

Farmakološke mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti

Marković, Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:534139>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Marija Marković

**Farmakološke mogućnosti liječenja Alzheimerove
bolesti**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024. godina

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Najprije zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu, uloženom trudu i vremenu i svim savjetima koji su mi olakšali pisanje ovog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji koja je svaki moj ispit proživljavala kao da je njihov. Hvala vam na bezuvjetnoj podršci i ljubavi i što ste uvijek vjerovali u mene i gurali me naprijed.

Veliko hvala i mojim prijateljima koji su učinili moje studentske dane nezaboravnim i jedinstvenim, od samog početka pa sve do kraja.

Hvala vam svima!

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 KLINIČKA SLIKA BOLESTI.....	1
1.2 PATOFIZIOLOGIJA.....	2
1.2.1 AMILOIDNA TEORIJA.....	3
1.2.2 TAU TEORIJA.....	4
1.3. GENETIKA.....	6
1.3.1. UZROČNI I RIZIČNI GENI.....	6
1.3.2. ZAŠTITNI GENI.....	7
1.4. BIOMARKERI.....	8
1.4.1. BIOMARKERI U CEREBROSPINALNOJ TEKUĆINI.....	9
1.4.2. BIOMARKERI U KRVI.....	10
1.5. TEHNIKE OSLIKAVANJA MOZGA (<i>NEUROIMAGING</i>).....	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	11
3. MATERIJALI I METODE.....	12
4. REZULTATI.....	13
4.1. INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE.....	13
4.1.1. ACETILKOLINESTERAZE I MEHANIZAM DJELOVANJA AChEi.....	13
4.1.2. INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE.....	15
4.2. ANTAGONISTI NMDA RECEPTORA.....	17
4.2.1. AKTIVACIJA NMDA RECEPTORA.....	18
4.2.2. GLUTAMATNA EKSCITOTOKSIČNOST.....	18
4.2.3. MEMANTIN.....	19
4.3. NOVI LIJEKOVI I POTENCIJALNE METODE.....	20
4.3.1. ANTIAMILOIDNA TERAPIJA.....	21
4.3.1.1. INHIBITORI γ -SEKRETAZE.....	22
4.3.1.2. BACE1 INHIBITORI.....	22
4.3.1.3. MODULATORI α -SEKRETAZE.....	23
4.3.1.4. INHIBITORI AGREGACIJE $A\beta$	23
4.3.1.5. LIJEKOVI KOJI INTERFERIRAJU S METALIMA.....	24
4.3.2. ANTIAMILOIDNA IMUNOTERAPIJA.....	24
4.3.2.1. MONOKLONSKA PROTUTIJELA.....	25
4.3.3. ANTI-TAU IMUNOTERAPIJA.....	29

4.4. PREUSMJERAVANJE I PRENAMJENA LIJEKOVA	30
5. RASPRAVA	33
6. ZAKLJUČAK	35
7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	36
8. LITERATURA	39
9. SAŽETAK	47
10. SUMMARY	48

1. UVOD

Alzheimerova bolest progresivna je neurodegenerativna bolest koja se najčešće javlja kod starijih osoba i glavni je uzrok demencije.

Svake 3 sekunde jedna osoba u svijetu oboli od demencije. U 2020. je globalno više od 55 milijuna ljudi živjelo s demencijom. Taj će se broj gotovo udvostručiti svakih 20 godina, dosegnuvši 78 milijuna 2030. i 139 milijuna 2050. godine (<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>).

Alzheimerova bolest (AB) karakterizirana je postupnim pogoršanjem kognitivnih funkcija, uključujući gubitak pamćenja, promjene u ponašanju i sposobnosti razmišljanja. Glavne patološke značajke bolesti uključuju nakupljanje beta-amiloidnih plakova izvan neurona i tau spletova unutar neurona. Trenutno je odobreno sedam lijekova za AB. Od njih, tri novoodobrena monoklonska protutijela (adukanumab, lekanemab, donanemab) svrstavaju se u skupinu lijekova koji mijenjaju tijek bolesti i usporavaju kognitivno propadanje, a četiri preostala lijeka (donepezil, rivastigmin, galantamin, memantin) djeluju samo na simptome bolesti.

1.1 KLINIČKA SLIKA BOLESTI

Tijek napredovanja Alzheimerove bolesti prati se svrstavanjem pacijenata u jedan od tri moguća stadija bolesti. To mogu biti: pre-klinička faza, blago kognitivno oštećenje (engl. *mild cognitive impairment*, MCI) i demencija uzrokovana Alzheimerovom bolešću. Treći stadij, tj. Alzheimerova demencija dodatno se može podijeliti na blagu, umjerenu i tešku. Duljina svakog stadija određena je godinama, genetikom i drugim čimbenicima (<https://www.alz.org>).

Pre-klinička faza predstavlja fazu bolesti u kojoj su simptomi bolesti odsutni, međutim, postoje jasne laboratorijske naznake AB patologije. U ovoj fazi najviše je istaknuta potreba za biomarkerima koji bi doveli do postavljanja rane dijagnoze (Kumar i sur., 2024).

Blago kognitivno oštećenje je faza koja predstavlja prijelaz između uobičajenog kognitivnog propadanja uslijed starenja i demencije (Chen i sur., 2021). U ovoj fazi dolazi do pojave prvih blagih simptoma, bilo u području pamćenja ili npr. u području jezičnih funkcija ili izvršnih

sposobnosti. Unatoč tome, oboljeli su sposobni potpuno samostalno funkcionirati i obavljati svakodnevne aktivnosti (Kumar i sur., 2024).

Rana faza AB karakterizirana je epizodičnim poteškoćama kratkoročnog pamćenja, sjećanja iz prošlosti u ovoj fazi obično su još uvijek očuvana. Jezične poteškoće su blage. Javlja se postupno propadanje u vizualno-spacijalnim vještinama. U ovoj fazi bolesti, oboljela osoba još uvijek može samostalno živjeti, raditi i biti aktivni dio zajednice, jer simptomi utječu samo na neke svakodnevne aktivnosti, ali njeni bližnji počinju uočavati probleme s govorom, pamćenjem, planiranjem i organizacijom, gubljenjem ili zamjenom predmeta. Od neuropsihijatrijskih simptoma mogu biti prisutni tjeskoba, apatija, osjetljivost, depresivnost. Prisutna može biti i anozognozija, tj. nedostatak svijesti o vlastitom zdravstvenom stanju, iako su neurološki testovi često normalni u ovome stadiju bolesti.

Umjereni AB obilježena je epizodičnim poteškoćama pamćenja, no oboljeli ipak pamte neke ključne stvari iz njihovog života. Simptomi utječu na mnogo svakodnevnih životnih aktivnosti. Ova faza može trajati godinama i smatra se najduljom fazom. Oboljeli postaju ovisni o pomoći bližnjih u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i higijene. Javlja se zaboravljanje događaja iz vlastite prošlosti, promjene raspoloženja i ponašanja poput izrazite tjeskobe, sumnjičavosti, deluzija, kompulzivnosti, zaboravljanje adrese, telefonskog broja, nemogućnost određivanja datuma i vremena. Također se javljaju i promjene u obrascima spavanja i razni neuropsihijatrijskih simptoma.

Kasni ili teški stadij AB obilježen je s potpunom ovisnošću oboljelog o osobi koja skrbi za njega jer simptomi utječu na skoro sve životne aktivnosti. Kontinuirana progresija pogoršanja simptoma u ovoj fazi rezultira time da oboljeli često postanu nijemi, inkontinentni i zbog nemogućnosti kretanja, vezani za krevet. To dovodi do dodatnih komplikacija, kao što su duboka venska tromboza, pothranjenost, rizik od aspiracije hrane i raznih infekcija. Dodatne komplikacije nerijetko su glavni uzrok smrti oboljelih (Zvěřová, 2019).

