM. Genetic architecture of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2020; 143:104976.
35. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(2):168-74.
36. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991; 353(6347):844-6.
37. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995; 375(6534):754-60.
38. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*. 1995; 269(5226):973-7.
39. Alzheimer's Association Report. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020; 16:391-460.
40. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993; 261(5123):921-3.
41. Andrews SJ, Renton AE, Fulton-Howard B, Podlesny-Drabiniok A, Marcora E, Goate AM. The complex genetic architecture of Alzheimer's disease: novel insights and future directions. *EBioMedicine*. 2023; 90:104511.
42. Zetterberg H, Blennow K. Moving fluid biomarkers for Alzheimer's disease from research tools to routine clinical diagnostics. *Mol Neurodegener*. 2021; 16(1):10.
43. Dubois B, von Arnim CAF, Burnie N, Bozeat S, Cummings J. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential

- diagnosis and recognition of atypical variants. *Alzheimers Res Ther.* 2023; 15(1):175.
44. Leitaó MJ, Silva-Spinola A, Santana I, Olmedo V, Nadal A, Le Bastard N, et al. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1):91.
45. Hunter TR, Santos LE, Tovar-Moll F, De Felice FG. Alzheimer's disease biomarkers and their current use in clinical research and practice. *Mol Psychiatry.* 2024; 4:1-3.
46. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016; 15(7):673-84.
47. Janelidze S, Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, Palmqvist S, Mattsson-Carlsson N, et al. Plasma Phosphorylated Tau 217 and A β 42/40 to Predict Early Brain A β Accumulation in People Without Cognitive Impairment. *JAMA Neurol.* 2024; 81(9):947-57.
48. Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, Zetterberg H, Karl J, Zink K, et al. Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related beta-Amyloid Status. *JAMA Neurol.* 2019; 76(9):1060-9.
49. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA.* 2020; 324(8):772-81.
50. Guo Y, You J, Zhang Y, Liu WS, Huang YY, Zhang YR, et al. Plasma proteomic profiles predict future dementia in healthy adults. *Nature Aging.* 2024; 4(2):247-60.
51. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14:981-8.
52. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41:615-31.
53. Qiao, Y, Gu, J, Yu, M, Chi, Y, & Ma, Y. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2024; 38(3):169-92.
54. Høilund-Carsen, PE, Revheim, ME, Costa, T, Alavi, A, Kepp, KP, Sensi, Slet al. Passive Alzheimer's immunotherapy: A promising or uncertain option?. *Ageing Res Rev.* 2023; 90:101996.