

BIOLOŠKE UČINKOVINE PRI ALZHEIMERJEVI BOLEZNI

BIOPHARMACEUTICALS FOR ALZHEIMER'S DISEASE

AVTORICA / AUTHOR:

prof. dr. Mojca Lunder, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Katedra za farmacevtsko biologijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: mojca.lunder@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Alzheimerjeva bolezen (AB) je progresivna in ireverzibilna nevrodegenerativna bolezen, ki najpogosteje prizadene ljudi po 65. letu starosti (1). Povzroči upad kognitivnih sposobnosti, v pozni fazi pa tudi upad motoričnih funkcij ter vodi v prezgodnjo smrt. S histopatološkim pregledom možganskega tkiva opazimo nalaganje zunajceličnih plakov amiloida beta (A β) in znotrajceličnih depozitov proteina tau. Pride do aktivacije mikroglije, do vnetnega odziva v možganskem tkivu in do odmiranja nevronov ter atrofije možganskega tkiva (2).

POVZETEK

Amiloidna hipoteza temelji na predpostavki, da je glavni vzrok Alzheimerjeve bolezni nalaganje zunajceličnih plakov amiloida beta v možganskem tkivu, čemur sledi naknadno pojavljanje znotrajceličnih depozitov proteina tau. Pri razvoju bioloških učinkovin za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni so se raziskovalci usmerili predvsem na tarče, povezane z nastankom plakov amiloida beta, nevrofibrilarnih pentelj in na tarče, povezane z aktivnostjo celic nevroglije ter vnetnim odzivom v centralnem živčevju. Največ uspeha so do sedaj dosegla monoklonska protitelesa, usmerjena proti komponentam amiloidne poti. Tako sta pred kratkim po postopku pospešene odobritve zdravila na podlagi doseganja nadomestnega končnega izida dovoljenje za promet v ZDA pridobila adukanumab in lekanemab. Skromen klinični učinek pri preprečevanju kognitivnega upada navkljub učinkovitemu odstranjevanju plakov amiloida beta, potrjuje da so v mehanizmu vpleteni še številni drugi dejavniki, kar bo potrebno upoštevati pri nadaljnjem razvoju zdravljenja, ki bo lahko ustavilo nevrodegeneracijo in spremenilo potek bolezni.

KLJUČNE BESEDE:

Alzheimerjeva bolezen, adukanumab, biološka zdravila, lekanemab, monoklonska protitelesa

ABSTRACT

According to the beta amyloid hypothesis the main cause of Alzheimer's disease is accumulation of amyloid plaques in the brain tissue and subsequent intracellular deposits of tau protein. In the development of biopharmaceuticals for treatment of Alzheimer's disease, researchers focused mainly on targets related to the formation of amyloid plaques, neurofibrillary tangles and on targets affecting the activity of glia cells and the inflammatory response in the central nervous system. Monoclonal antibodies directed against components of the amyloid pathway have achieved the most success thus far. Aducanumab and lekanemab have recently obtained marketing authorization in the USA via the expedited clearance pathway based on the achievement of a surrogate endpoint. The modest clinical effect in the prevention of cognitive decline, despite the effective removal of amyloid plaques, confirms

that many other factors are involved in the mechanism. This will need to be considered in further efforts to prevent neurodegeneration and develop disease modifying treatment.

KEY WORDS:

aducanumab, Alzheimer's disease, biological drugs, lecanemab, monoclonal antibodies

ALI STE VEDELI?

- Trenutno odobrena monoklonska protitelesa za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni ciljajo amiloid beta, ki igra pomembno vlogo pri nastanku amiloidnih plakov, značilnih za Alzheimerjevo bolezen.
- Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem Alzheimerjeve bolezni z monoklonskimi protitelesi proti amiloidu beta, lahko vključujejo edeme in mikrokrvavitve v možganih. Nadzor nad takšnimi dogodki je ključen med zdravljenjem.
- FDA je leta 2021 je odobrila adukanumab za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni po postopku pospešene odobritve zdravila, kljub kontroverznosti glede njegove učinkovitosti in podatkov iz kliničnih raziskav. Adukanumab je bilo prvo novo zdravilo za Alzheimerjevo bolezen, ki je bilo odobreno v skoraj 20 letih. Kljub dolgoletnemu vlaganju v razvoj je proizvajalec v začetku leta napovedal umik zdravila s tržišča in ustavitev klinične raziskave za oceno dolgoročne varnosti in klinične učinkovitosti v novembru 2024.
- Raziskovanje gre v smer kombinirane terapije s protitelesi, ki ciljajo različne tarče vpletene v proces neurodegeneracije: tarče, povezane z nastankom amiloidnih plakov, nevrofibrilarnih pentelj in tarče, povezane z aktivnostjo celic nevroglije ter vnetnim odzivom v centralnem živčevju.