1.2 PATOFIZIOLOGIJA

Nakon godina istraživanja i praćenja Alzheimerove bolesti, uočene su različite promjene na mozgu povezane s neurokemijskom signalizacijom koje vode do poteškoća u razmišljanju, pamćenju i svakodnevnim aktivnostima. Ključne karakteristike AB su nakupljanje patoloških proteina beta amiloida izvan neurona u nakupine nazvane amiloidni plakovi i nakupljanje

hiperfosforiliranog tau proteina unutar neurona u spletove (snopiće ili fibrile). Posljedica amiloidnih plakova je ometanje komunikacije između neurona u sinapsama, a tau spletova ometanje prijenosa hranjivih tvari potrebnih za održavanje vitalnosti neurona narušavajući njihovu povezanost. Ove patološke promjene dovode do neurodegeneracije, tj. do oštećenja neurona i vjerojatno aktivacije imunskog odgovora posredovanog mikroglija stanicama koje nastoje ukloniti toksične proteine i ostatke umirućih stanica, a kada mikroglija ne uspije u potpunosti obaviti svoju funkciju, dolazi do kronične upale. Kao posljedica neurodegeneracije javlja se i smanjenje volumena mozga (atrofija) i smanjenja mogućnost metaboliziranja glukoze kao glavnog izvora energije za mozak (<https://www.alz.org>).

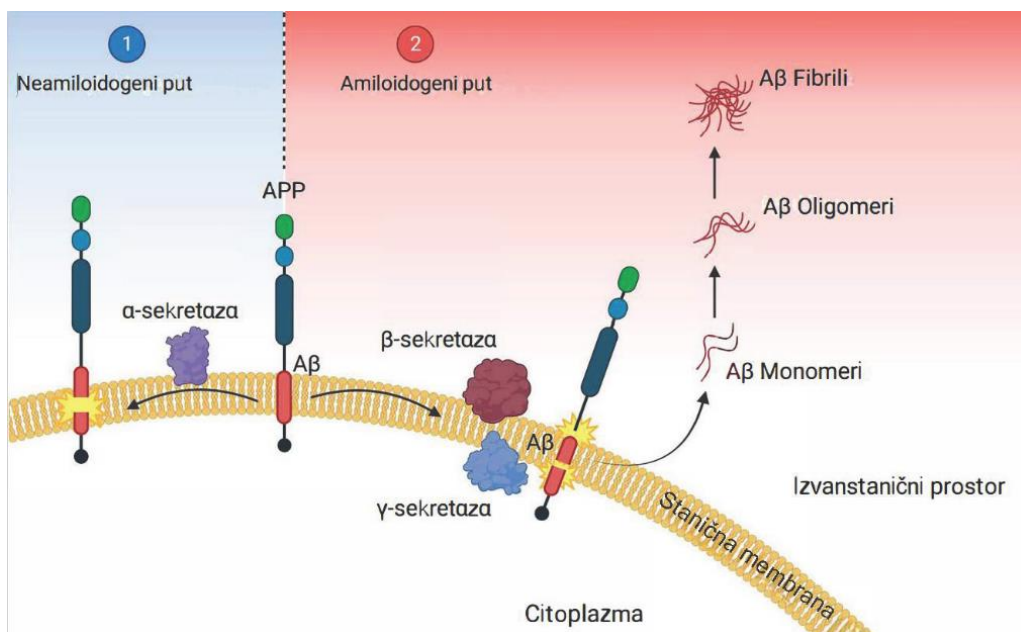
1.2.1 AMILOIDNA TEORIJA

APP gen nalazi se na 21. kromosomu. Alternativnim prekranjem (engl. *alternative splicing*) nastaje 8 do 11 izoformi amiloidnog prekursorskog proteina (APP) različite duljine lanca (Wilkins i Swerdlow, 2017). Protein sadrži tri domene: unutarstaničnu, izvanstaničnu i membransku. U zdravih pojedinaca α - i γ -sekretazama nastaju topljivi proteini koji se kasnije mogu dodatno razgraditi. Međutim, β -sekretaza zajedno s γ -sekretazom sudjeluje u stvaranju netopljivih peptida β -amiloida koji, nakupljajući se, tvore β -amiloidne plakove (Ashrafian i sur., 2021).

Razgradnja ovog transmembranskog proteina posredovana je djelovanjem enzima sekretaza i obično slijedi jedan od dva moguća proteolitička puta, neamiloidogeni i amiloidogeni put (Slika 1) (Wilkins i Swerdlow, 2017). Neamiloidogeni put posredovan je α - i γ - sekretazama. Na membranu vezana α -sekretaza kida APP u $A\beta$ slijedu, čime nastaje C-terminalni fragment $CFT\alpha$, koji ostaje vezan na membranu i izvanstanični topljivi N-terminalni fragment $sAPP\alpha$. U sljedećem koraku djelovanjem γ -sekretaze nastaju izvanstanični P3 fragmenti i APP unutarstanična domena.

S druge strane, amiloidogeni put posredovan je β - i γ -sekretazama. β -sekretaza-1 (kodirana *BACE1* genom) kida APP protein na C-terminalni fragment β ($CFT\beta$) koji ostaje vezan na membranu i na N-terminalni topljivi $APP\beta$ fragment ($sAPP\beta$) koji se otpušta u izvanstanični prostor. Na membranu vezani $CFT\beta$ se nakon toga razgrađuje pomoću γ sekretaze na izvanstanični $A\beta$ proteinski fragment i na APP unutarstaničnu domenu (AICD).

Dakle, β -amiloid produkt je razgradnje APP-a. Njegove dvije najznačajnije izoforme su $A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$ koja je dominantna u izgradnji plakova. Kada dođe do narušene ravnoteže između stvaranja i uklanjanja netopljivih $A\beta$ u određenim dijelovima mozga, nastaju amiloidni plakovi (Sehar i sur., 2022). Plakovi mogu biti smješteni između dva funkcionalna neurona i tako narušiti signalizacijski put između njih. Nadalje, amiloidni plakovi mogu biti uzročnik imunskog odgovora koji dovodi do upale i kao posljedica nastaje oštećenje susjednih neurona. Uz to, plakovi mogu uzrokovati i angiopatiju taložeći se na vanjskoj strani krvnih žila što u končnici dovodi do krvarenja ili rupture žile (Ashrafian i sur., 2021). Stoga, snižavanje razine $A\beta$ u mozgu predstavlja velik terapijski potencijal u liječenju Alzheimerove bolesti, bilo inhibicijom stvaranja β -amiloida ciljajući APP ili sekretaze, njihovim povećanim uklanjanjem ili postizanjem ravnoteže između stvaranja i uklanjanja (Sehar i sur., 2022).



Slika 1. Neamiloidogeni i amiloidogeni put stvaranja β -amiloida (preuzeto i prilagođeno prema Vogt i sur., 2023).

1.2.2 TAU TEORIJA

Tau protein je s mikrotubulima povezan protein koji je u normalnim fiziološkim uvjetima zadužen za uspostavljanje i održavanje strukturne stabilnosti mikrotubula. U Alzheimerovoj bolesti tvori netopljive filamente koji, nakupljajući se, tvore neurofibrilarne snopove (Medeiros i sur., 2011).

Alternativnim prekrajanjem *MAPT* (engl. *microtubule-associated protein tau*) gena, točnije njegovih eksona 2, 3 i 10, nastaje 6 izoformi tau proteina. Tau protein građen je od 4 regije: N-terminalna regija, prolinom bogata domena (PRD), mikrotubulna vezna domena (engl. *microtubule binding domain*, MTBD) i C-terminalna regija. Različite izoforme razlikuju se po prisutnosti nijednog (0N), jednog (1N) ili dva (2N) N-terminalna umetka, tj. po prisutnosti različitih aminokiselinskih sljedova kodiranih eksonima 2 i 3 u N-terminalnoj regiji. Osim toga, razlikuju se i u MTBD regiji gdje alternativnim prekrajanjem eksona 10 može doći do 3R ili 4R tau izoformi, odnosno ta domena sadrži ili tri ili četiri nesavršena ponavljajuća, međusobno razdvojena motiva i zaslužna je za vezanje tau proteina na mikrotubule i njihovu stabilizaciju. U C-terminaloj regiji ne dolazi do promjena među različitim izoformama ljudske vrste (Guo i sur., 2017).

