

ALZHEIMEROVA NEMOC: RIZIKOVÉ FAKTORY, BIOMARKERY A FARMAKOTERAPEUTICKÉ STRATEGIE

souborný článek

Zdeněk Fišar
Jana Hroudová

Psychiatrická klinika 1. LF UK
a VFN v Praze

Kontaktní adresa:

prof. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK
a VFN
Ke Karlovu 11
120 00 Praha 2
e-mail: zfiisar@lf1.cuni.cz

Práce byla podpořena grantem
AZV MZ ČR NU23-04-00032.

SOUHRN

Fišar Z, Hroudová J. Alzheimerova nemoc: rizikové faktory, biomarkery a farmakoterapeutické strategie

Jsou shrnuty poznatky o rizikových faktorech a biomarkerech Alzheimerovy nemoci (AD), které jsou základem pro poznání patofyziologie onemocnění a pro rozpoznání buněčných cílů nových léčiv. Hlavními cíli nových léčiv pro AD jsou procesy spojené s neurotoxitou amyloidu beta (A β) a tau proteinu, narušenou neurotransmisí, metabolickou dysregulací, mitochondriální dysfunkcí, oxidačním stresem, neurozánětem, neuroplasticitou, proteostází a protei-nopatií. Některá nová léčiva jsou zaměřena na více asociovaných buněčných procesů, jako je cholinergní deplece, toxicita glutamátu, agregace A β , hyperfosforylace tau, oxidační stres a aktivita mitochondriálních proteinů. Farmakologická intervence při AD s potenciálem být kauzální zahrnuje regulaci produkce, eliminace, šíření a vzájemné interakce oligomerů a agregátů A β (k prevenci nástupu onemocnění), oligomerů tau a neurofibrilárních klubek (k eliminaci progresu onemocnění) a mitochondriální dysfunkce (ke snížení progresu neurodegenerace). Účinnost farmakoterapie lze zvýšit vhodnou kombinací s jinými lékovými i nelékovými intervencemi a doplňky stravy.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, biomarker, léčivo, neurodegenerace, rizikový faktor.

SUMMARY

Fišar Z, Hroudová J. Alzheimer's disease: risk factors, biomarkers, and pharmacotherapeutic strategies

Knowledge about risk factors and biomarkers of Alzheimer's disease (AD), which are the basis for understanding the pathophysiology of the disease and for identifying the cellular targets for new drugs, is summarized. The main targets of new AD drugs are processes associated with amyloid beta (A β) and tau neurotoxicity, impaired neurotransmission metabolic dysregulation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, neuroplasticity, proteostasis, and proteinopathy. Some new drugs target multiple associated cellular processes, such as cholinergic depletion, glutamate toxicity, A β aggregation, tau hyperphosphorylation, oxidative stress, and mitochondrial protein activity. Pharmacological intervention in AD with the potential to be causal includes targeting the production, elimination, distribution, and interactions of A β oligomers and aggregates (to prevent disease onset), tau oligomers and neurofibrillary tangles (to prevent disease progression), and mitochondrial dysfunction (to reduce neurodegeneration progression). The effectiveness of pharmacotherapy may be enhanced by appropriate combination with other drug and non-drug interventions and nutritional supplements.

Key words: Alzheimer's disease, biomarker, drug, neurodegeneration, risk factor.

ÚVOD

Ve vztahu k rizikovým faktorům, biomarkerům a klinickým příznakům lze rozlišit různé formy Alzheimerovy nemoci (AD). Hlavním rizikovým faktorem je věk. Ve většině případů je AD rozpoznána po 65. roce věku a označuje se jako sporadická forma AD s pozdním nástupem (LOAD). V 5–10 % případů dochází k časnějšímu nástupu onemocnění; tato forma AD se označuje jako AD s časným nástupem (EOAD) a je silně geneticky podmíněná.¹ Genetické hledisko umožňuje rozlišit sporadickou AD (vznikající v důsledku kombinace genetiky, prostředí a životního stylu a nemající rodinnou vazbu) a autosomálně dominantní (familiární) AD (ADAD), která je definována jako dominantně dědičná AD s patologickým potvrzením a vyskytuje se v méně než 1 % všech případů. ADAD lze chápat jako podskupinu EOAD. Studium ADAD umožňuje určit časovou sekvenci změn biomarkerů u osob náchylných k rozvoji geneticky podmíněné AD.² Předpokládá se, že všechny formy AD sdílejí podobné patofyziologické procesy, s tím, že ADAD je způsobena především amyloidopatií, zatímco u polygenických sporadických forem AD mohou k rozvoji onemocnění významně přispívat další faktory.

Ačkoli je etiologie AD dlouho a intenzivně studována a jsou nalézány nové biomarkery, zůstávají klíčovými hypotézami AD amyloidová a tau hypotéza a za příčiny vzniku a progresu onemocnění je považována především amyloidopatie, tauopatie, mitochondriální dysfunkce, metabolické poruchy, neurozánět a oxidační stres.³ Bylo potvrzeno, že za neuronální poškození a smrt jsou zodpovědné rozpustné oligomery A β a tau a na AD lze nahlížet také jako na oligomeropatii.⁴ A β oligomery spouštějí konverzi tau na toxickou oligomerní formu; zároveň může tau prostřednictvím zpětné vazby zvyšovat toxicitu A β oligomerů.⁵ Neurotoxická A β a fosforylovaného tau (P-tau) je uskutečňována kaskádou procesů zahrnující neurozánět, mitochondriální dysfunkci, oxidační stres a narušení metabolických drah, které vedou k patologii a symptomům AD.³ Hlavními cíli nových potenciálních léčiv AD jsou proto procesy související s neurotoxicitou A β a P-tau, mitochondriální dysfunkcí, metabolickými poruchami a neurozánětem.

Tento přehled shrnuje poznatky o rizikových faktorech a biomarkerech AD a o farmakoterapeutických strategiích založených na poznání neurodegenerativních procesů při AD. Molekulární cíle nově vyvíjených léčiv pro AD, především chorobu modifikujících léčiv („disease-modifying drugs“, DMD), zahrnují buněčné procesy a interakce související s amyloidovou, tau a mitochondriální neurotoxicitou.

RIZIKOVÉ FAKTORY A BIOMARKERY ALZHEIMEROVY NEMOCI

Rizikové faktory jsou k onemocnění vázány kauzálně, zatímco rizikové markery mohou, ale nemusí, být s onemocněním spojeny kauzálně. Biologické markery (biomarkery) jsou objektivně měřitelné indikátory normálních biologických procesů, patogenních procesů nebo farmakologické odpovědi na terapeutickou intervenci. Biomarkery lze považovat za podskupinu rizikových markerů, které jsou objektivně měřitelné. Lze je použít pro diagnostiku a sledování progresu a účinnosti léčby onemocnění. Poznání rizikových faktorů a biologických markerů je nezbytné pro pochopení patofyziologie AD a nalezení molekulárních cílů nových léčiv.

Rizikové faktory pomáhají identifikovat jedince, kteří jsou v budoucnu vystaveni většímu riziku rozvoje onemocnění než běžná populace. Pro AD jsou rizikovými faktory pokročilý věk, ženské pohlaví, přítomnost alely *APOE* ϵ 4 kódující izoformu apolipoproteinu E4 (ApoE4), další genetické a epigenetické variace, poranění mozku, environmentální faktory a stresory, včetně nízké úrovně vzdělání, životního stylu, infekce, kardiovaskulárního onemocnění a metabolických dysregulací jako diabetes mellitus 2. typu (T2DM).^{3,6–8} Progresi AD ovlivňuje životní styl a kognitivní rezerva, takže vývoj onemocnění může být značně individuální.

Předpokládá se, že stárnutí, genetické a epigenetické faktory spolu s vlivem rizikových faktorů vnějšího i vnitřního prostředí vedou k iniciaci rozvoje sporadické formy AD, a pro poznání primárních kauzálních příčin AD je nezbytný longitudinální výzkum rizikových faktorů a biomarkerů od počátku onemocnění do rozvoje demence (obr. 1).