Amiloidna hipoteza temelji na predpostavki, da je glavni vzrok AB nalaganje zunajceličnih plakov A β , čemur sledi tudi naknadno pojavljanje znotrajceličnih depozitov proteina tau. A β nastane ob proteolitični razgradnji amiloidnega prekurzorskega proteina. Ta cepitev, ki poteka s pomočjo encimov β - in γ -sekretaz, povzroči nastanek različno dolgih A β (od 39 do 43 aminokislin) (3). Izstopata predvsem A β 40 in A β 42, pri čemer je A β 42 najbolj nagnjen k tvorbi fibril in izkazuje toksičnost. Monomeri A β lahko tvorijo topne oligomere in protofibrile ter netopne amiloidne fibrile. Slednje so večje in lahko tvorijo amiloidne plake (2, 4).

Tau je majhen protein, ki se veže na mikrotubule citoskeleta in jim zagotavlja stabilnost. V človeškem centralnem živčevju obstaja šest izooblik proteina tau, od katerih ima najdaljša 441 aminokislin (5). V nevronih bolnikov z AB prihaja do čezmerne fosforilacije proteina tau, kar povzroči okvaro citoskeleta in aksonskega transporta. Fosforilirani proteini tau inducirajo nenormalno zvitje drugih proteinov tau, ta patologija se širi znotraj nevrone in preko sinaps na sosednje nevrone (6). Filamenti čezmerno fosforiliranega proteina tau pa se sestavijo v parne vijačne filamente, ki se združujejo v nevrofibrilarne pentlje v telesih živčnih celic in proksimalnih dendritih (2). Povečane koncentracije fosforiliranega proteina tau so prisotne v cerebrospinalni tekočini in jih lahko zaznamo tudi v krvi že leta pred pojavom simptomov (7). Za razvoj bioloških učinkovin pri AB so raziskovalci ubrali različne strategije bodisi usmerjene proti komponentam amiloidne poti, bodisi proti agregacijski poti proteina tau. Peptidna cepiva, ki izhajajo iz strukture A β in proteina tau so dosegla klinične raziskave, a zaenkrat brez potrjenih kliničnih koristi. Tudi protismiselni oligonukleotidi, ki zmanjšajo izražanje proteina tau, v začetnih fazah kliničnih raziskav niso bili učinkoviti. Največ uspeha so do sedaj dosegla monoklonska protitelesa, predvsem tista, ki so usmerjena proti različnim zvrstem A β . Monoklonska protitelesa proti proteinu tau do sedaj niso izpolnila pričakovanj. Razvoj monoklonskih protiteles pa se usmerja tudi v tarče povezane s celicami nevroglije in vnetnim odzivom v možganskem tkivu. Veliko obeta razvoj agonističnih monoklonskih protiteles, ki aktivirajo receptor TREM2 na celicah nevroglije in s tem aktivirajo njihovo fagocitno aktivnost. Različni celični in živalski modeli AB kažejo obetavne rezultate. Dve takšni monoklonski protitelesi sta že vstopili v klinična preskušanja. Začetna klinična preskušanja pa so dosegla tudi nekatera druga monoklonska protitelesa usmerjena proti različnim tarčam imunskega odziva (CD38, semforin 4D, galactin 3, CD33), ki so vpletene v aktivacijo celic nevroglije in povezane z vnetnim odzivom (8). V nadaljevanju bomo podrobneje pogledali predvsem monoklonska protitelesa proti A β in monoklonska protitelesa proti proteinu tau. Najbolj pa se bomo osredotočili na tista, ki so že pridobila dovoljenje za promet.