Tau protein podložan je posttranslacijskim modifikacijama (Guo i sur., 2017). Sve postranslacijske modifikacije, osim O-Glc-N-acilacije, povezane su s vezanjem tau proteina na mikrotubule i pogrešnim savijanjem tau proteina (Congdon i Sigurdsson, 2018). Međutim, jedna od najznačajnijih posttranslacijskih modifikacija je hiperfosforilacija tau proteina (Guo i sur., 2017), koja predstavlja jedan od najranijih događaja u razvoju AB, a razina fosforilacije pokazatelj je abnormalne aktivnosti protein kinaza i fosfataza (Congdon i Sigurdsson, 2018). U Alzheimerovoj bolesti fosforilacija tau proteina je povećana, što rezultira smanjenim vezanjem tau proteina na mikrotubule i posljedično, smanjenom stabilnošću mikrotubula i citoskeleta (Guo i sur., 2017). Gledajući aminokiselinski slijed tau proteina, 85 je potencijalnih mjesta fosforilacije (serinski, treoninski i tirozinski ostaci), smještenih asimetrično tako da N-terminalna regija sadrži najmanje, a C-terminalna regija najviše potencijalnih mjesta fosforilacije (Wegmann i sur., 2021).

Kinaze povećanom aktivnošću, osim fosforilacije, sudjeluju i u drugim mehanizmima neurodegeneracije, npr. CKD5 ima utjecaj na taloženje β -amiloida, neizravno smanjenje NGF-a (engl. *nerve growth factor*), na povećanje oksidativnog stresa i aktivaciju JNK, GSK3 β na nastanak upale preko aktivacije NF κ B puta, zatim na apoptozu i oštećenje aksonalnog transporta (Congdon i Sigurdsson, 2018).

Posttranslacijske modifikacije zajedno sa smanjenom mogućnošću vezanja tau proteina na mikrotubule uzrokuju povećanu količinu citosolnog tau proteina, što povećava vjerojatnost tau-tau interakcija i njihovu polimerizaciju.

1.3.GENETIKA

Dvije kategorije gena utječu na razvoj i prognozu bolesti: rizični i deterministički. Rizični geni su oni čija prisutnost povećava vjerojatnost razvoja bolesti, međutim, ne jamče da će se bolest i dogoditi. S druge strane, deterministički geni izravno su povezani s uzrokom bolesti. (<https://www.alz.org>).

Nakon starije životne dobi, obiteljska anamneza predstavlja drugi najveći čimbenik rizika za razvoj Alzheimerove bolesti (Tanzi, 2012). Alzheimerova bolest najčešće se dijeli na dva tipa: AB ranog početka (engl. *early onset AB*, EOAB) i AB kasnog početka (engl. *late onset AB*, LOAB), s obzirom na dobnu granicu od 65 godina (Reitz i sur., 2020). Rana AB većinom se smatra obiteljskom, dok se kasna AB većinom smatra sporadičnom (Nardini i sur., 2021). Međutim, pretpostavlja se da je do 80 % slučajeva Alzheimerove bolesti povezano s nasljeđivanjem genskih čimbenika, tako da tako da je i sporadična AB u velikoj mjeri pod utjecajem gena, u kombinaciji s vanjskim čimbenicima (Tanzi, 2012). EOAB je puno rjeđa u odnosu na LOAB, čineći svega 5-10 % oboljelih od ukupno svih oboljelih od AB. Također, postoje dvije vrste nasljednog obrasca u EOAB, jedan je mendelijski (mEOAB) karakteriziran autosomno dominantnim nasljeđivanjem i najčešće uzrokovan mutacijama u *APP*, *PSEN1* i *PSEN2* genima, a drugi nemendelijski (nmEOAB) koji je često sporadičan ili s neujednačenim obrascem nasljeđivanja (Reitz i sur., 2020).

1.3.1. UZROČNI I RIZIČNI GENI

Tri najčešća gena čije mutacije uzrokuju EOAB su *APP*, *PSEN1* i *PSEN2* koji kodiraju za β -amiloid protein prekursor, presenilin 1 i presenilin 2. Na *APP* genu su otkrivene 24 moguće mutacije, uključujući i duplikacije, dok je na *PSEN1* genu moguće 185 mutacija i 14 na *PSEN2* genu. Skoro sve te mutacije nasljeđuju se na autosomno dominantan način i sve su povezane s amiloidnom kaskadom. Sve mutacije rezultiraju povećanjem $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ omjera, a mutacije na *APP* uz to rezultiraju i povećanjem stvaranja i agregacije $A\beta$ (Tanzi, 2012).

APP može biti podvrgnut djelovanju β -sekretaze-1 (amiloidogeni put) ili djelovanju α -sekretaze (neamiloidogeni put), nakon čega u oba slučaja slijedi djelovanje γ -sekretaze. U amiloidogenom putu nastaje nefiziološki $A\beta_{42}$ peptid koji zbog svoje sklonosti prema agregaciji uzrokuje stvaranje ekstracelularnih amiloidnih plakova.

PSENI i *PSEN2* odgovorni su za kodiranje katalitičkih podjedinica enzima γ -sekretaze, stoga njihove mutacije dovode do narušene enzimatske aktivnosti, lokalizacije i konformacije kompleksa i posljedično akumulacije i agregacije $A\beta_{42}$ u plakove (Nardini i sur., 2021).

Osim ova tri gena, postoje još i dodatna tri gena za koja se sumnja da bi mogla biti povezana s EOAB. Riječ je o *missense* mutaciji na *MAPT* genu, mutaciji na *PAXIP1* genu (*PAX transcription activation domain interacting protein gene*) i o *missense* mutaciji na *PEN2* genu koji kodira za podjedinicu γ -sekretaze.

Za razliku od EOAB gdje dominira Mendelovo nasljeđivanje, kod LOAB je riječ o složenim kombinacijama nasljednih (genetskih) faktora i okolišnih čimbenika. Rizični čimbenik kod LOAB je gen za apolipoprotein E. Smatra se da APOE u Alzheimerovoj bolesti utječe na uklanjanje β -amiloida iz mozga, no fiziološka mu je funkcija metabolizam i transport lipida (Tanzi, 2012). Tri su *APOE* alela, a međusobno se razlikuju po nukleotidima na dva mjesta u genu (Nardini i sur., 2021). Točnije, ta tri APOE alela odgovaraju sljedećim kombinacijama aminokiselina na 112. i 158. kraju: E2, Cys₁₁₂/Cys₁₅₈; E3, Cys₁₁₂/Arg₁₅₈; E4, Arg₁₁₂/Arg₁₅₈ (Tanzi, 2012).

Najrjeđi alel je $\epsilon 2$ i njega se smatra zaštitnim, a najčešći alel je $\epsilon 3$ i on je po pitanju AB neutralan, dok je treći alel $\epsilon 4$ i on u jednoj kopiji trostruko povećava rizik od AB, a ukoliko je osoba $\epsilon 4$ homozigot, taj je rizik 15 puta veći (Nardini i sur., 2021).

Dakle, APOE $\epsilon 4$ alel je genski rizični faktor nastanka AB, koji ovisno o količini u kojoj je prisutan posreduje raniju pojavu kliničkih simptoma, međutim, nije niti dovoljan niti nužan da bi se razvila AB, za razliku od mutacija gena povezanih s u EOAB koje su dovoljne, ali nisu nužne (Tanzi, 2012).

1.3.2. ZAŠTITNI GENI

Spoznaja o važnosti rizičnih gena dovela je do zanimanja za otkrivanjem zaštitnih genskih varijanti (Scheltens i sur., 2021).