Věk

Vzhledem k tomu, že hlavním rizikovým faktorem sporadické formy AD je věk, předpokládá se, že iniciačním faktorem vzniku a rozvoje onemocnění mohou být poruchy metabolismu a bioenergetiky spojené se stárnutím. Životní riziko pro demenci a AD je vyšší u žen než u mužů a narůstá s věkem.⁹ Biologie stárnutí je spojena s metabolickým a oxidačním stresem, záněty, mutacemi DNA a souvisejícími procesy. Je navržena řada propojených buněčných charakteristických znaků stárnutí zahrnující nestabilitu genomu, opotřebování telomer, epigenetické změny, ztrátu proteostázy, mitochondriální dysfunkci, buněčné stárnutí, vyčerpání kmenových buněk, změněnou mezibuněčnou komunikaci, chronický zánět a dysbiózu.¹⁰ Vzhledem ke klíčové úloze mitochondrií v bioenergetice, metabolismu, neurozánětu, neuroplasticitě, oxidačním stresem a apoptóze je dlouhodobě

Rizikové faktory	Biomarkery
<ul style="list-style-type: none"> • Věk • Ženské pohlaví • Vnější prostředí • Deprese • Diabetes mellitus 2. typu • Rakovina • Fyzická aktivita • Poranění mozku • Infekce • Hliník • Nízká úroveň vzdělání • NSAID • LFEF 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologie Aβ: Aβ42, Aβ40, Aβ-PET • Patologie tau: P-tau, T-tau, tau-PET • Mitochondriální dysfunkce: mtDNA, ATP, ROS, Ca²⁺, OXPHOS • Neurodegenerace: FDG-PET, MRI • Synaptická dysfunkce: neurogranin, VILIP1 • Neurozánět: IL-1, IL-6, IL-12 a jiné IL; TNF-α, TGF-β a IFN-γ • Oxidační a nitrosační stres: oxidace, nitrace a nitrosace proteinů, lipidů a nukleových kyselin • Apoptóza: clusterin, Fas receptor • „Omics“ přístupy: metabolomika, proteomika, lipidomika, genomika a epigenomika

Obr. 1. Rizikové faktory a biomarkery Alzheimerovy nemoci

Pozn.: Aβ – amyloid beta; APOE ε4 – alela kódující izoformu apolipoproteinu 4; APP – amyloidový prekurzorový protein; FDG – fluorodeoxyglukóza; NSAID – nesteroidní antiflogistika; IFN – interferon; IL – interleukin; LFEF – nízkofrekvenční elektromagnetické pole; OXPHOS – oxidační fosforylace; PET – pozitronová emisní tomografie; PSEN – presenilin; ROS – reaktivní forma kyslíku; TNF – faktor nádorové nekrózy; TGF – transformující růstový faktor; VILIP1 – visininu podobný protein 1.

pozornost věnována snížené mitochondriální funkci při stárnutí a neurodegeneraci. Předpokládá se, že specifická neuropatologie AD může být spuštěna nebo urychlena mitochondriální dysfunkcí spojenou se stárnutím.^{3,11,12}

Současné strategie pro prevenci procesů spojených se stárnutím a neurodegenerací jsou zaměřeny na mechanismy kontroly kvality mitochondrií, na regulaci oxidační fosforylace, tvorby ATP, oxidačního stresu, apoptózy a autofagie a na stimulaci mitochondriální biogeneze metabolickými modulátory, léky, dietou (včetně kalorické restrikce) a cvičením.¹³

Rizikové faktory vnějšího prostředí

Environmentální faktory ovlivňující neurodegeneraci zahrnují kardiovaskulární onemocnění, fyzickou aktivitu, stravu, vzdělání, traumatické poranění mozku, depresi a další. Vztah těchto vlivů prostředí ke specifickým patologickým změnám u AD není dosud dostatečně prozkoumán. Nejvýznamnějšími rizikovými faktory vnějšího prostředí pro rozvoj AD jsou deprese v pozdním věku a T2DM.⁶ Významnými faktory jsou také rakovina, deprese v jakémkoli věku a fyzická aktivita. Méně významný je vliv hliníku, vzdělání, herpetických infekcí, nízkofrekvenčního elektromagnetického pole a nesteroidních antiflogistik. Určitý vliv může mít také alkohol, vitamin C a E, infekce *Chlamydomphila pneumoniae*, spirochetální infekce, obezita, mírné traumatické poranění mozku a další.

Genetické rizikové faktory

Rodinná anamnéza demence značně zvyšuje riziko rozvoje AD. Studie dvojčat (monozygotních i dizygotních) potvrdila, že dědičnost AD je vysoká (58 %) a že stejné genetické

faktory mají vliv na muže i ženy. Pro ADAD, resp. familiární EOAD, byly identifikovány tři kauzální geny, které kódují proteiny regulující štěpení amyloidového prekurzorového proteinu (APP) a tvorbu Aβ: (1) gen pro APP (APP) na chromozomu 21 (21q21.1–21q21.3), (2) gen pro presenilin 1 (PSEN1) na chromozomu 14 (14q24.3) a (3) gen pro presenilin 2 (PSEN2) na chromozomu 1 (1q31–q42).¹⁴ Nejčastější příčinou dědičnosti EOAD je mutace PSEN1; mutace PSEN2 a APP jsou méně časté. Mutace v těchto genech ale vysvětlují jen 5–10 % celkové EOAD, takže velká skupina pacientů s EOAD není dosud geneticky vysvětlena.¹⁵ Další kauzální geny se hledají pomocí technologií nové generace, jako je sekvenování celého genomu a sekvenování celého exomu.

Výskyt alely APOE ε4 (19q13.32) je hlavním genetickým rizikovým faktorem pro sporadickou LOAD.⁷ ApoE4 zvyšuje neurotoxicitu Aβ a tau při AD. Celogenomové asociační studie (GWAS) a nové genomické techniky identifikovaly mnoho možných lokusů/genů spojených s AD.¹⁶ Odhaduje se, že počet kauzálních společných jednonukleotidových polymorfismů pro LOAD může být menší než 100. Dvoustupňová GWAS se 111 326 kliniky diagnostikovanými případy AD a 677 663 kontrolami našla 75 (potvrdila 33 dřívějších a objevila 42 nových) rizikových lokusů a byla identifikována řada nových geneticky asociovaných procesů. Pro objasnění vlivu dědičnosti u AD je nezbytné zvětšení velikosti vzorku GWAS. Analýza těchto dat potvrdila zapojení amyloidových a tau drah a mikroglíi do patofyziologie AD.¹⁷ Studium vzácných genetických variant spojených s AD může identifikovat nové kódující sekvence lokalizované např. v *PLD3*, *TREM2*, *ABI3*, *PLCG2*, *PILRA*, *ABCA7* a *SORL1*. K identifikaci genů AD je třeba tyto genetické rizikové faktory zmapovat na varianty a geny pomocí funkčních genomických studií, což teprve probíhá.⁸

Fyziologická úloha genů spojených s AD zahrnuje regulaci neuronální homeostázy, metabolismu tau a A β , vápníku, lipidů, synaptické plasticity, neuronální proliferace a diferenciaci, imunoregulace, stabilizace cytoskeletu a aktivity mitochondriálních komplexů. V patologických stavech jsou tyto geny spojeny s patologií tau a A β , neurozánětem, mitochondriální dysfunkcí, narušením synaptické plasticity, oxidačním stresem a narušením integrity hematoencefalické bariéry.¹⁸

Epigenetické změny (metylace a hydroxymetylace DNA, acetylace a metylace histonů a regulace nekódujících RNA) se ukázaly jako důležité v patogenezi AD. Mitochondriální DNA (mtDNA) může být také epigeneticky regulována. Vzhledem k tomu, že epigenetické změny lze detekovat i na periférii, mají potenciál být zařazeny na seznam rizikových faktorů a biomarkerů AD a stát se terapeutickými cíli nových léků.

Biomarkery

Biomarkery mají podstatnou úlohu v poznání biologických základů AD a možnostech diagnostiky a prognózy onemocnění a sledování výsledků léčby.¹⁹ Biomarkery AD zahrnují genetické, biochemické, fyziologické a neuroobrazovací parametry zapojené do neurodegenerace, narušené neuroplasticity a poškození struktury a funkce mozku.

V současnosti používané diagnostické metody jsou často nákladné a časově náročné, invazivní, špatně dostupné a nedostatečně citlivé pro detekci počátečních stadií onemocnění. Nalezení specifických, citlivých, neinvazivních a levných biomarkerů AD schopných identifikovat časný nástup onemocnění je zásadní pro účinnou a cílenou terapii. Nejslibnější jsou biomarkery odvozené ze strukturálního a funkčního zobrazení mozku a biomarkery genetické a biochemické měřené v mozkomíšním moku (CSF) nebo v periferní krvi.