2 MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI AMILOIDU BETA

V zadnjem desetletju so III. fazo kliničnih raziskav dosegla številna monoklonska protitelesa, katerih tarča je A β . Usmer-

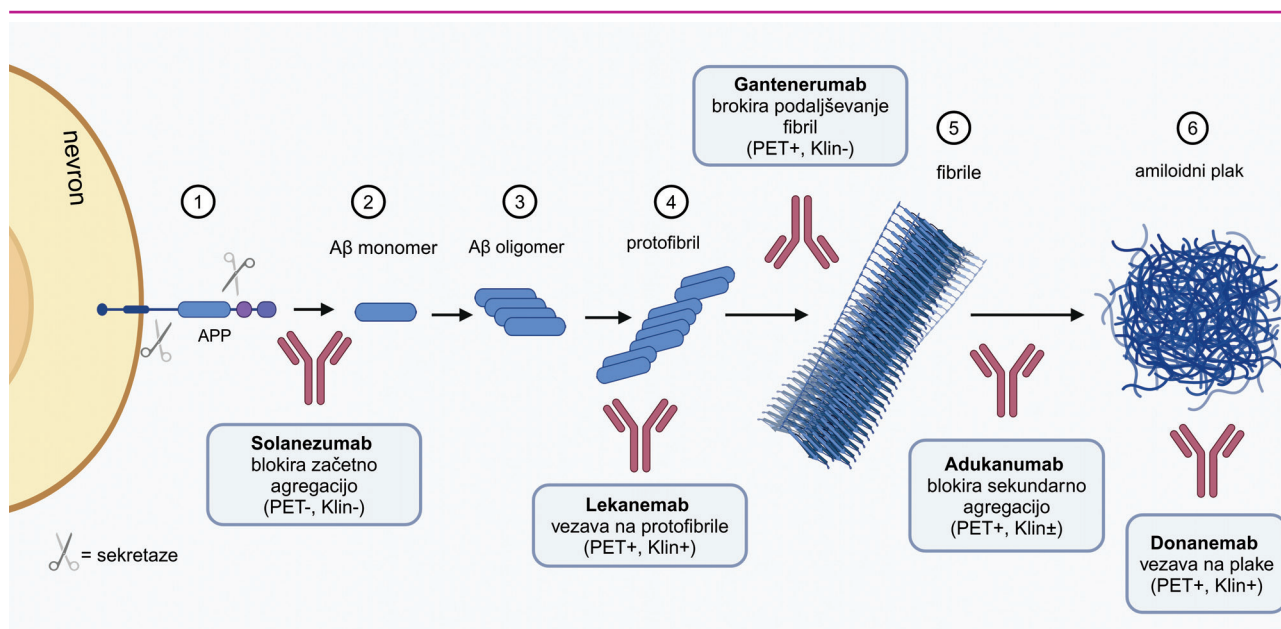


Preglednica 1: Monoklonska protitelesa proti Aβ v kliničnih preskušanjih III. faze (4).

Table 1: Anti-amyloid monoclonal antibodies in phase III clinical trials (4).

Monoklonsko protiteleso	Vrsta	Eepitop Aβ	Selektivnost		
			Monomeri	Oligomeri	Fibrile/plaki
Adukanumab	humano IgG1	3–7	-	+	+
Lekanemab	humanizirano IgG1	1–16	-	++	+
Donanemab	humanizirano IgG1	p3*–7	-	-	+
Crenezumab	humanizirano IgG4	13–24	-	+	+
Bapinezumab	humanizirano IgG1	1–5	+	+	+
Solanezumab	humanizirano IgG1	16–26	++	+	-
Gantenerumab	humano IgG1	2–11	-	+	-

* Epitop sestavlja N-terminalni piroglutamat, ki se pojavlja le pri Aβ v plakih.



Slika 1: Amiloidna kaskada in mesta delovanja monoklonskih protiteles proti Aβ. Po proteolitični cepitvi amiloidnega prekursorskega proteina (APP) na celični površini (1), pride do nastanka peptidov Aβ (2), ki tvorijo oligomere (3) in nato protofibrile (4) in fibrile (5), ki se kopičijo v amiloidnih plakih (6). Prikazane so bistvene točke vzdolž amiloidne kaskade, na katerih delujejo adukanumab, solanezumab, lekanemab, gantenerumab in donanemab. Bapineuzimab in crenezumab, delujeta na več točkah vzdolž kaskade, kar ni prikazano. Protitelesa, ki učinkovito zmanjšajo odlaganje Aβ na podlagi slikanja s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), so označena z PET+. Prisotnost ali odsotnost kliničnega učinka je označena s Klin+ oziroma Klin– (pripravljeno z BioRender.com, prirejeno po (9)).