Kao što svaka dodatna kopija *APOE $\epsilon 4$* alela povećava rizik od razvoja AB i pojave simptoma u mlađoj dobi, tako je i prisutnost jedne ili dvije kopije *APOE $\epsilon 2$* zaštitnog alela povezana s manjim rizikom i pojavom simptoma u starijoj dobi (Reiman i sur., 2020). Osobe koje su nositelji *APOE $\epsilon 2$* zaštitnog alela imaju dvostruko manji rizik od AB u usporedbi s onima koji

taj alel nemaju, što znači da je vjerojatnost razvoja ove bolesti kod homozigotnih nositelja alela *APOEε2* vrlo niska (Scheltens i sur., 2021).

Također, spoznaja rijetke Ala673Thr zaštitne mutacije *APP*, gdje je alanin zamijenjen treoninom na poziciji 673, povezana je sa zaštitom od AB, ali i kognitivnog propadanja u starijih ljudi koji nisu oboljeli od AB. Zamjena se događa blizu mjesta gdje β-sekretaza cijepa *APP*, što *in vitro* uzrokuje 40 % manje stvaranje amiloidogenih peptida, a što potvrđuje pretpostavku da smanjeno β-cijepanje *APP*-a može spriječiti bolest (Jonsson i sur., 2012).

Isto tako, rijetka mutacija Pro522Arg u genu *PLCG2*, koji je inače uključen u imunosni odgovor, povezuje se s gotovo dvostruko manjim rizikom od AB, a to je pokazano na primjeru osobe koja je, unatoč tome što je *APOEε4* homozigot, kognitivno zdrava u dobi od 104 godine (Beker i sur., 2020).

Genska otpornost povezana s pristunošću dvije kopije *APOEε3* alela (Christchurch mutacija) uočena je na primjeru osobe s *PSENI* E280A mutacijom. Naime, ona je razvila blago kognitivno oštećenje tek u sedamdesetim godinama, dakle, tri desetljeća nakon predviđenog početka kliničkih simptoma s obzirom da nositelji navedene mutacije razvijaju blaga kognitivna oštećenja i demenciju najčešće od 44 odnosno 49 godina (Arboleda-Velasquez i sur., 2019).

1.4. BIOMARKERI

Alzheimerova bolest patofiziološki je heterogena. Osim amiloidnih plakova i tau snopova prisutne su i npr. nakupine alfa-sinukleina ili mikrovaskularne promjene što čini kliničke simptome varijabilnim i nespecifičnim, pogotovo kod kasne pojave AB. Stoga je na temelju kliničke procjene teško uspostaviti dijagnozu, a rano uspostavljanje točne dijagnoze vrlo je važno kako bi se što prije moglo započeti s terapijom, bilo samo simptomatskom ili terapijom koja mijenja tijek bolesti (Blennow i Zetterberg, 2018). Biomarkeri predstavljaju objektivnu mjeru nekog biološkog ili patogenog procesa, iznimno su važni kao potpora kliničkim dijagnozama, u praćenju tijeka bolesti, procjeni rizika, predviđanju razvoja bolesti i praćenju učinkovitosti i ishoda terapijskih intervencija (Blennow i sur., 2010).

1.4.1. BIOMARKERI U CEREBROSPINALNOJ TEKUĆINI

Cerebrospinalna tekućina (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) važan je dijagnostički medij jer zbog neposrednog kontakta s parenhimom mozga može odražavati biokemijske promjene koje se u njemu odvijaju (Blennow i sur., 2010). Proteini izlučeni iz izvanstaničnog prostora mozga u CSF sakupljaju se lumbalnom punkcijom, stoga je krv puno jednostavniji medij za analizu.

Brojne studije pokazale su smanjenje CSF $A\beta_{42}$ u demenciji uzrokovanoj Alzheimerovom bolešću, kao i podudarnost između niske razine CSF $A\beta_{42}$ i pozitivnog PET nalaza amiloida. Uzrok smanjenja razine $A\beta_{42}$ peptida u CSF-u je to što je $A\beta_{42}$ zbog svojih hidrofobnih svojstava podložan agregaciji i taoženju u plakovima pa je tako manje preostalog slobodnog $A\beta_{42}$ koji se može izlučiti u izvanstanični prostor i CSF. Osim $A\beta_{42}$, značajan je i $A\beta_{40}$, prisutan u 10 puta većoj koncentraciji od $A\beta_{42}$, čak i u uvjetima bez ili s minimalnim promjenama povezanim s AB. Zbog svega navedenog pokazalo se da omjer $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ima bolju funkciju u identifikaciji AB od samog CSF $A\beta_{42}$ (Blennow i Zetterberg, 2018).

Ukupni tau (CSF t-tau) naziva se biomarkerom stanja i ukazuje na intezitet neurodegeneracije i težinu akutnog moždanog oštećenja. Koristi se i u drugim stanjima, kao što je npr. moždani udar za koji je karakteristično akutno, privremeno povećanje CSF t-tau, dok je u npr. razina CSF t-tau kod Creutzfeldt–Jakobove bolesti 10 do 20 puta veća nego u AB. Dakle, CSF t-tau je biomarker koji kod AB ukazuje na stupanj neurodegeneracije i zajedno s fosforiliranim p-tau koristi se za predviđanje bržeg kliničkog napredovanja bolesti. Biomarker koji je karakterističan isključivo za AB je CSF p-tau. Povišene razine p-tau proteina nisu pronađene ni u jednom drugom neurodegenerativnom poremećaju ili stanju osim u AB. Još jedan CSF biomarker je sinaptički protein neurogranin koji se nalazi u dendritičkim završecima čije CSF razine ukazuju na sinaptičku disfunkciju i degeneraciju. Visoke CSF razine neurogranina karakteristične su za AB (Blennow i Zetterberg, 2018).

Od svih navedenih biomarkera, jedino je CSF $A\beta_{42}$ bio promijenjen u kognitivno stabilnih osoba koji su naknadno razvili AB, stoga se smatra da je $A\beta_{42}$ rani indikator AB patologije, kognitivnog propadanja i demencije još u pre-kliničkoj fazi bolesti (Blennow i Zetterberg, 2018).

1.4.2. BIOMARKERI U KRVI

Krv je zbog jednostavnosti uzorkovanja i lake dostupnosti preferirani medij za određivanje biomarkera. Međutim, samo dio proteina iz središnjeg živčanog sustava (SŽS) dopijeva u krvotok. Prisutno je i puno drugih plazmatskih proteina, potencijalnih interferencija u analitičkim metodama određivanja, enzima poput proteaza koji mogu razgraditi proteine iz mozga ili ti proteini mogu biti metabolizirani jetrom ili uklonjeni bubrezima.

Jedni od krvnih parametara koje je moguće određivati su smanjeni omjer $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ i visoki omjer APP669-711/ $A\beta_{42}$, koji su u korelaciji s pozitivnom amiloidnom slikom mozga.

Povišeni plazmatski tau i laki neurofilamenti (NFL) pokazatelji su akutnog oštećenja mozga i neurodegeneracije, ali nisu specifični za AB (Blennow i Zetterberg, 2018).