Z patofyziologického hlediska jsou biomarkery AD vztaheny k amyloidové patologii (toxicita amyloidových oligomerů a plaků), tau patologii (toxicita tau oligomerů a neurofibrilárních klubek), mitochondriální dysfunkci, neurozánětu, neurodegeneraci, synaptickým změnám a funkci hematoencefalické bariéry. Pro pochopení etiologie AD je důležitá znalost časového vývoje biomarkerů. Pro klinickou praxi byl navržen systém AT(N), klasifikační schéma založené na měření biomarkerů amyloidové patologie, tau patologie a neurodegenerace.²⁰ Tento systém lze dále rozšířit na ATX(N) klasifikaci zahrnující biomarkery mitochondriální, zánětlivé, synaptické, oxidačního stresu a vaskulární.²¹ K usnadnění klinické interpretace biomarkerů A β a tau v CSF lze použít Algoritmus Erlangen Score.²²

Neuroobrazovací biomarkery

Neuroobrazovací biomarkery AD se zaměřují na změny strukturální (volumetrie, ztenčení kůry) a funkční (např. pomocí fMRI), na pokles konektivity a na patologické agregáty A β a tau; nověji se provádí také zobrazování změn epigenetických a změn spojených s neurozánětem a synaptickou integritou.²³ Slibnými neuroobrazovacími biomarkery AD jsou objem hipokampu a entorhinální kůry, strukturální změny cholinergních jader v bazálním předním mozku a tloušťka mozkové kůry.²⁴

Skenování pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) s použitím specifických tracerů pro A β a tau umožňuje *in vivo* studium špatně složených a nahromaděných proteinů (nikoli však monomerů a oligomerů) v mozku.²⁵ Pro monitorování ukládání A β v mozku lze použít Pittsburskou sloučeninu B značenou ¹¹C (¹¹C-PiB) nebo florbetapir značený ¹⁸F. Ukládání tau lze sledovat pomocí novějších látek vázajících se na tau a značených ¹⁸F. Neurodegeneraci a synaptické poškození lze kvantifikovat pomocí PET s ¹⁸F-fluorodeoxyglukózou (¹⁸F-FDG) nebo analýzou dat magnetické rezonance (MRI).²⁴

Krevní biomarkery

Měření biomarkerů v krvi je méně invazivní a může být cenově i časově efektivnější než měření biomarkerů v CSF nebo pomocí neuroobrazovacích metod. V současnosti ale nejsou krevní biomarkery dostatečně standardizované a validované pro použití v klinické praxi. Vhodnými krevními biomarkery se jeví plazmatický P-tau₂₁₇, P-tau₁₈₁ a poměr A β ₄₂/A β ₄₀.^{26,27} Mezi slibné krevní biomarkery AD patří především ty, které jsou vztaheny k apoptóze a neurodegeneraci, jako je klusterin, a panely biomarkerů získané pomocí pokročilých spektroskopických a „omických“ metod, imunoanalýzy a hmotnostní spektrometrie.²⁸

Proteomické a metabolické studie poskytly panely potenciálních biomarkerů zahrnující kyselinu arachidonovou, N,N-dimethylglycin, thymín, glutamin, kyselinu glutamovou a cytidin, které umožňují odlišení pacientů s AD od nedementních kontrol a od jiných typů demence.²⁹ Při interpretaci biomarkerů AD měřených v periferní krvi je nutné brát v úvahu účinky podávaných léků a komorbidní onemocnění, jako je deprese nebo infekce.

Jako mitochondriální biomarkery jsou studovány v mozku i krvi změny v mtDNA, produkci ATP a systému oxidační fosforylace (OXPHOS), produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), nitrobuněčné kalciové homeostázi a uvolňování apoptotických faktorů. Do panelu krevních biomarkerů AD lze zařadit sníženou aktivitu mitochondriálního komplexu IV, mitochondriální bazální respiraci a maximální kapacitu elektronového transportního systému měřené v intaktních krevních destičkách.³⁰

Na patogenezi AD se podílejí různé cytokiny, včetně interleukinů (IL-1, IL-6, IL-12 a další rodiny), faktor nádorové nekrózy alfa (TNF- α), transformující růstový faktor beta (TGF- β) a interferon gama (IFN- γ). Potenciální nové biomarkery AD zahrnují neurogranin a protein podobný visininu 1 (VILIP-1) jakožto biomarkery synaptické a neuronální degenerace AD, lehký polypeptid neurofilamentů (NfL), jakožto tau-nezávislý marker neuroaxonální degenerace, kyselý gliový fibrilární protein (GFAP), jakožto plazmatický biomarker AD, a rozpustnou formu spouštěcího receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách 2 (TREM2), jakožto biomarker aktivity mikroglie schopný vázat ApoE.³

Slibné a validované biomarkery

Jako slibné biomarkery AD jsou studovány (i) v CSF: A β_{42} , celkový tau (T-tau), P-tau a tau/A β_{42} ; (ii) v periferní krvi: T-tau, A β_{42} /A β_{40} a NfL; (iii) v mozku: objem levého a pravého hipokampu, objem entorhinální kůry, atrofie mediálního temporálního laloku, ¹⁸F-FDG PET, ¹¹C-PiB PET; a (iv) APOE $\epsilon 4$.²⁷ Za dostatečně validované pro klinickou diagnostiku a sledování účinků terapie se považují pouze dva biomarkery amyloidózy (snížený A β_{42} v CSF a zobrazení amyloidu v mozku pomocí PET) a biomarkery neurodegenerace (zvýšený T-tau a P-tau, NfL a VILIP-1 v CSF, atrofie měřená pomocí strukturální MRI a hypometabolismus měřený pomocí PET s ¹⁸F-FDG).³¹ V některých klinických zkouškách nových potenciálních léčiv pro AD se pro sledování jejich účinků používá také měření GFAP v CSF a plazmě a elektroencefalografie. Biomarkery oxidačního stresu v mozku osob s AD byly dobře zdokumentovány pomocí markerů pro oxidaci proteinů, lipidů a nukleových kyselin.³²

Časový průběh abnormalit biomarkerů

Z klinického hlediska lze vývoj AD rozdělit do tří stadií: (1) preklinická AD charakterizovaná jako asymptomatická cerebrální amyloidóza; (2) AD s průkazem A β spolu s důkazem synaptické dysfunkce nebo časné neurodegenerace; a (3) AD s průkazem A β spolu s důkazem neurodegenerace a mírné kognitivní poruchy (MCI) a demence v důsledku AD. Stadia demence v důsledku AD se dělí na mírnou, střední a těžkou demenci.^{33,34} Zatímco identifikace a posouzení progresu patologie AD je *post mortem* založena na stagingových systémech,^{35,36} u živých osob je založena na měření biomarkerů.¹⁹

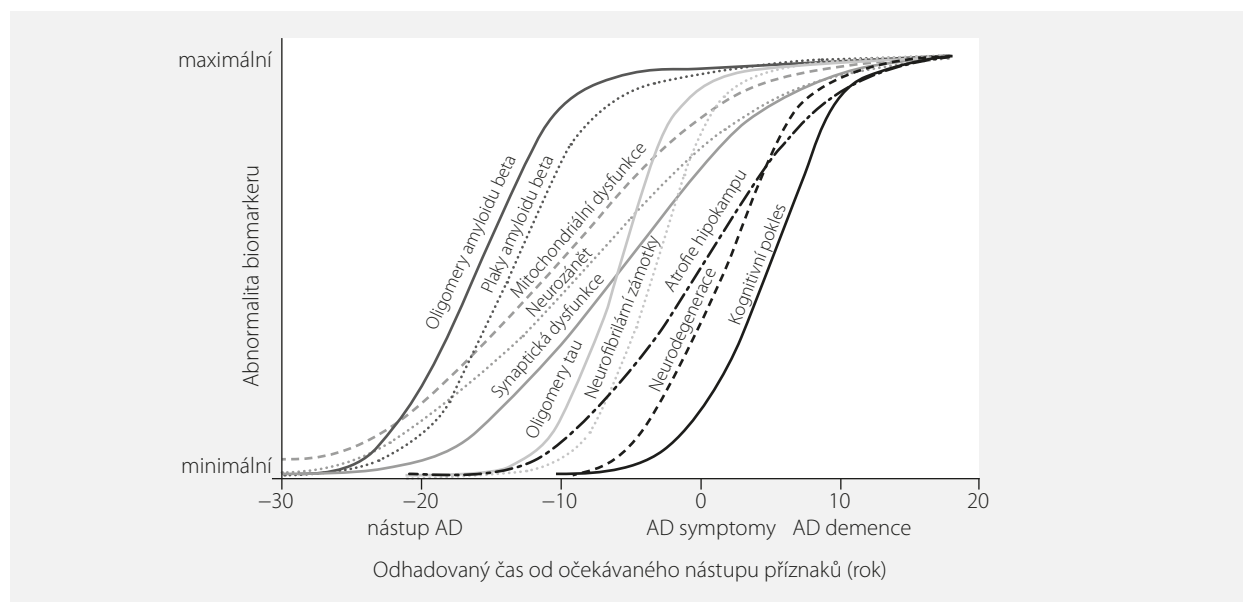
Z výzkumného hlediska se pozornost věnuje procesům spojeným se stárnutím a jejich ovlivnění genetickými faktory a vnějším i vnitřním prostředím, resp. studiu patologických procesů v mozku mnoho let před klinicky rozpoznáním nástupem onemocnění. Byla navržena sekvence biomarkerů pro predikci rizika

progrese onemocnění k MCI a demenci založená především na amyloidové a tau hypotéze AD.^{19,34}