Figure 1: The amyloid cascade and anti-amyloid antibodies target sites. After proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein (APP) at the cell surface (1), Aβ peptides are generated (2). Aβ readily oligomerizes (3), then forms proto-fibrils (4), which mature into fibrils (5) that accumulate in amyloid plaques (6). Shown are various points along the amyloid cascade at which adukanumab, lekanemab, gantenerumab, solanezumab and donanemab act. Bapineuzimab and crenezumab, act at multiple points along the cascade and are not shown. Antibodies that effectively reduce brain amyloidosis based on positron emission tomography (PET) imaging are indicated by PET+. The presence or absence of a clinical effect is indicated by Klin+ or Klin– (created with BioRender.com, modified from (9)).

jena so proti različnim epitopom in izkazujejo različno selektivnost za topne, oligomerne in agregirane oblike A β (preglednica 1, slika 1). Izmed monoklonskih protiteles, usmerjenih proti A β , sta dovoljenje za promet pridobili adukanumab (odobren v ZDA, v EU so vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom umaknili) in lekanemab (odobren v ZDA, v EU še v postopku pridobivanja dovoljenja za promet) (9).

2.1 ADUKANUMAB

Adukanumab se po prehodu hematoencefalne pregrade z visoko afiniteto veže na agregirane topne oligomere, ne-topne fibrile in plake A β ter spodbudi njihovo odstranjevanje s procesom fagocitoze. Njegovo učinkovitost so preskušali v dveh enako zasnovanih randomiziranih kliničnih raziskavah III. faze; ENGAGE (NCT02477800) in EMERGE (NCT02484547), ki sta skupno vključevali 3285 pacientov z blago kognitivno motnjo zaradi AB ali začetno demenco Alzheimerjevega tipa in s potrjenim kopičenjem plakov A β s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET). Na podlagi vmesne analize, ki je predvidevala majhno verjetnost učinkovitosti zdravljenja so marca 2019 predčasno prekinili obe preskušnji (10). Razširjena analiza pa je oktobra 2019 pokazala, da je raziskava EMERGE dosegla primarni izid zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli visoke odmerke (mesečni intravenski odmerek 10 mg/kg) so po letu in pol s pomočjo klinične ocene demence z vprašalnikom CDR-SB (ocena kognitivnega in funkcijskega upada osebe, ki jo izvedejo kot delno strukturiran intervju) pokazali za 22 % manjši kognitivni upad glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom. Manjši kognitivni upad so določili tudi z drugimi testi (sekundarni izidi zdravljenja), kot so KPSS (kratek preizkus spoznavnih sposobnosti; vprašalnik, s katerim ocenjujejo kognitivno funkcijo oseb), ADAS-Cog13 (lestvica za oceno alzheimerjeve bolezni – kognitivna podlestvica; 13 vprašanj in nalog za oceno kognitivnega stanja osebe) in ADCS-ADL-MCI (ocena vsakodnevnih aktivnosti, prirejena osebam z blago kognitivno motnjo), a le v skupini, ki je prejela visoke odmerke adukanumaba (10 mg/kg) (11). Nasprotno pa v preskušanju ENGAGE ni bilo statistično značilne razlike v nobenem primarnem ali sekundarnem izidu. Amiloidni PET v nobeni raziskavi niso izbrali kot sekundarni izid, a so pri obeh opazili znatno zmanjšanje odlaganja A β . Po letu in pol visokih odmerkov adukanumaba so pri 31 % (ENGAGE) oziroma 48 % bolnikov (EMERGE) opazili le še mejne vrednosti (12) kopičenja A β s PET (11). Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili v obeh raziskavah, so bili edemi (ARIA-E; *amyloid-related imaging ab-*