1.5. TEHNIKE OSLIKAVANJA MOZGA (NEUROIMAGING)

Nakon kliničke procjene, prvi korak u dijagnostici AB je MRI (magnetska rezonancija), tj. određivanje prisutnost atrofije medijalnog temporalnog režnja. Potreba za daljnim dijagnostičkim postupcima ovog tipa je individualna. Isključni kriterij za AB je amiloid pozitronska emisijska tomografija, koja u slučaju bolesti prikazuje kortikalne nakupine amiloida β . PET sken s 18-fluorodeoksiglukozom (18FDG-PET) je tehnika kojom se prati hipometabolizam stražnje cingularne kore i temporoparijetalnog područja kako bi se olakšalo razlikovanje neurodegenerativnih bolesti, predvidjeli kratkoročni klinički ishodi i procijenio opseg i lokalizacija neurodegenerativnih procesa (Scheltens i sur., 2021). Flortaucipir-PET tehnika služi za procjenu gustoće i raspodjele agregiranih tau neurofibrilarnih snopova u pacijenata s prisutnim kognitivnim oštećenjem kod kojih je u tijeku evaluacija AB. Rezultati ove tehnike u korelaciji su s kliničkim simptomima i razinom neurodegeneracije (Burnham i sur., 2023).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Alzheimerova bolest predstavlja značajan javnozdravstveni problem zbog visoke prevalencije, značajnih negativnih utjecaja na kvalitetu života oboljelih i njihovih obitelji te visokih medicinskih troškova. Dokaz tome su podaci o prevalenciji u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje se pretpostavlja da u 2024. godini ukupno 6,9 milijuna Amerikanaca starijih od 65 godina boluje od demencije uzrokovane Alzheimerovom bolešću, što bi značilo da jedna od devet osoba starijih od 65 godina ima Alzheimerovu demenciju, a s obzirom na porast populacije starije od 65 godina, očekuje se i sve veći porast u incidenciji i prevalenciji. Procijenjeni troškovi u SAD-u za 2024. godinu za Alzheimerovu i ostale oblike demencije su 360 milijardi dolara, čineći demenciju jednim od najskupljih medicinskih stanja (<https://www.alz.org>).

Navedeni podaci ukazuju na veliku potrebu za odgovarajućom farmakološkom terapijom koja će djelovati na patofiziološkoj razini i tako spriječiti progresiju bolesti i kognitivno propadanje. Cilj ovoga rada je prikazati terapijske mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti, kako simptomatske, tako i novoodobrene lijekove koji utječu na tijek bolesti, zatim lijekove koji su procesu istraživanja s naglaskom na kliničku fazu 3 i ostale lijekove koji su potencijalni kandidati za prenamjenu.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe izrade ovog preglednog diplomskog rada korištena je znanstvena i stručna literatura iz područja farmakologije, farmacije i medicine.

Većina ovog diplomskog rada temelji se na člancima iz različitih znanstvenih časopisa dostupnim na bibliografskoj bazi podataka PubMed. Za pretraživanje statusa kliničkih istraživanja i pojedinih detalja o njima korištena je mrežna stranica www.clinicaltrials.gov. Također, pregledavane su i druge relevantne mrežne stranice sa srodnom tematikom. Isključni kriterij u pretraživanju bile su demencije koje nisu uzrokovane Alzheimerovom bolešću.

Pri pretraživanju bibliografske baze podataka korištene su različite kombinacije ključnih riječi kao što su: *Alzheimer's disease, dementia, amyloid-beta, tau protein, genetics, biomarkers, treatment, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists, immunotherapy, drug repurposing*.

4. REZULTATI

Nakon skoro 20 godina farmakoloških istraživanja bez otkrivanja novog lijeka za AB, konačno se nazire napredak po pitanju terapije koja mijenja tijek bolesti i simptomatske terapije za neuropsihijatrijske simptome. Naime, nedavno je FDA odobrila tri nova lijeka koja mijenjaju tijek bolesti. Riječ je o monoklonskim protutijelima adukanumabu, lekanemabu te donanemabu, za koje je pokazano da usporavaju tijek bolesti. Osim toga, FDA je odobrila lijek brekspiprazol za liječenje agitacije u AB (Cummings i sur., 2024a). Ovo su značajni napretci, jer je dosadašnja farmakološka terapija za Alzheimerovu bolest bila usmjerena na ublažavanje simptoma i uključivala je inhibitore acetilkolinesteraze (AChEI) i nekompetitivni antagonist NMDA receptora (Moreta i sur., 2021).

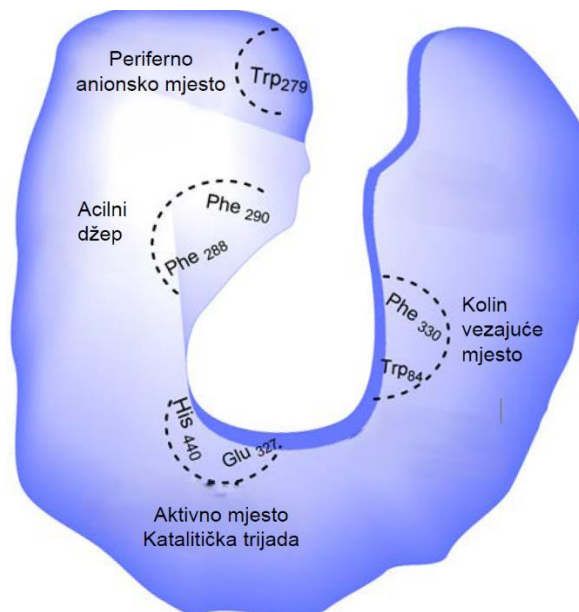
4.1. INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE

4.1.1. ACETILKOLINESTERAZE I MEHANIZAM DJELOVANJA AChEI

Acetilkolinesteraze su skupina enzima serinskih hidrolaza koje kataliziraju reakciju hidrolize neurotransmitora acetilkolina (ACh) na kolin i octenu kiselinu. Imaju visoku specifičnu katalitičku aktivnost, pa tako jedna molekula AchE može u samo jednoj sekundi razgraditi 25000 molekula ACh (Čolović i sur., 2013).

Acetilkolinesteraza je elipsoidnog oblika (Slika 2). Enzimaska monomerna jedinica je α/β protein koji je građen od središnje β ploče s 12 lanaca okružene s 14 α heliksa. Najznačajnija strukturalna karakteristika je duboka, uska brazda koja se proteže do polovice enzima i širi se pri dnu. Pri dnu enzima nalazi se i aktivno mjesto acetilkolinesteraze, koje se sastoji od nenabijenog i lipofilnog anionskog i esteratskog podmjesta. Na strukturi je uočljivo i kolin-vezajuće mjesto. Pozitivni kvarterni amin kolinske podjedinice acetilkolina veže se na anionsko podmjesto. Anionsko podmjesto ujedno je i mjesto vezanja kvarternih liganada koji su kompetitivni inhibitori i kvarternih oksima koji reaktiviraju AchE inhibiranu organofosfatima. Kationski supstrati stupaju u interakciju sa 14 aromatskih ostataka koji oblažu brazdu vodeći do aktivnog mjesta. Ukoliko se aromatski triptofan 84 zamijeni alaninom, enzimaska aktivnost smanji se čak 3000 puta. Esteratsko mjesto strukturom je nalik na katalitičke podjedinice drugih serinskih hidrolaza i sastoji se od katalitičke trijade koju čine

serin 200, histidin 440 i glutamat 327. Na ovom mjestu dolazi do hidrolize Ach na kolin i acetat. Acetilkinesteraza ima i periferno anionsko mjesto koje veže acetilkolin i druge kvarterne ligande, koji su nekompetitivni inhibitori.



Slika 2. Shematski prikaz veznih mjesta AChE (preuzeto i prilagođeno prema Kareem i sur., 2021).

Većina acetilkolina smještena je u vezikulama u presinaptičkim živčanim završecima. Tijekom prijenosa impulsa, acetilkolin se oslobađa iz vezikula procesom egzocitoze u sinaptičku pukotinu. Osobodeni acetilkolin u sinaptičkoj pukotini veže se na ionotropne nikotinske i s G-proteinom spregnute muskarinske ACh (acetilkolinske) receptore na postsinaptičkoj membrani. Acetilkinesteraza (AChE) smještena na postsinaptičkoj membrani hidrolizom Ach prekida prijenos živčanog impulsa. Hidrolizom nastali kolin vraća se u presinaptički živac gdje se djelovanjem kolin acetyltransferaze, uz acetyl-koenzim A, ponovno sintetizira Ach.