Kohortová studie ukládání A β , neurodegenerace a kognitivního poklesu u sporadické AD potvrdila, že akumulace A β v mozku související se snížením objemu hipokampu a šedé hmoty mozkové a zhoršením paměti pravděpodobně trvá více než dvě desetiletí.³⁷ Další longitudinální studie kognitivních funkcí, biomarkerů v CSF a zobrazovacích biomarkerů založených na MRI a PET s ¹¹C-PiB a ¹⁸F-FDG potvrdily, že PiB-PET je asociována s AD, neuritickými plaky a difúzními plaky a FDG-PET a MRI korelují s neuropatologickými nálezy u AD.³⁸ Přínejmenším u části pacientů s AD předchází akumulace A β následnou akumulací tau.^{5,25} Předpokládá se, že toxicita rozpustných A β oligomerů může být primárně zodpovědná za nástup onemocnění, zatímco rozpustné tau oligomery a neurofibrilární klubka (NFT) mohou být zodpovědné za progresi neurodegenerace při AD.³⁹ Model, který považuje časnou akumulaci A β a P-tau za primární události v patofyziologické kaskádě AD, nelze považovat za zcela potvrzený a obecně platný, protože existuje řada procesů, které mohou předcházet spuštění patologie A β a P-tau, jako jsou mitochondriální, metabolické, neurozánětlivé, cytoskeletální a další neuronové alterace související s věkem.

Model dynamických biomarkerů AD, tj. závislost velikosti abnormalit biomarkerů na čase a klinickém stadiu AD, je podložen longitudinálním měřením (i) amyloidové patologie (A β_{42} v CSF a zobrazení A β v mozku pomocí PET), (ii) tau patologie (P-tau a T-tau v CSF), (iii) neurodegenerace (struktura mozku volumetrickou MRI) a synaptické dysfunkce (FDG-PET a fMRI),^{2,25,34,40} (iv) neurozánětlivých změn, jako je aktivace mikroglie a astrocytů,⁴¹ a (v) klinických parametrů, jako je kognitivní deficit a stadium demence (graf 1). Nositelé alely APOE $\epsilon 4$ přitom mohou mít dřívější nástup kaskády patofyziologických procesů iniciované A β .^{19,34} Vzhledem ke klíčové úloze mitochondrií v regulaci buněčných funkcí se jako vhodné jeví zařazení mitochondriální dysfunkce související s věkem do tohoto modelu dynamických biomarkerů (založeného především na amyloidové a tau hypotéze). Poznání časování negenetických biomarkerů pomáhá určit příčiny vzniku a progresu AD. Neurotoxická A β a tau oligomerů, mitochondriální dysfunkce, neurozáněť a metabolické poruchy se jeví jako nejvhodnější kandidáti na primární spouštěč nástupu AD.

Hypotetický časový průběh měřitelných patofyziologických parametrů ve vztahu ke klinickému průběhu AD lze použít jako základ pro vývoj nových léků proti AD zacílených na patofyziologické procesy v časných stadiích onemocnění. Vzhledem k provázanosti mozkových procesů vedoucích k neurodegeneraci při AD (neurotoxická A β oligomerů a neuritických plaků, neurotoxická



Graf 1. Hypotetický časový průběh abnormalit biomarkerů a patologických změn u AD na základě longitudinálního měření A β a P-tau v mozkomíšním moku a/nebo mozku pomocí PET, měření neurodegenerace pomocí FDG-PET (hypometabolismus) a MRI (atrofie hipokampu) a synaptické dysfunkce pomocí FDG-PET a fMRI, neurozánětlivých změn (aktivace mikroglíí a astrocytů) a objemu hipokampu

Je odhadnut také časový průběh mitochondriální dysfunkce. Model předpokládá, že začátek nástupu AD může nastat více než dvě desetiletí před nástupem symptomů AD a je spuštěn překročením prahové hodnoty abnormality jednoho či více biomarkerů navázaných na patologii A β a tau.

Pozn.: AD – Alzheimerova nemoc; A β – amyloid beta; FDG – fluorodeoxyglukóza; fMRI – funkční magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie; P-tau – fosforylovaný tau.

tau oligomerů a NFT, mitochondriální dysfunkce a neurozánětlivé procesy spojené s aktivací mikroglíí a astrocytů) a pozorování, že doba mezi vznikem onemocnění a rozpoznáním kognitivního deficitu (preklinická AD) může činit až 20 nebo více let, má zřejmě smysl cílit farmakoterapii na různé systémy regulující neurodegeneraci, neuroplasticitu a neurochemii mozku.

FARMAKOTERAPEUTICKÉ STRATEGIE PRO ALZHEIMEROVU NEMOC

Léky schválené nebo doporučené v současné době pro léčbu AD patří do kategorie látek cílících na neurotransmitterové receptory (inhibitory cholinesteráz a antagonistů *N*-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru) a A β (monoklonální protilátky namířené proti plakům, protofibrilám a oligomerům A β). Delší dobu jsou v klinickém využití léky cílené na potlačení či zmírnění symptomů AD (donepezil, rivastigmin, galantamin, memantin a kombinace memantin/donepezil). Nově získala urychlené schválení Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (FDA) dvě choroby modifikující léčiva (DMD) cílená na patologii A β (aducanumab a lecanemab).

Cíle léčiv

Molekulární cíle nově vyvíjených léčiv jsou dány poznáním patofyziologie, rizikových faktorů a biomarkerů AD. Strategie vývoje nových léčiv pro AD akceptuje skutečnost, že pro účinnou terapii AD je nutné zahájit terapeutickou intervenci již v časném stadiu onemocnění a využít multifaktoriální přístup zohledňující jednotlivé iniciátory rozvoje AD. Pozornost se věnuje především vývoji nových účinných a specifických DMD. Probíhá ale také testování symptomatických látek cílených na zlepšení kognitivních funkcí a na neuropsychiatrické symptomy při AD, přičemž se často jedná o léky již schválené pro léčbu jiných onemocnění nebo látky používané v alternativní a komplementární medicíně.⁴²

Projekty, které jsou zaměřené na identifikaci, validaci a vývoj potenciálních cílů pro terapeutickou intervenci při AD a hodnocení terapeutických účinků látek v různých fázích klinického testování (včetně nefarmakologické intervence), používají klasifikační systém CADRO („Common Alzheimer’s and Related Dementias Research Ontology“; Ontologie výzkumu Alzheimerovy choroby a souvisejících demencí; <https://iadrp.nia.nih.gov/about/cadro>) vyvinutý Národním institutem pro stárnutí („National Institute on Aging“; NIA; <https://www.nia.nih.gov/>) a Alzheimerovskou asociací („Alzheimer’s Association“; <https://www.alz.org/>). CADRO rozlišuje tyto kategorie biologických procesů a cílů léčiv: A β ; tau;