normalities - edema) in mikrokrvavitve (ARIA-H; *amyloid-related imaging abnormalities - (micro)haemorrhages*) v centralnem živčevju, ki so jih zaznali z magnetno resonanco. Mehanizem pojava ARIA-E še ni povsem jasen. Predpostavljajo, da pride do nastanka ARIA-E zaradi vezave protiteles na A β v stenah žil in v možganskem tkivu, kar vodi do fagocitoze imunskih kompleksov in odstranitve A β . Na teh predelih lahko pride do okvare žilne stene. Zaradi povečane permeabilnosti prehaja tekočina v medcelični prostor. Pri obsežnejših poškodbah žilne stene lahko prehajajo tudi eritrociti. Takrat govorimo o ARIA-H. Glavni dejavnik tveganja za nastanek ARIA-E in ARIA-H je prisotnost različice gena za apolipoprotein E (ApoE), ki se imenuje ApoE- ϵ 4. ApoE- ϵ 4 je tudi najmočnejši genetski dejavnik tveganja za AB. Pri osebah, ki so nosilci tega alela, pride do večjega kopičenja A β v stenah žil in možganskem tkivu. Posledično pride na tem mestu do večje vezave protiteles, obsežnejše fagocitoze in večjih poškodb žilnih sten. Bolj kot so obsežne poškodbe, večji so lahko edemi in krvavitve. V obeh raziskavah so pojav ARIA zaznali pri 41 % pacientov, ki so prejeli najvišji odmerek v primerjavi z 10 % v placebo skupini. Pojav je večinoma brez spremljajočih simptomov in ga odkrijejo le s pomočjo magnetne resonance. Simptomi so se pojavili pri okoli 26 % pacientov z ARIA. Najpogosteje kot glavoboli, zmedenost, vrtoglavice, slabost ali motnje vida. Resnejši simptomi, izraženi kot epileptični napad, delirij, poslabšanje spomina, so se pojavili pri 1,4 % pacientov. Epileptični napadi so se sicer precej uravnoteženo pojavljali tako v placebo skupini (0,8 %) kot v skupini za največjim odmerkom (0,4 %). V obeh raziskavah je bil ARIA-E najpogostejši neželeni dogodek; pojavil se je pri 35 % bolnikov v skupini z velikim odmerkom in pogosteje pri nosilcih alela ApoE- ϵ 4 (43,0 % nosilci, 20,3 % nenosilci). V placebo skupini so ARIA-E zaznali pri 2,7 % pacientov. Pri pacientih z ARIA-E so pogosteje zaznali tudi mikrokrvavitve (40,3 %) in lokalizirano hemosiderozo (38,7 %), torej znake ARIA-H, v primerjavi s pacienti brez ARIA-E (13). Če so bile ARIA blage in asimptomatske, so zdravljenje znotraj raziskave nadaljevali (9). Leta 2021 je FDA odobrila adukanumab za zdravljenje blage kognitivne motnje zaradi AB in začetne demence Alzheimerjevega tipa. Adukanumab je dobil pogojno dovoljenje za promet na podlagi doseganja nadomestnega končnega izida, učinkovitega zmanjšanja plakov A β . Ostaja sporno, ali pozitivni rezultati EMERGE v kontekstu negativnih rezultatov ENGAGE zadostujejo za odobritev. Strokovna javnost je odobritev močno kritizirala, kar je vodilo celo do odpovedi treh svetovalcev odbora FDA. Proizvajalec je dolžan v nadaljnjih letih nedvoumno dokazati klinično



učinkovitost, torej zmanjšanje kognitivnega upada pri bolnikih z AB. V ta namen poteka klinična raziskava ENVISION (NCT05310071) faze 3b/4 za oceno dolgoročne varnosti in klinične učinkovitosti (9, 14).

2.2 LEKANEMAB

Septembra 2022 se je zaključila klinična raziskava III. faze, Clarity AD (NCT03887455), ki je vključevala 1795 bolnikov z blago kognitivno motnjo zaradi AB in začetno demenco Alzheimerjevega tipa. Bolniki so bili randomizirani 1 : 1 za prejemanje 10 mg/kg lekanemaba ali placebo intravensko enkrat na 2 tedna v obdobju 18 mesecev. Klinično preskušanje Clarity AD je doseglo primarne izide in vse ključne sekundarne izide (15). Po 18 mesecih zdravljenja so s klinično oceno CDR-SB določili značilno upočasnjeno kognitivni upad (primarni izid) v primerjavi s placebom (27 %, $p < 0,001$). Razlika se je pokazala že po 6 mesecih. Značilno manjši kognitivni upad v primerjavi s placebom so določili tudi z drugimi kliničnimi ocenami (sekundarni izid), kot sta ADAS-Cog14, ADCS-MCI-ADL, ki so ju uporabili tudi v kliničnih preskušanih adukanumaba.