Kako bolest napreduje, tako dolazi do gubitka kolinergičkih sinapsi i neurona, što karakterizira demenciju. Promjene u kolinergičkom sustavu započinju u hipokampusu i temporalnom korteksu i u najblažoj fazi bolesti povezuju se s smanjenjem sposobnosti pamćenja, učenja, razmišljanja i slijeda događaja. Napredovanjem bolesti do umjerene faze, promjene zahvaćaju temporalni, frontalni i okcipitalni režanj, što se očituje na govoru, razumijevanju, pažnji, jeziku i prostornim odnosima. U konačnici, u naprednoj fazi pogođen je autonomni živčani sustav, utječući na funkciju motoričkog sustava (Moreta i sur., 2021).

4.1.2. INHIBITORI ACETILKOLINESTERAZE

Inhibitori acetikolinesteraze odobreni za liječenje AB su donepezil, galantamin i rivastigmin. Oni povećavaju razine acetilkolina u sinapsama i na taj način usporavaju kognitivno propadanje i donekle popravljaju kognitivne sposobnosti oboljelog (Yiannopoulou i Papageorgiou, 2020).

Prvi istraživani inhibitor acetikolinesteraze za liječenje AB bio je fizostigmin, izoliran iz sjemenki biljke *Physostigma venenosim* kao parasimpatomimetički biljni alkaloid. Međutim, lijek nije bio odoren za liječenje AB zbog mnoštva nedostataka, kao što su kratko poluvrijeme života, mali terapijski indeks, s brojnim nuspojavama, kao što su mučnina, povraćanje, glavobolja, dijareja, vrtoglavica, ali se koristio u drugim indikacijama.

Godine 1993. odobren je takrin, prvi lijek za liječenje AB. Međutim, on je bio teško podnošljiv zbog nuspojava koje uključuju mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, dijareju, napadaje i sinkopu. Također, poluvrijeme života lijeka bilo je kratko i zahtijevalo je primjenu lijeka četiri puta dnevno. Lijek je povučen zbog hepatotoksičnosti (Mehta i sur., 2011).

Donepezil, odobren 1996. godine, selektivni je reverzibilni AchE inhibitor koji se koristi za liječenje AB. Djeluje tako što se veže na periferno anionsko mjesto AchE i osim što djeluje na simptomatske čimbenike bolesti, smatra se i da usporava nakupljanje amiloidnih plakova. Odobren je za liječenje blage do umjerene AB, međutim, postoje naznake da poboljšava kognitivnu funkciju i u bolesnika s teškom AB. Nije odobren za liječenje drugih tipova demencije (Mehta i sur., 2011). Dobro se apsorbira, oralna bioraspoloživost je 100 %, lako prelazi krvno-moždanu barijeru, sporo se izlučuje, a zbog poluvremena života od 70 sati, može se uzimati samo jednom dnevno. Dolazi u oblicima od 5 i 10 mg, gdje se slabija doza najčešće koristi na početku liječenja te se postupno povećava na 10 mg dnevno. Najviša dnevna doza je 23 mg, no ona je pokazala samo blago poboljšanje u kognitivnim funkcijama, bez značajnog poboljšanja u općem funkcioniranju bolesnika, a povezana je s većom vjerojatnošću pojave kolinergičkih simptoma. Nuspojave donepezila većinom su gastrointestinalne naravi-mučnina, dijareja, abdominalna bol, a dodatne nuspojave su anoreksija i bradikardija. Lijek podliježe metabolizmu putem CYP2D6 i CYP3A4 enzima i glukuronidaciji (Mehta i sur., 2011).

Rivastigmin je sporo-reverzibilni karbamatni inhibitor acetikolinesteraze odobren 2000. godine za liječenje blage do umjerene AB (Mehta i sur., 2011). Za razliku od donepezila, djeluje tako da, vežući se na podjedinicu aktivnog mjesta, neselektivno inhibira aktivnost oba tipa

kolinesteraza: acetilkolinesterazu i butirilkolinesterazu. Lijek dolazi u obliku kapsula ili oralne otopine, pri čemu je apsorpcija dobra, a bioraspoloživost iznosi 40 %, eliminacija se odvija putem urina, a zbog minimalnog metaboliziranja putem CYP450 enzima, nema interakcija na razini metabolizma s drugim lijekovima. Režim doziranja je takav da se većinom počinje s dozom od 1,5 mg dva puta dnevno te se ona postupno povećava do maksimalne doze od 6 mg dva puta dnevno. Nuspojave su slične kao i kod ostalih lijekova ove skupine, a uključuju mučninu, povraćanje, dijareju, anoreksiju, glavobolju, sinkopu, abdominalnu bol i vrtoglavicu. Simptomi oralnih oblika mogu se značajno smanjiti primjenom transdermalnih sustava koji postižu jednake kliničke učinke: poboljšano pamćenje i razmišljanje, povećana sposobnost svakodnevnih aktivnosti i povećanje koncentracije. Lijek je također odobren za primjenu kod demencije povezane s Parkinsonovom bolesti.

Galantamin je selektivni kompetitivni, brzo-reverzibilni inhibitor AchE koji je izoliran iz biljke *Galanthus woronowii*. Odobren je 2001. godine za liječenje blage do umjerne AB. Djeluje na način da stupa u interakciju s anionskim podmjestom u aktivnom mjestu enzima, ali stupa i u interakciju s aromatskim ostacima koji oblažu džep enzima. Galantamin je i alosterički ligand nikotinskih receptora, što znači da se na nikotinskim receptorima veže na mjesto različito od mjesta vezanja acetilkolina i drugih agonista nikotinskih receptora. Na nikotinskim receptorima djeluje tako da povećava aktivnost, tj. osjetljivost receptora na acetilkolin. Djelovanje galantamina na nikotinske receptore korisno je u liječenju AB jer je manjak nikotinskih receptora povezan s težinom kognitivnog oštećenja. Zbog djelovanja kao alosterički modulator nikotinskih receptora, galantamin ima utjecaj i na monoamine, glutamat i gama-aminobutiričnu kiselinu (GABA), što pozitivno utječe i na druga stanja. Apсорpcija lijeka je dobra, oralna bioraspoloživost je 80-100 %. Liječenje se obično započinje dozom od 4 mg dva puta dnevno i postupno se može povisiti do 12 mg dva puta dnevno. Nuspojave su kao i kod prethodnih lijekova većinom gastrointestinalni, međutim galantamin se pokazao kao manje podnošljiv od ostalih lijekova za ovu indikaciju. Način na koji se pokušava postići veća podnošljivost lijeka je postepeno doziranje tijekom dužeg vremenskog intervala (više od tri mjeseca) (Čolović i sur., 2013).

Zaključno, neki pregledi kliničkih studija koji su istraživali primjenu inhibitora AChE u blagoj do umjerenoj AB ukazuju na stabilizaciju i usporavanje kognitivnog propadanja, ali ne i poboljšanje kognicije. Poboljšanje simptoma nije veliko, a nuspojave često dovode do prekida terapije. Drugi pregledi ukazuju na to da AChE inhibitori u oboljelih od blage do umjerene AB poboljšavaju opće stanje. Donepezil u terapijskoj dozi od 10 mg dnevno smatra se najboljim

terapijskim odabirom u blagoj do umjerenoj AB, jer u usporedbi s rivastigminom i galantaminom ostvaruje bolje učinke na opće stanje pacijenta, pritom izazivajući manje nuspojave. Također, u usporedbi s placebo, postoje naznake da AChE inhibitori smanjuju smrtnost, ali nema znanstvene potvrde da utječu na patologiju bolesti (Moreta i sur., 2021).

4.2. ANTAGONISTI NMDA RECEPTORA

N-metil-D-aspartat receptori (NMDAR) su heterotetramerni kompleksi građeni od 3 vrste podjedinica: GluN1, GluN2 i GluN3. Alternativnim prekrajanjem iz jednog gena nastaje 8 različitih podtipova GluN1 podjedinica, dok su GluN2 podjedinice kodirane s 4 gena (*GluN2A-D*), a GluN3 podjedinice s dva gena (*GluN3A-B*) (Vyklícky i sur., 2014). Tetramer je obično formiran tako da sadrži najmanje jednu GluN1 i GluN2 podjedinicu, odnosno najčešće sadrži dvije GluN1 i dvije GluN2 podjedinice. Ukoliko stanica sadrži GluN3 podjedinicu, riječ je o GluN1/GluN2/GluN3 tetrameru (Paoletti i Neyton, 2007).