Tab. 1. Farmakoterapeutické strategie pro léčbu Alzheimerovy nemoci

Hypotéza / farmakoterapeutická strategie	Vybrané specifické cíle
amyloidová hypotéza / snížení neurotoxicity A β	snížení syntézy APP
	snížení syntézy A β (zvýšením aktivity α -sekretázy a snížením aktivity β - a γ -sekretázy)
	zvýšení rozpustnosti a clearance A β (zvýšením podílu monomerní formy)
	inhibice tvorby oligomerů A β a tvorby amyloidových plaků
	regulace aktivity receptorů pro A β (např. RAGE, LRP1 a různé postsynaptické receptory)
tau hypotéza / snížení neurotoxicity P-tau	stabilizace mikrotubulů
	inhibice proteinkináz a aktivace fosfatáz
	inhibice mezibuněčného přenosu a uptake P-tau
	modulace glykosylace tau
	inhibice agregace P-tau
	degradace P-tau
mitochondriální hypotéza / eliminace mitochondriální dysfunkce a neurodegenerace	interakce P-tau a proteinkináz s A β
	přímé interakce mezi mitochondriálními proteiny a APP, A β a P-tau (vedoucí ke snížení agregace A β a hyperfosforylace tau)
	transport Ca ²⁺ do mitochondrií
	mitochondriální dynamika (snížení dělení mitochondrií)
	aktivace mitofagie (cesta PINK1-Parkin-ubikvitin; AMPK-mTOR signalizace)
	aktivace biogeneze (exprese a aktivita SIRT1, AMPK, PGC-1 α , NRF1, NRF2, Tfam)
	aktivita respiračních komplexů a snížení produkce ROS
	aktivita mitochondriálních proteinů (HSD10, OGDC, ANT1, VDAC1, Drp1, GSK-3, Cdk5 a dalších)
	exprese PPIF a otevírání mPTP
	import proteinů do mitochondrií translokázami
snížení akumulace cholesterolu v mitochondriích	
hypotéza oxidačního stresu / snížení neurodegenerace	vychytávání volných radikálů (snížení RONS)
	aktivace antioxidační ochrany
synaptoplastická hypotéza / eliminace synaptické dysfunkce, neuroprotektivní účinky a neurogeneze	snížení glutamátové neurotoxicity (inhibice presynaptických Ca ²⁺ kanálů a regulace uvolňování neurotransmiterů)
	obnova buněčné homeostáze
	zvýšení přežití neuronů a synaptické plasticity
	snížení fosforylace tau (inhibice GSK-3) a agregace A β
	protizánětlivá a antioxidační aktivita
	inhibice fosfodiesteráz a aktivace CREB
	aktivita telomerázové reverzní transkriptázy
	alosterická modulace GABA _A receptoru
blokáda glukokortikoidních receptorů	
neurozánětlivá hypotéza / eliminace poškození synapsí a neuronů	inhibice TNF, tyrozin kináz, TREM2, PKC, Janus kinázy, interleukinů
	zásah do integrity mozkového lymfatického systému
	interakce mezi neurony, mikroglie a astrocyty
	odstranění stárnoucích mozkových buněk (indukcí apoptózy)
metabolická hypotéza / regulace mozkového metabolismu glukózy	osa mozek–střevo
	inzulinová rezistence (signální dráha PI3K/Akt/mTOR, mitochondriální SOD2, GSK-3)
	aktivace GLP-1 (inzulinotropický účinek)
	mitochondriální dysfunkce
neurotransmitterové hypotézy / obnova normální neurotransmise	osa mozek–střevo, záněť, jiné metabolické poruchy
	aktivace acetylcholinergní neurotransmise
	snížení aktivity NMDA receptoru (snížení glutamátové neurotoxicity); zvýšení přežití neuronů přes regulaci cytosolového kalcia
	aktivace sigma-1, serotoninových, α_2 -adrenergických, dopaminových, muskarinových acetylcholinových, melatoninových a kanabinoidních receptorů; inhibice přenašeče pro serotonin
	antagonismus orexinového receptoru

pokračování

dokončení tabulky

Pozn.: 5-HT – serotonin; A β – amyloid beta; Akt – proteinkináza B; AMPK – proteinkináza aktivovaná adenosinmonofosfátem; ANT1 – adenin nukleotid translokáza; APP – amyloidový prekurzorový protein; Cdk5 – cyklin-dependenční kináza 5; CREB – transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP; Drp1 – protein podobný dynaminu-1; GABA – kyselina γ -aminomáselná; GSK-3 – glykogensyntázakináza 3; GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1; HSD10 – 17 β -hydroxysteroiddehydrogenáza typu 10; IL – interleukin; LRP1 – lipoproteinový receptor 1; mPTP – mitochondriální póry přechodné propustnosti; mTOR – savčí cíl rapamycinu; NRF – jaderný respirační faktor; OGDC – oxoglutarátdehydrogenázový komplex; P-tau – fosforylovaný tau; PGC-1 α – peroxisomovým proliferátorem aktivovaný receptor gama koaktivátor 1-alfa; PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza; PINK1 – kináza 1 indukovaná homologem fosfatázy a tenzinu; PPIF – mitochondriální peptidyl-prolyl *cis-trans* izomeráza; RAGE – receptor pro konečné produkty pokročilé glykace; ROS – reaktivní forma kyslíku; RONS – reaktivní formy kyslíku a dusíku; SIRT1 – sirtuin 1; SOD2 – superoxid dismutáza 2; Tfam – mitochondriální transkripční faktor; TNF – faktor nádorové nekrózy; TREM2 – rozpustná forma spouštěcího receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách 2; VDACC1 – napětově řízený aniontový kanál.

Tab. 2. Léčiva doporučená a schválená pro Alzheimerovu nemoc a látky ve fázi 3 klinického testování

Látka	Terapeutický cíl	Hlavní buněčný cíl	Mechanismus působení	Hlavní poznané nebo očekávané účinky v mozku
donepezil*	symptomy	neurotransmiterové receptory	inhibitor AChE	zvýšení koncentrace ACh v cholinergních synapsích
rivastigmin*	symptomy	neurotransmiterové receptory	duální inhibitor cholinesteráz	zvýšení koncentrace ACh v cholinergních synapsích
galantamin*	symptomy	neurotransmiterové receptory	inhibitor AChE, alosterický modulátor nikotinových receptorů	zvýšení koncentrace ACh v cholinergních synapsích
memantin*	symptomy	neurotransmiterové receptory	nekompetitivní antagonist NMDA receptoru	eliminace glutamátové neurotoxicity snížením vstupu Ca ²⁺
BPDO-1603 (kombinace donepezil/memantin)*	symptomy	neurotransmiterové receptory; synaptická plasticita / neuroprotektce	inhibitor AChE a nekompetitivní antagonist NMDA receptoru	zvýšení koncentrace ACh v cholinergních synapsích; eliminace glutamátové neurotoxicity; zlepšení kognitivních funkcí
aducanumab ⁺	DMD	A β	monoklonální protilátka proti plakům a oligomerům A β	snížení hladin amyloidu; eliminace amyloidové patologie
lecanemab ⁺	DMD	A β	monoklonální protilátka proti protofibrilám a plakům A β	snížení hladin amyloidu; eliminace amyloidové patologie
donanemab	DMD	A β	monoklonální protilátka proti pyroglutamátovým plakům A β	snížení hladin amyloidu; eliminace amyloidové patologie
gantenerumab	DMD	A β	monoklonální protilátka proti plakům a oligomerům A β	snížení hladin amyloidu; eliminace amyloidové patologie
remternetug	DMD	A β	monoklonální protilátka proti pyroglutamátovým plakům A β	snížení hladin amyloidu; eliminace amyloidové patologie
solanezumab	DMD	A β	monoklonální protilátka proti monomerům A β	snížení hladin amyloidu; eliminace amyloidové patologie
valiltramiprosát (ALZ-801)	DMD	A β	blokátor tvorby oligomerů A β ; proléčivo tramiprostátu	eliminace neurotoxicity oligomerů A β
E2814	DMD	tau	monoklonální protilátka proti tau	omezení agregace a mezibuněčného šíření mimobuněčného tau; eliminace patologie tau
TRx0237 (LMTX) (aktivní látkou je methylenová modř)	DMD	tau	inhibitor agregace tau	snížení hladiny tau a A β ; odstraňování NFT – eliminace patologie tau; zvýšení autofagie a aktivity proteazomu;
metformin	DMD	metabolismus a bioenergetika	inzulinový senzitizer; aktivátor AMPK signalizace	zvýšení metabolismu; regulace autofagie, mitochondriální homeostázy, rovnováhy excitace a inhibice a synaptické plasticity; potlačení neurozánětu
semaglutid	DMD	metabolismus a bioenergetika	agonista GLP-1; protizánětlivé a inzulin senzibilizující účinky	zvýšení metabolismu
tricaprilin	DMD	metabolismus a bioenergetika	induktor ketózy (jako zdroje energie) a optimalizátor mitochondriální funkce	zvýšení metabolismu a bioenergetiky