V podskupini s 689 udeleženci so ob koncu raziskave določali kopičenje A β s PET, izraženo v centiloidih, kar je standardizirana enota, preračunana iz kopičenja radiofarmaka, ki se veže na A β . Lekanemab je znižal povprečno raven A β iz 77,92 na 22,44 centiloidov. Pri placebo skupini pa se je raven zvišala s 75,03 na 78,67 centiloidov. Značilne spremembe so opazili že po 3 mesecih. V testni skupini so se izboljšali tudi številni biomarkerji v cerebrospinalni tekočini (npr. A β , skupni tau, fosforiliran tau) in plazemski biomarkerji (razmerje A β 42/40, fosforiliran tau, nevrofilament NfL). Možganski edem (ARIA-E) so zaznali pri 12,6 % bolnikov, ki so prejeli lekanemab. Od teh je imelo 2,8 % izražene simptome. V placebo skupini so ARIA-E zaznali pri 9,9 % bolnikov, nihče ni imel simptomov. Možganske mikrokrvavitve (ARIA-H) so zaznali pri 17,3 % bolnikov, ki so prejeli lekanemab, v primerjavi z 9,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Tudi v teh preskušanih so pokazali pomemben vpliv alela ApoE- ϵ 4 na pojav ARIA-E in ARIA-H. Homozigoti ApoE- ϵ 4 so pokazali večjo pogostnost ARIA-E in ARIA-H kot heterozigoti ApoE- ϵ 4 in nenosilci. Lekanemab se v primerjavi z adukanumabom močneje veže na topne protofibrile A β in manj na monomerne in fibrilarne oblike A β , kar bi lahko pojasnilo razliko v klinični učinkovitosti in nižjo pogostnost ARIA-E (16). Kljub temu njegova varnost še vedno povzroča veliko razprav, saj so trije bolniki v skupini, ki je prejela lekanemab, umrli po krvavitvi ali otekanju možganov (15, 17).

FDA je julija 2023 odobrila lekanemab za zdravljenje blage kognitivne motnje zaradi AB in začetne demence Alzheimerjevega tipa po postopku pospešene odobritve zdravila (podobno kot adukanumab), ki je rezervirana za situacije s kritičnim medicinskim povpraševanjem, zdravilo pa izkazuje vpliv na nadomestni končni izid, ki zanesljivo predvideva klinične koristi (4, 8).

2.3 OSTALA MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI AMILOIDU BETA

V nedavni klinični raziskavi III. faze Trailblazer-Alz2 (NCT04437511) je donanemab pokazal pozitivne rezultate pri bolnikih z blago kognitivno motnjo in začetno demenco Alzheimerjevega tipa. Primarna analiza raziskave je pokazala, da je donanemab v 18 mesecih dosegel primarni izid in vse sekundarne izide, v populaciji bolnikov s prisotnimi plaki A β in nizko/srednjo pristnostjo tau- nevrofibrilarnih pentelj ($n = 1182$). Primarni izid je predstavljala klinična ocena demence s pomočjo integrirane lestvice za oceno alzheimerjeve bolezni (iADRS), s katero so pokazali upočasnjeno klinični upad za 35,1 % pri skupini, ki je prejela donanemab (700 mg prve tri odmerke, nato 1400 mg vsake 4 tedne) v primerjavi s placebom (18). Bapinezumab, Solanezumab in Crenezumab v kliničnih raziskavah III. faze niso pokazali učinkovitosti. Gantenerumab pa le majhno statistično neznačilno učinkovitost (8).

3 MONOKLONSKA PROTITELESA PROTI PROTEINU TAU

Pri razvoju monoklonskih protiteles proti proteinu tau so želeli doseči zmanjšanje znotrajcelične agregacije proteina tau, ter preko vezave na topne monomere preprečiti širjenje patologije, znotraj nevrona in na sosednje nevrone (19). Čeprav je protein tau primarno lokaliziran znotraj nevronov, se lahko sprost v zunajcelični prostor, kjer prispeva k širjenju patologije povezane s fosforilacijo in agregacijo (20). Monoklonska protitelesa proti proteinu tau lahko vežejo znotrajcelični in zunajcelični protein tau, v nevrone vstopajo z endocitozo. Ta skupina protiteles je trenutno šele v zgodnjih fazah kliničnih preskušanj. Do danes so bila v preskušanih II. faze testirana štiri (preglednica 2). Pri treh (tilavanemab, gosuranemab in zagotenemab) učinkovitosti niso pokazali (8). Za semorinemab pa so dosednji rezultati bolj obetavni. V predkliničnih raziskavah je mišja različica se-

Preglednica 2: Monoklonska protitelesa proti proteinu tau v kliničnih preskušanjih II. faze (8).