Sve podjedinice međusobno su homologne, strukturno slične i imaju jednaku organizaciju domena. Izvanstanična amino-terminalna domena (ATD) u dodiru je s izvanstaničnom ligand-vezajućom domenom (engl. *ligand binding domain*, LBD) koja sadrži rigidnu gornju S1 domenu i mobilnu donju S2 domenu. LBD je u dodiru sa transmembranskom domenom koja od četiri heliksa formira ionski kanal. Transmembranska domena povezana je s unutarstaničnom karboksi-terminalnom domenom (CTD) (Vyklícky i sur., 2014).

Prema smješaju na neuronu, svrtavaju se u dvije kategorije: sinaptički i ekstrasinaptički NMDAR. Sinaptički NMDAR nalaze se i na presinaptičkom i na postsinaptičkom neuronu. Presinaptički su zaslužni za sinaptičku transmisiju, a funkcija postsinaptičkih receptora je kontrola plastičnosti neuronalne mreže. Na dendritima se nalaze ekstrasinaptički receptori i njih mogu aktivirati samo visoke koncentracije glutamata. Poveznica ovih receptora i AB je ta da oni sudjeluju u regulaciji stvaranja β amiloida. Većinom sadrže NR2B podjedinicu koja uslijed prekomjerne stimulacije doprinosi neurotoksičnosti i pokretanju smrti neurona (Folch i sur., 2018).

4.2.1. AKTIVACIJA NMDA RECEPTORA

Za aktivaciju GluN1/GluN2 NMDA receptora potrebno je simultano vezanje 2 molekule koagonista glicina i 2 molekule agonista glutamata. Ukoliko je riječ o GluN1/GluN3 NMDA receptoru, za aktivaciju je dovoljan samo glicin jer se on veže na GluN1 podjedinicu (Hansen i sur., 2018). Osim glicina, i neke druge molekule mogu djelovati kao koagonisti pri aktivaciji NMDA receptora. Štoviše, smatra se da je glicin koagonist ekstrasinaptičkih NMDA receptora, a D-serin koagonist glavnih, sinaptičkih NMDA receptora (Vyklícky i sur., 2014).

Glutamat je primarni ekscitacijski neurotransmitor u SŽS-u. U aktivaciji NMDA receptora sudjeluje vežući se na 2 mjesta LBD GluN2 podjedinice (Vyklícky i sur., 2014).

Osim NMDAR, ionotropni glutamatni receptori u obliku ligand-aktivirajućih kationskih kanala su i AMPA i kainatni receptori. Međutim, NMDAR su specifični po o naponu ovisnom blokiranju kanala ekstracelularnim Mg^{2+} , po visokoj permeabilnosti za Ca^{2+} ione te nužnosti vezanja dva koagonista, glutamata i glicina ili D-serina, kako bi došlo do aktivacije kanala (Hansen i sur., 2018). U stanju mirovanja, pri membranskom potencijalu od -70 mV, ekstracelularni Mg^{2+} blokira prolaz kroz NMDAR. Ta blokada receptora je ovisna o naponu, stoga je za uklanjanje Mg^{2+} potrebna depolarizacija membrane uzrokovana brзом aktivacijom AMPA receptora, tj. znatnijim ulaskom Na^+ kroz AMPA receptore u postsinaptički neuron. Ca^{2+} ioni sada slobobodno mogu proći kroz spore NMDAR u postsinaptički neuron i pokrenuti niz kaskadnih reakcija koje su ključne za jačanje sinaptičke plastičnosti (Danysz i Parsons, 2012).

4.2.2. GLUTAMATNA EKSCITOTOKSIČNOST

S obzirom na utjecaj glutamatnog sustava na procese poput učenja i pamćenja, za očekivati je da će promjene u glutamatnom sustavu biti povezane s patofiziološkim procesima u Alzheimerovoj bolesti. Dugotrajna blaga aktivacija NMDA receptora u konačnici rezultira neurodegeneracijom, zato što za uklanjanje Mg^{2+} postaje dovoljna samo umjerena depolarizacija. Time dolazi do pretjeranog ulaska Ca^{2+} u postsinaptički neuron, a produljeno nakupljanje Ca^{2+} u neuronu dovodi do gubitka sinaptičke funkcije, sinaptičke toksičnosti i smrti neurona (Danysz i Parsons, 2012). Posljedica navedenog procesa je postupno kognitivno propadanje, narušavanje sposobnosti pamćenja i razvoj patoloških procesa karakterističnih za AB (Wang i Reddy, 2017).

Uzroci glutamatne toksičnosti su brojni. Jedan od njih je razina glutamergičkih agonista u stanju mirovanja. Razina glutamata u stanju mirovanja je obično niska (mikromolarne koncentracije), a tijekom sinaptičke transmisije ta razina u samo nekoliko milisekundi raste do milimolarnih razina. Ta niska razina glutamata u sinaptičkoj pukotini održava se na način da se nakon oslobađanja u sinaptičku pukotinu on strogo kontroliranim procesom ponovno unosi u presinaptički neuron i podliježe unutarstaničnom metabolizmu i djelovanjem glutamin sintetaze prelazi u glutamin. Nastali glutamin ponovno se reciklira u glutamat djelovanjem glutaminaza. Kod oboljelih od AB, u frontalnom/temporalnom korteksu zabilježena je smanjena ekspresija i kapacitet glutamatnih transportera, što znači da su njegove razine u AB-u povišene jer je narušen mehanizam ponovnog unosa glutamata, tj. njegovog mehanizma recikliranja. Također, uočen je i selektivni gubitak vezikularnog glutamatnog transportera (VGluT). Uočeno je da i A β peptid inhibicijom ponovnog unosa glutamata također povećava koncentraciju glutamata u sinaptičkoj pukotini i tako doprinosi ekcitetoksičnosti i neurodegeneraciji. A β ₁₋₄₂ peptidi potiču prekomjernu ekspresiju *Arc* gena koji utječe na pamćenje, što dovodi do gubitka NMDA receptora i promijenjene morfologije neurona (Danysz i Parsons, 2012).

4.2.3. MEMANTIN

Memantin je nisko-afinitetni nekompetitivni o naponu-ovisan antagonist NMDA receptora odobren za liječenje umjerene do teške AB (Hansen i sur., 2018). Kako bi se izbjeglo produljeno blokiranje receptora te s tim povezani negativni učinci na fiziološke procese koje glutamat posreduje, memantin se brzo odvaja od receptora (Folch i sur., 2018). Memantin djeluje na receptor samo u slučaju kada je on, uslijed povećane razine glutamata u sinaptičkoj pukotini, pretjerano aktiviran. Svojim antagonističkim učinkom sprječava pretjeranu aktivaciju glutamatnih receptora i omogućuje normalnu aktivnost. Nizak afinitet, nekompetitivna priroda vezanja i brza kinetika odvajanja memantina od NMDA receptorskog kanala čuva funkciju receptora u sinapsama, jer se još uvijek može aktivirati fiziološkim otpuštanjem glutamata nakon depolarizacije postsinaptičkog neurona. Smatra se da djeluje i kao antagonist nikotinskih acetilkolininskih receptora i serotonininskih 5-HT₃ receptora. Često se koristi u kombinaciji s inhibitorima acetilkolinesteraze. Nuspojave povezane s ovim lijekom su mučnina, glavobolja, konfuzija, dijareja i konstipacija, dodatne nuspojave mogu uključivati umor, bol, hipertenziju,