Látka	Terapeutický cíl	Hlavní buněčný cíl	Mechanismus působení	Hlavní poznané nebo očekávané účinky v mozku
levetiracetam (AGB101)	DMD	synaptická plasticita / neuroprotektce	modulátor SV2A; inhibitor presynaptických Ca ²⁺ kanálů	snížení uvolňování neurotransmiterů; neuromodulace (snížení excitability); downregulace CA3 oblasti
blarcamesin	DMD	synaptická plasticita / neuroprotektce	agonista sigma-1 a muskarinového M ₁ ACh receptoru	neuroprotektivní proti amyloidové toxicitě; obnova buněčné homeostáze
fosgonimeton	DMD	synaptická plasticita / neuroprotektce	pozitivní modulátor receptorového systému HGF/MET	zvýšení přežití neuronů a synaptické plasticity
simufilam	DMD	synaptická plasticita / neuroprotektce	inhibitor filaminu A – stabilizuje interakce Aβ a podjednotky α7 nikotinového ACh receptoru; snížení dysfunkce NMDA a inzulínového receptoru	snížení fosforylace tau a agregátů Aβ; snížení dysfunkce receptorů; zlepšení synaptické funkce
tertomotid (GV1001)	DMD	synaptická plasticita / neuroprotektce	peptid obsahující sekvenci lidské telomerázové reverzní transkriptázy	protizánětlivá a antioxidační aktivita; neuroprotektivní proti Aβ
hydralazin hydrochlorid	DMD	oxidační stres	vychytávač volných radikálů; vazba na Aβ	snížení produkce Aβ; zabraňuje oxidačnímu poškození
ikosapent ethyl (ethyl kys. eikosapentaenové)	DMD	oxidační stres; neurozáněť	snížení hladiny CCL4; potlačení NF-κB; inhibice COX-2 a NOS2; snížení poměru BAX/Bcl-2 nebo hladin kaspázy 3; zvýšení exprese SOD-2; regulace fluidity a permeability membrán	protizánětlivé, antioxidační, antiapoptotické, neurotrofní a neuroprotektivní účinky; zlepšení kognitivních funkcí
omega-3	DMD	oxidační stres; neurozáněť	poměru BAX/Bcl-2 nebo hladin kaspázy 3; zvýšení exprese SOD-2; regulace fluidity a permeability membrán	neuroprotektivní účinky; zlepšení kognitivních funkcí
masitinib	DMD	záněť; synaptická plasticita / neuroprotektce	inhibitor tyrozinkináz; inhibitor aktivity mastocytů, mikroglíí a makrofágů	modulace signální dráhy Aβ a tau; protizánětlivé a neuroprotektivní účinky
NE3107 (derivát β-androstetriolu)	DMD	záněť	vazba na ERK1 a 2 zahrnuté v zánětlivé signalizaci a odezvě na inzulín	protizánětlivé a inzulín senzibilizující účinky
nilotinib BE (bioekvivalentní)	DMD	proteostáze / proteinopatie	inhibitor fúzního proteinu Bcr-Abl s tyrozinkinázovou aktivitou	zesílení autofagie; snížená patologie Aβ a tau; zmírnění ztráty dopaminových neuronů a objemu hipokampu
piromelatin	DMD	cirkadiánní rytmus	agonista melatoninových MT ₁ a MT ₂ a serotoninových 5-HT _{1A} a 5-HT _{1D} receptorů	podpora spánku; zlepšení citlivosti na inzulín; oslabení buněčných ztrát; zlepšení paměti a kognitivního deficitu
AR1001	symptomy	neurotransmiterové receptory	inhibitor fosfodiesterázy 5 – zvýšení cGMP a aktivace CREB; downregulace glukokortikoidních receptorů a snížení exprese APP, BACE a Dkk1; rozrušení shluků Aβ	aktivace autofagie; snížení hyperfosforylace tau a patologie Aβ; podpora neuroplasticity a přežití neuronů; zlepšení paměti
AVP-786	symptomy	neurotransmiterové receptory	antagonista NMDA receptoru; agonista sigma-1 receptoru; inhibitor přenašeče pro 5-HT a NA	eliminace glutamátové neurotoxicity snížením vstupu Ca ²⁺ ; zvýšení přežití buněk; snížení agitovanosti a neklidu
dextrometorfan / bupropion (XS-05)	symptomy	neurotransmiterové receptory	antagonista NMDA receptoru; agonista sigma-1 receptoru; inhibitor přenašeče pro 5-HT	eliminace glutamátové neurotoxicity snížením vstupu Ca ²⁺ ; zvýšení přežití buněk; snížení agitovanosti a neklidu

pokračování

Látka	Terapeutický cíl	Hlavní buněčný cíl	Mechanismus působení	Hlavní poznané nebo očekávané účinky v mozku
brexpiprazol	symptomy	neurotransmiterové receptory	parciální agonista 5-HT _{1A} , D ₂ a D ₃ receptorů	léčba agitace a psychózy při AD
kofein	symptomy	neurotransmiterové receptory	antagonista adenosinových receptorů; kompetitivní neselektivní inhibitor fosfodiesteráz (zvýšení nitrobuněčného cAMP, aktivace PKA); inhibitor syntézy TNF- α a leukotrienu; mírný inhibitor AChE; induktor PGC-1 α	zmírnění ospalosti a udržování bdělosti; neuroprotektivní účinky; mitochondriální biogeneze; snížení zánětu
escitalopram	symptomy	neurotransmiterové receptory	selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu	protizánětlivé účinky ovlivňující patologii amyloidu a tau; terapie agitace
guanfacin	symptomy	neurotransmiterové receptory	agonista α_2 -adrenergního receptoru	snížuje aktivitu sympatického nervového systému; neuroprotektivní, neurotrofní a antiapoptické účinky
xanomelin / trospium (KarXT)	symptomy	neurotransmiterové receptory	stimulace muskarinových M ₄ a M ₁ ACh receptorů v mozku jako výsledek působení muskarinového agonisty xanomelinu a muskarinového antagonisty trospia	obnova rovnováhy dopaminergních a glutamatergních okruhů; léčba deliria u AD
masupirdin (SUVN-502)	symptomy	neurotransmiterové receptory	selektivní antagonist 5-HT ₆ receptoru	účinky na agitovanost/agresi a psychózu u AD; možná potenciace účinků donepezilu a memantinu
nabilon	symptomy	neurotransmiterové receptory	parciální agonista kanabinoidních receptorů; potenciální inhibitor neurozánětu, excitotoxicity, mitochondriální dysfunkce, oxidačního stresu a hyperfosforylace tau a aktivátor clearance A β	léčba agitovanosti při AD; antiemetikum; sedativní a anxiolytické účinky; neprůkazné kognitivní účinky; regulace neurotransmise, zlepšení spánku a cirkadiánních rytmů; možná ochrana před neurotoxicitou A β a tau

Pozn.: *Schválená léčiva pro AD. *Léčiva schválená jen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (FDA).

5-HT – serotonin; A β – amyloid beta; ACh – acetylcholin; AChE – acetylcholinesteráza; AD – Alzheimerova nemoc; AMPK – proteinkináza aktivovaná AMP; APP – amyloidový prekurzorový protein; BACE – beta sekretáza; BAX – proapoptický faktor; Bcl-2 – antiapoptický faktor; CCL4 – CC chemokinový ligand 4 (makrofágový zánětlivý protein 1 β); COX-2 – cyklooxygenáza 2; CREB – transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP; D – dopamin; Dkk1 – protein Diskkopf-1 (antagonista signální cesty Wnt/ β -katenin); DMD – chorobu modifikující léčivo; ERK – kináza regulovaná vnějším signálem; GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1; HGF – růstový faktor hepatocytů; MET – faktor mezenchymově-epitelového přechodu; NA – noradrenalin; NF- κ B – nukleární faktor-kappa B; NFT – neurofibrilární klubka; NMDA – N-metyl-D-aspartát; NOS2 – indukovatelná syntáza oxidu dusnatého; PGC-1 α – peroxisomovým proliferátorem aktivovaný receptor gama koaktivátor 1-alfa; SOD-2 – superoxidodismutáza-2; SV2A – glykoprotein 2A synaptických váčků; TNF- α – faktor nádorové nekrózy alfa.

ApoE, lipidy a lipoproteinové receptory; neurotransmiterové receptory; neurogeneze; záněť; oxidační stres; buněčná smrt; proteostáze/proteinopatie; metabolismus a bioenergetika; vaskulatura; růstové faktory a hormony; synaptická plasticita/neuroprotektce; osa střevo–mozek; cirkadiánní rytmus; environmentální faktory; epigenetické regulátory; víceúčinná léčiva; a jiné.