Table 2: Anti-tau monoclonal antibodies in phase II clinical trials (8).

Monoklonsko protitelo	Vrsta	Lokacija epitopa	Selektivnost
Semorinemab	humanizirano IgG4	6–23	monomeri, fibrile in netopen protein tau
Zagotenemab	humanizirano IgG4	9–7, 312–322	topen zunajcelični protein tau
Tilavonemab	humanizirano IgG4	25–30	topni agregati proteina tau
Gosuranemab	humanizirano IgG4	15–22	monomerni in oligomerni protein tau

morinemaba dosegla zmanjšano kopičenje proteina tau v transgenem mišjem modelu (21). Vendar je prenos teh predkliničnih uspehov v klinično okolje naletel na izzive. V prvi klinični raziskavi II. faze TAURIEL (NCT03289143), kliničnega učinka pri pacientih z blago ali prodromalno AB niso dosegli (17). V drugi raziskavi II. faze LAURIET (NCT03828747) pa so s klinično oceno ADAS-Cog13 pokazali upočasnjjen upad kognitivnih sposobnosti za 42,2 % v primerjavi s placebom. Niso pa uspeli tega pokazati z oceno vsakodnevnih aktivnosti ADCS-ADL. Ravno tako ni prišlo do zmanjšanja kopičenja proteina tau (22). Razvoj monoklonskih protiteles, proti ustreznim epitopom tako zunajceličnega kot tudi znotrajceličnega proteina tau, ostaja pomembna naloga. Tilavonemab, gosuranemab, semorinemab in zagotenemab, ki izključno ali delno ciljajo N-končni del predvsem zunajceličnega proteina tau, niso dosegli ustrezne klinične učinkovitosti. Pri AB se večina proteina tau, vključno s patološkimi izoblikami, nahaja znotraj nevronov in odstranjevanje zunajceličnega tau verjetno ni dovolj za doseganje kliničnega učinka. Poleg tega so v cerebrospinalni tekočini bolnikov z AB določili nižje ravni N-končnega zaporedja tau v primerjavi z zaporedjem osrednje domene tau (23, 24). Večina fragmentov proteina tau, ki se nahaja v cerebrospinalni tekočini pacientov, je tudi brez C-končnega dela. Zato se po dosedanjih dognanjih zdi, da so protitelesa usmerjena na osrednjo regijo proteina bolj obetavna pot in se lahko izkažejo kot bolj učinkovita pri preprečevanju širjenja in pospeševanja patologije, povezane s proteinom tau (25).

4 SKLEP

Pri iskanju novih bioloških učinkovin se farmacevtska industrija osredotoča predvsem na tarče, povezane z na-

stankom amiloidnih plakov, neurofibrilarnih pentelj in na tarče, povezane z aktivnostjo celic nevroglije ter vnetnim odzivom v centralnem živčevju. Razvoj monoklonskih protiteles, usmerjenih proti A β , se je pričel že pred desetletji in je dosegel mejnik z nedavno odobritvijo adukanumaba in lekanemaba v ZDA. Zaviralci A β so pokazali učinkovitost predvsem pri zgodnjih fazah AB in predvsem pri odstranjevanju amiloidnih plakov. Skromen klinični učinek pri preprečevanju kognitivnega upada navkljub učinkovitemu odstranjevanju amiloidnih plakov, jasno potrjuje, da so pri AB pomembni še številni drugi dejavniki. Smiselno bo preizkusiti strategijo kombinirane terapije s protitelesi, ki ciljajo različne tarče, vpletene v proces neurodegeneracije. V prihodnosti bo zanimiv tudi razvoj naprednih zdravil na osnovi nukleinskih kislin, ki bodo vplivale na izražanje alela ApoE- ϵ 4. Na mišjih modelih so že pokazali zaščitno delovanje protismiselnih oligonukleotidov, ki so zavirali izražanje ApoE- ϵ 4 (20). Za bolnike z AB, ki so hkrati homozigotni nosilci alela ApoE- ϵ 4, razvijajo tudi gensko zdravilo na osnovi adenoasociacijskega virusnega vektorja, ki poveča izražanje ApoE- ϵ 2 in je trenutno v I/II. fazi klinične raziskave (NCT03634007). Medtem ko na poti do učinkovitega zdravljenja ostajajo izzivi, je pomen monoklonskih protiteles kot relevantne skupine učinkovin v boju proti AB, jasen. Inovativne terapije imajo možnost izboljšanja kakovosti življenja posameznikov z AB in nas vodijo k zdravljenju, ki spreminja potek bolezni.