Přesnější specifikaci cílů léčiv pro AD umožňuje znalost buněčných procesů, které jsou propojeny a vedou k nástupu onemocnění a jeho progresi. Neurodegenerace, synaptická dysfunkce a ztráta neuronů je složitou kaskádou buněčných procesů, která zahrnuje patologii

oligomerů a plaků A β , patologii oligomerů tau a NFT, neurozáněť, mitochondriální dysfunkci, metabolickou dysregulaci a deficit degradace proteinů. Specifické účinky oligomerů A β a P-tau mohou být navíc regulovány tau, APP a inzulinovou rezistencí mozku.³ Farmakoterapeutické strategie pro léčbu AD plynoucí z těchto poznatků jsou shrnuty v tab. 1. Lze očekávat, že snížení neurotoxicity A β lze dosáhnout především přes (i) snížení syntézy APP, (ii) snížení syntézy A β (zvýšením aktivity α -sekretázy a snížením aktivity β - a γ -sekretázy), (iii) zvýšení clearance A β (např. zvýšením podílu monomerní formy), (iv) inhibici tvorby oligomerů A β a tvorby

amyloidových plaků, a (v) regulaci receptorů pro A β , např. receptoru pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE), lipoproteinového receptoru 1 (LRP1) a různých postsynaptických receptorů.³

Testovaná léčiva

Podle pravidelného ročního přehledu vývoje léčiv pro AD⁴³ založeného na analýze dat z ClinicalTrials.gov bylo na začátku roku 2023 v klinických studiích ve fázi 1, 2 nebo 3 celkem 141 látek testovaných pro léčbu AD a mírné kognitivní poruchy (MCI) související s AD. Ve fázi 3 klinických studií se nachází 36 látek, ve fázi 2 je 87 látek a ve fázi 1 je 31 látek. Testované látky jsou většinou zaměřené (i) na změnu patofyziologie AD, tj. látky typu chorobu modifikujících léčiv (DMD, 78,7 %), (ii) na neuropsychiatrické symptomy (10,6 %) a (iii) kognitiva a notropika („cognitive enhancers“, 10,6 %). Nejčastějšími cíli jsou zánět (17,0 %), A β (15,6 %), synaptická plasticita/neuroprotektce (12,9 %), tau (9,2 %), metabolismus a bioenergetika (7,1 %) a oxidační stres (5,0 %). Na neurotransmitterové receptory cílí více než 20% testovaných látek, přičemž se jedná vesměs o léčiva cílící na potlačení neuropsychiatrických symptomů a zvýšení kognitivních funkcí při AD. Zvyšující se příklon ke studiu DMD potvrzuje změna v počtu látek testovaných ve fázi 3, 2 a 1: zatímco DMD tvoří 66,7 % (24 z 36) látek ve fázi 3, 85,1 % (74 z 87) látek ve fázi 2 a 80,6 % (25 z 31) látek ve fázi 1, tak pro látky cílené na neurotransmitterové receptory to je 30,6 % (11 z 36), 13,8 % (12 z 87) a 19,4 % (6 z 31) látek. Z látek testovaných pro léčbu AD patří 28 % mezi léky již schválené pro jiné terapie. Schválená nebo doporučená léčiva pro AD a látky testované ve fázi 3 jsou uvedeny v tab. 2 spolu s jejich molekulárními cíli a mechanismem působení.⁴³

Mnoho perspektivních látek pro léčbu nebo přídatnou léčbu AD je v testovací fázi 2.⁴³ Z látek, jejichž terapeutickým cílem je DMD, je to např. L-serin, inzulin a řada monoklonálních protilátek proti A β a tau. Na zlepšení kognitivních funkcí nebo zpomalení progresu AD může mít vliv např. nikotin, trazodon, nebo tradiční čínská medicína. Na potlačení neuropsychiatrických symptomů při AD se mohou podílet např. kanabinoidy, dronabinol a kanabidiol. Neurochemie a neuroplasticita mozku může být ovlivněna také životním stylem, vhodnou léčbou komorbidních onemocnění, psychosociálními intervencemi a dietou.

Kromě nových DMD léčiv cílících na primární příčiny nástupu a progresu AD se hledají a testují také vhodné kombinace schválených léčiv s adjuvantními látkami. Tyto volně prodejné doplňky (jako ω -3 mastné kyseliny, sója, ginkgo biloba, vitamíny B, vitamín D plus vápník, vitamín C nebo β -karoten) nemají samy o sobě dosud

prokázané účinky na prevenci kognitivních dysfunkcí při AD.⁴⁴

Molekulární a buněčné mechanismy účinku adjuvantních látek jsou komplexní a nejsou dobře známé. Lze očekávat, že pokud budou mít účinky anti-amyloidní, anti-tau, neurochemické, mitochondriální, antioxidační nebo protizánětlivé, mohou mít také terapeutický potenciál ke zmírnění progresu kognitivní poruchy při AD. Na inhibici neurotoxicity A β se mohou podílet např. resveratrol, huperzin A a karvakrol (z dobromysli). Agregaci a toxicitu P-tau mohou zřejmě modulovat červený ženšen, krocín (šafránová žluť), cinnamaldehyd (ze skořicové kůry) a epikatechin (ze zeleného čaje), purpurin a folát.³ Vliv organofosforových sloučenin, přírodních produktů, indické a čínské medicíny a dalších adjuvantních látek na kognitivní deficit u AD ale stále není prokázán.

Anti-amyloidová imunoterapie je založena na snížení hladin amyloidu v mozku a s tím spojenou modifikací průběhu onemocnění. Aducanumab a lecanemab byly urychleně schváleny FDA, další monoklonální protilátky snižující patologii A β jsou testovány ve fázi 3 klinického testování (tab. 2). Účinnost anti-amyloidové imunoterapie podporuje amyloidovou hypotézu AD; její vliv na progresi kognitivního poklesu nebo demence u AD ještě musí být potvrzen.⁴⁵ Nedostatečná účinnost protilátek a vakcín proti A β při terapii kognitivního poklesu ukazuje, že je nutné zabránit již časně tvorbě A β a tau oligomerů. Možnost perorálního podávání a mechanismus působení založený na inhibici tvorby oligomerů A β má např. valiltramiprosát (ALZ-801; proléčivo homotaurinu).⁴⁶ Také anti-tau terapie nebyly dosud dostatečně úspěšné a jsou předmětem dalšího výzkumu.⁴⁷

Dosud schválená DMD léčiva pro AD podporují amyloidovou hypotézu, ale buněčné cíle nových kliniky testovaných DMD jsou vztaženy také k hypotéze oxidačního stresu, tau, mitochondriální, metabolické, neurozánětlivé, nebo synaptoplastické hypotéze. Testovaná léčiva potlačující symptomy onemocnění jsou většinou vztažena k neurotransmitterové hypotéze. Rozvoj, propojování či sjednocování hypotéz AD a poznání časového průběhu abnormalit biomarkerů pomáhá upřesnit perspektivní cíle nových DMD. Pravděpodobná úloha patologie A β , tau a mitochondriální dysfunkce v iniciaci AD, spolu se vzájemnou interakcí a potenciací těchto procesů,³ ukazuje na perspektivu zacílení nových léčiv na neurotoxicitu A β a tau oligomerů a s ní spojenou narušenou bioenergetiku, metabolismus a neurozáněť. Slibným terapeutickým cílem nových kauzálních léků proti AD je eliminace jak tvorby a šíření, tak mitochondriální toxicity A β oligomerů a P-tau oligomerů. Při vývoji nových léčiv pro nemoci s komplexním mechanismem patogeneze, jako je AD, se často testují ligandy zaměřené

na více cílů („multitarget-directed ligand“, MTDL), které jsou schopny zasáhnout a modulovat několik různých interagujících cílů na různých úrovních.⁴⁸

ZÁVĚR

Molekulární cíle nových léčiv pro AD vycházejí z poznání (i) mechanismů účinků již schválených léčiv, (ii) biomarkerů a příčin vzniku a progresu onemocnění a (iii) mechanismů stárnutí a neurodegenerace. Klíčovou úlohou je poznání rizikových faktorů a biomarkerů souvisejících s neurotoxickou A β a tau, metabolickými poruchami, mitochondriální dysfunkcí, oxidačním stresem, neurozánětem a narušením synaptické i strukturální plasticity. Nově testované MTDL cílí především na snížení cholinergní deplece, toxicitu glutamátu, agregaci A β , hyperfosforylaci tau, oxidační stres a aktivitu mitochondriálních proteinů. Účinnost farmakoterapie lze zvýšit vhodnou kombinací s jinými lékovými i nelékovými intervencemi a doplňky stravy, které mohou mít příznivé účinky na mozkové funkce. Jako perspektivní se jeví zaměření se na interakce a zpětnovazební regulace mezi oligomery A β , oligomery P-tau a mitochondriemi. Tyto signální dráhy a interakce však musejí být dále podrobně prozkoumány z hlediska jejich úlohy v neurodegeneraci a progresi AD.

Použité zkratky: 5-HT – serotonin; A β – amyloid beta; ACh – acetylcholin; AChE – acetylcholinesteráza; AD – Alzheimerova nemoc; ADAD – autosomálně dominantní (familiární) AD; Akt – proteinkináza B; AMPK – proteinkináza aktivovaná AMP; ANT1 – adenin nukleotid translokáza; ApoE – apolipoprotein E; APOE ϵ 4 – alela kódující izoformu apolipoproteinu 4; APP – amyloidový prekurzorový protein; BACE – beta sekretáza; BAX – proapoptický faktor; Bcl-2 – antiapoptický faktor; CADRO – ontologie výzkumu AD a souvisejících demencí; CCL4 – CC chemokinový ligand 4 (makrofágový zánětlivý protein 1 β); Cdk5 – cyklin-dependentní kináza 5; COX-2 – cyklooxygenáza 2; CREB – transkripční faktor aktivovaný v odezvě na zvýšení hladin cAMP; CSF – mozkomíšni mok; Dkk1 – protein Diskkop-1; DMD – chorobu modifikující léčivo; Drp1 – protein podobný dynaminu-1; EOAD – AD s časným nástupem; ERK – kináza regulovaná vnějším signálem; FDA – úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických; FDG – fluorodeoxyglukóza; fMRI – funkční magnetická rezonance; GABA – kyselina γ -aminomáselná; GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1; GFAP – kyselý gliový fibrilární protein; GSK-3 – glykogensyntázakináza 3; GWAS – celogenomová asociační studie; HGF – růstový faktor hepatocytů; HSD10 – 17 β -hydroxysteroiddehydrogenáza typu 10; IFN – interferon; LFEF – nízkofrekvenční elektromagnetické pole; LOAD – sporadická forma AD s pozdním nástupem; LRP1 – lipoproteinový receptor 1; mtDNA – mitochondriální DNA; MCI – mírná kognitivní porucha; MET – faktor mezenchymově-epitelového přechodu; mPTP – mitochondriální pór přechodné propustnosti; MTDL – ligand zaměřený na více cílů; mTOR – savčí cíl rapamycinu; NA – noradrenalin; NF- κ B – nukleární faktor-kappa B; NFL – lehký polypeptid neurofilamentů; NFT – neurofibrilární klubka; NMDA – N-metyl-D-aspartát; NOS2 – indukovatelná syntáza oxidu dusnatého; NRF – jaderný respirační faktor; NSAID – nesteroidní antiflogistika; OGDG – oxoglutarátdehydrogenázový komplex; OXPHOS – oxidační fosforylace; PET – pozitronová emisní tomografie; PGC-1 α – peroxisomovým proliferátorem aktivovaný receptor gama koaktivátor 1-alfa; PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza; PiB – Pittsburská sloučenina B; PINK1 – kináza 1 indukovaná homologem fosfatázy a tenzinu; PKC – proteinkináza C; PPIF – mitochondriální peptidyl-prolyl *cis-trans* izomeráza; PSEN – presenilin; P-tau – fosforylovaný tau; RAGE – receptor pro konečné produkty pokročilé glykace; RONS – reaktivní formy kyslíku a dusíku; ROS – reaktivní formy kyslíku; SIRT1 – sirtuin 1; SOD2 – superoxid dismutáza 2; SV2A – glykoprotein 2A synaptických váčků; T2DM – diabetes mellitus 2. typu; TNF- α – faktor nádorové nekrozy alfa; Tfam – mitochondriální transkripční faktor; TGF – transformující růstový faktor; TREM2 – rozpuštěná forma spouštěcího receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách 2; T-tau – celkový tau; VDACC1 – napětově řízený aniontový kanál; VILIP1 – visininu podobný protein 1

LITERATURA

- Almkvist O, Nordberg A. A biomarker-validated time scale in years of disease progression has identified early- and late-onset subgroups in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2023; 15 (1): 89.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (9): 795–804.
- Fišar Z. Linking the amyloid, tau, and mitochondrial hypotheses of Alzheimer's disease and identifying promising drug targets. *Biomolecules* 2022; 12 (1676): 1–43.
- Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL. The amyloid-beta oligomer hypothesis: beginning of the third decade. *J Alzheimers Dis* 2018; 64 (s1): S567–S610.
- Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol* 2014; 71 (4): 505–508.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017; 13 (4): 406–418.
- Fenclová E, Albrecht J, Harsa P, Jiráček R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Čes a slov Psychiat* 2020, 116 (2): 59–65.
- Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2020; 19 (4): 326–335.
- Perera G, Pedersen L, Ansel D, Alexander M, Arrighi HM, Avillach P et al. Dementia prevalence and incidence in a federation of European Electronic Health Record databases: The European Medical Informatics Framework resource. *Alzheimers Dement* 2018; 14 (2): 130–139.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 2023; 186 (2): 243–278.
- Weidling IW, Swerdlow RH. Mitochondria in Alzheimer's disease and their potential role in Alzheimer's proteostasis. *Exp Neurol* 2020; 330: 113321.
- Fišar Z, Hroudová J, Zvěřová M, Jiráček R, Raboch J, Kitzlerová E. Age-dependent alterations in platelet mitochondrial respiration. *Biomedicines* 2023; 11 (6).
- Lee D, Jo MG, Kim SY, Chung CG, Lee SB. Dietary antioxidants and the mitochondrial quality control: their potential roles in Parkinson's disease treatment. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9 (11).
- Dai MH, Zheng H, Zeng LD, Zhang Y. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. *Oncotarget* 2018; 9 (19): 15132–15143.
- Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement* 2016; 12 (6): 733–748.
- Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet* 2019; 51 (3): 404–413.
- Bellenguez C, Kucukali F, Jansen IE, Kleiheidam L, Moreno-Grau S, Amin N et al. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet* 2022; 54 (4): 412–436.

18. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodriguez I, Cadena-Suarez AR, Sanchez-Garibay C et al. Alzheimer's Disease: An updated overview of its genetics. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (4).
19. 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): 535–562.
20. 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): 539–547.
21. Hampel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR, Jr., Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol* 2021; 17 (9): 580–589.
22. Baldeiras I, Santana I, Leitao MJ, Vieira D, Duro D, Mroczko B et al. Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11 (1): 2.
23. Marquez F, Yassa MA. Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Mol Neurodegener* 2019; 14 (1): 21.
24. McKhann GM, Knopman DS, Chertkoff H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to 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): 263–269.
25. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry* 2019; 24 (8): 1112–1134.
26. Leuzy A, Mattsson-Carlsson N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2022; 14 (1): e14408.
27. Li RX, Ma YH, Tan L, Yu JT. Prospective biomarkers of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2022; 81: 101699.
28. Park SA, Jang YJ, Kim MK, Lee SM, Moon SY. Promising blood biomarkers for clinical use in Alzheimer's disease: a focused update. *J Clin Neurol* 2022; 18 (4): 401–409.
29. Wang G, Zhou Y, Huang FJ, Tang HD, Xu XH, Liu JJ et al. Plasma metabolite profiles of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Proteome Res* 2014; 13 (5): 2649–2658.
30. Fišar Z, Hansíková H, Křížová J, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M et al. Activities of mitochondrial respiratory chain complexes in platelets of patients with Alzheimer's disease and depressive disorder. *Mitochondrion* 2019; 48: 67–77.
31. Leuzy A, Ashton NJ, Mattsson-Carlsson N, Dodich A, Boccardi M, Corre J et al. 2020 update on the clinical validity of cerebrospinal fluid amyloid, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48 (7): 2121–2139.
32. Butterfield DA, Reed T, Newman SF, Sultana R. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med* 2007; 43 (5): 658–677.
33. Gaugler J, James B, Johnson T, Reimer J, Solis M, Weuve J et al. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers & Dementia* 2022; 18 (4): 700–789.
34. 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): 280–292.
35. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82 (4): 239–259.
36. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58 (12): 1791–1800.
37. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12 (4): 357–367.
38. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Przybelski SA, Senjem ML, Parisi JE et al. Neuroimaging correlates with neuropathologic schemes in neurodegenerative disease. *Alzheimers Dement* 2019; 15 (7): 927–939.
39. Barthelemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med* 2020; 26 (3): 398–407.
40. Meftah S, Gan J. Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression. *Front Synaptic Neurosci* 2023; 15: 1129036.
41. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell* 2019; 179 (2): 312–339.
42. Kleinová L, Cerman J, Hlávka J, Hort J. New pharmacological options in the treatment of Alzheimer's disease (Nové farmakologické možnosti v léčbě Alzheimerovy nemoci). *Cesk Slov Neurol N* 2022; 85 (6): 462–469.
43. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline 2023. *Alzheimers Dement (N Y)* 2023; 9 (2): e12385.
44. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS et al. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med* 2018; 168 (1): 52–62.
45. Haddad HW, Malone GW, Comar-delle NJ, Degueure AE, Poliwoda S, Kaye RJ et al. Aduhelm, a novel anti-amyloid monoclonal antibody, for the treatment of Alzheimer's disease: a comprehensive review. *Health Psychol Res* 2022; 10 (3): 37023.
46. Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic soluble amyloid oligomers drive Alzheimer's pathogenesis and represent a clinically validated target for slowing disease progression. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (12).
47. Wang L, Bharti, Kumar R, Pavlov PF, Winblad B. Small molecule therapeutics for tauopathy in Alzheimer's disease: walking on the path of most resistance. *Eur J Med Chem* 2021; 209: 112915.
48. Kumar B, Thakur A, Dwivedi AR, Kumar R, Kumar V. Multi-Target-Directed Ligands as an effective strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem* 2022; 29 (10): 1757–1803.