5 LITERATURA

1. Garre-Olmo J. [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol.* 2018;66(11):377-86.
2. Garcia-Morales V, Gonzalez-Acedo A, Melguizo-Rodriguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, et al. *Current Understanding of the Physiopathology, Diagnosis and*



- Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2021;9(12).
3. Nunan J, Small DH. Regulation of APP cleavage by alpha-, beta- and gamma-secretases. *FEBS Lett*. 2000;483(1):6-10.
 4. Neatu M, Covaliu A, Ionita I, Jugurt A, Davidescu EI, Popescu BO. Monoclonal Antibody Therapy in Alzheimer's Disease. *Pharmaceutics*. 2023;16(1).
 5. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(1):5-21.
 6. Adams JN, Maass A, Harrison TM, Baker SL, Jagust WJ. Cortical tau deposition follows patterns of entorhinal functional connectivity in aging. *Elife*. 2019;8.
 7. Suarez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero Rodriguez J, Mila-Aloma M, Gispert JD, et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in Abeta pathology are detected. *EMBO Mol Med*. 2020;12(12):e12921.
 8. Guo X, Yan L, Zhang D, Zhao Y. Passive immunotherapy for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2024;94:102192.
 9. Heidebrink JL, Paulson HL. Lessons Learned from Approval of Aducanumab for Alzheimer's Disease. *Annu Rev Med*. 2024;75:99-111.
 10. Selkoe DJ. Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):365-6.
 11. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197-210.
 12. Joshi AD, Pontecorvo MJ, Lu M, Skovronsky DM, Mintun MA, Devous MD, Sr. A Semiautomated Method for Quantification of F 18 Florbetapir PET Images. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1736-41.
 13. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):13-21.
 14. Song C, Shi J, Zhang P, Zhang Y, Xu J, Zhao L, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting beta-amyloid and beyond. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):18.
 15. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
 16. Soderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab - Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. 2023;20(1):195-206.
 17. Piller C. Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug. *ScienceInsider [Internet]*. 2022 [cited 2024]. Available from: Scientists tie third clinical trial death to experimental Alzheimer's drug | Science | AAAS
 18. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-27.
 19. Albert M, Mairet-Coello G, Danis C, Lieger S, Caillierez R, Carrier S, et al. Prevention of tau seeding and propagation by immunotherapy with a central tau epitope antibody. *Brain*. 2019;142(6):1736-50.
 20. Kim W, Lee S, Jung C, Ahmed A, Lee G, Hall GF. Interneuronal transfer of human tau between Lamprey central neurons in situ. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):647-64.
 21. Ayalon G, Lee SH, Adolfsson O, Foo-Atkins C, Atwal JK, Blendstrup M, et al. Antibody semorinemab reduces tau pathology in a transgenic mouse model and engages tau in patients with Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2021;13(593).
 22. Monteiro C, Toth B, Brunstein F, Bobbala A, Datta S, Ceniceros R, et al. Randomized Phase II Study of the Safety and Efficacy of Semorinemab in Participants With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Lauriet. *Neurology*. 2023;101(14):e1391-e401.
 23. Barthelemy NR, Fenaille F, Hirtz C, Sergeant N, Schraen-Maschke S, Vialaret J, et al. Tau Protein Quantification in Human Cerebrospinal Fluid by Targeted Mass Spectrometry at High Sequence Coverage Provides Insights into Its Primary Structure Heterogeneity. *J Proteome Res*. 2016;15(2):667-76.
 24. Sato C, Barthelemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron*. 2018;98(4):861-4.
 25. Congdon EE, Ji C, Tetlow AM, Jiang Y, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(12):715-36.