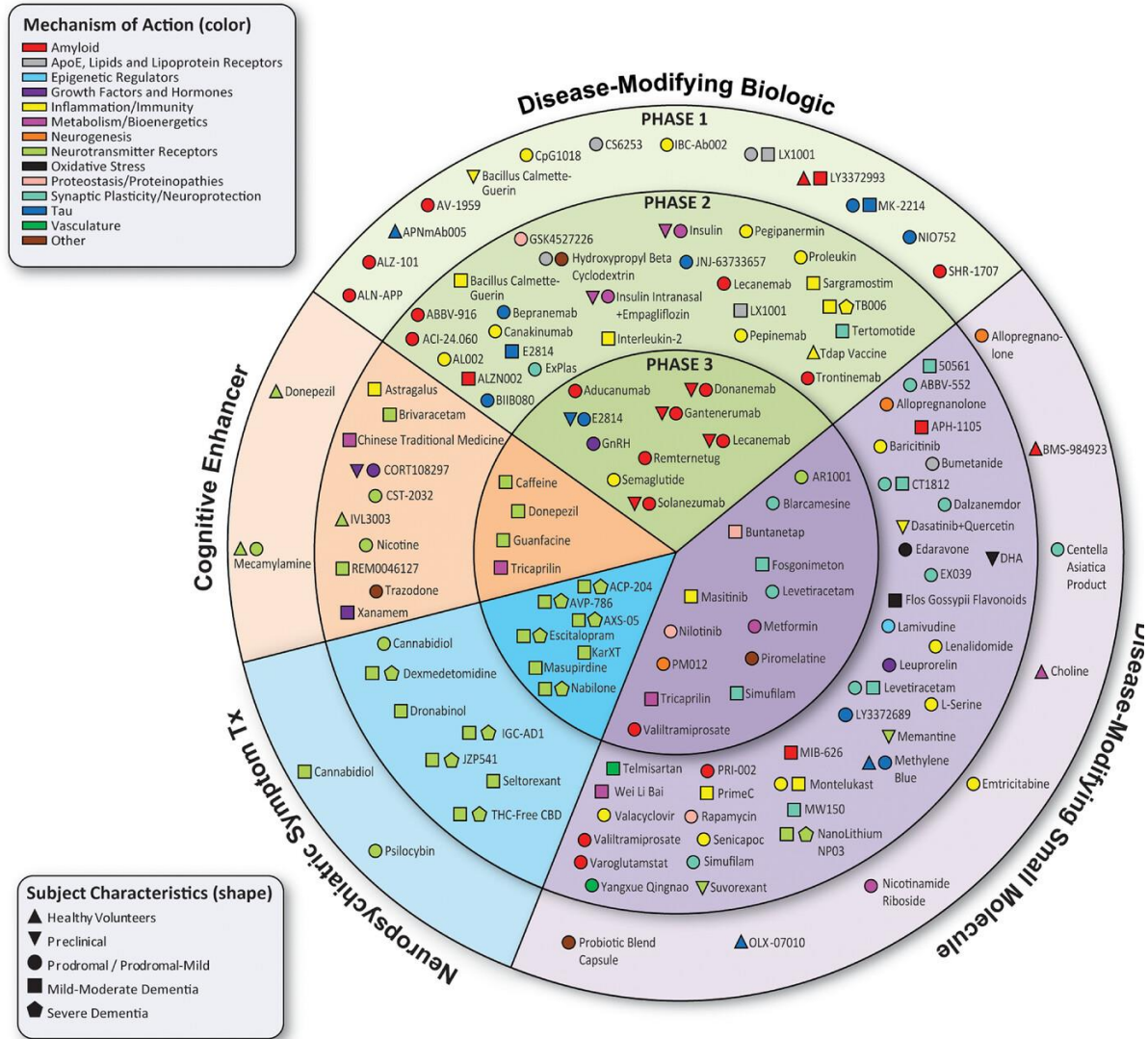
povećanje tjelesne težine, halucinacije, agresivno ponašanje, povraćanje, abdominalna bol, urinarnu inkontinenciju. Memantin ima specifičan režim doziranja u kojem je početna doza 5 mg dnevno, a ciljana, tj. preporučena doza održavanja 20 mg dnevno. Povećanje doze do preporučene doze održavanja provodi se tijekom 4 tjedna, tako da se svaki tjedan doza povećava za 5 mg (Kuns i sur., 2024).

4.3. NOVI LIJEKOVI I POTENCIJALNE METE

Istraživanjem i razvojem novih lijekova tijekom skoro dva desetljeća, nastoji se doći do lijeka koji utječe na razvoj bolesti, tj. do lijeka koji će spriječiti ili odgoditi pojavu simptoma bolesti, usporiti progresiju, poboljšati kogniciju i bihevioralne simptome. Do 1. siječnja 2024. zabilježena su 164 ispitivanja 127 lijekova (Slika 3), od čega fazi 3 pripada 48 istraživanja vezanih uz 32 lijeka (Cummings i sur., 2024a). Od 32 lijeka u fazi 3 ispitivanja, 66 %, tj. 21 lijek svrstava se u skupinu lijekova koji utječu na tijek bolesti i taj postotak čini 9 bioloških lijekova i 12 malih molekula. Udio od 12 % od svih ukupnih lijekova faze 3 su pojačivači kognitivnih funkcija (4 lijeka), a 22 % čine lijekovi koji djeluju na neuropsihijatrijske simptome (7 lijekova).

28 % lijekova u fazi 3 kliničkih ispitivanja, tj. 9 lijekova su prenamijenjeni lijekovi. Od njih, 4 lijeka mijenjaju tijek bolesti (1 biološki lijek i 3 male molekule), 3 lijeka su kognitivni pojačivači, a 2 lijeka djeluju na neuropsihijatrijske simptome.

2024 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Slika 3. Lijekovi u kliničkim istraživanjima do 01. siječnja 2024. (preuzeto iz Cummings i sur., 2024).

4.3.1. ANTIAMILOIDNA TERAPIJA

Tri su temeljna mehanizma djelovanja antiamiloidne terapije koja mijenja tijek bolesti. Prvi mehanizam djelovanja je smanjenje stvaranja $A\beta_{42}$, što se postiže inhibicijom γ -sekretaze ili β -sekretaze te potencijacijom α -sekretaze. Drugi mehanizam je redukcija nakupljanja/blokiranje taloženja $A\beta_{42}$ inhibitorima agregacije ili lijekovima koji interferiraju s metalima. Treći mehanizam djelovanja uključuje pasivnu ili aktivnu imunoterapiju kojom se potiče $A\beta$ klirens (uklanjanje već nastalih plakova) (Yiannopoulou i Papageorgiou, 2020).

4.3.1.1. INHIBITORI γ -SEKRETAZE

Zbog uloge u amiloidogenom putu, γ -sekretaza predstavljala je potencijalnu terapijsku metu. Međutim, ovaj enzim uključen je u procesiranje mnogih drugih proteina, npr. transmembranskog proteina Notch, koji je uključen u staničnu diferencijaciju i komunikaciju. Zbog toga su lijekovi poput semagacestata, avagacestata i tarenflurbila uzrokovali ozbiljne nuspojave tijekom faza razvoja i iz sigurnosnih razloga bili isključeni iz daljnjih ispitivanja. Trenutno niti jedan inhibitor γ -sekretaze nije u kliničkim ispitivanjima (Yiannopoulou i Papageorgiou, 2020).

4.3.1.2. BACE1 INHIBITORI

S obzirom na ulogu β -sekretaze (BACE1) u amiloidogenom putu gdje zajedno s γ -sekretazom sudjeluje u nastanku netopljivih $A\beta_{42}$ peptida i posljedično $A\beta$ plakova, smatra se da je njena neuobičajena aktivnost ključan dio patogeneze AB. Dokaz tome su pacijenti s trisomijom 21 (Down sindrom) kod kojih je povećana aktivnost BACE1 glavni uzročnik razvoja obiteljske AB. Osim toga, kako je patogeneza AB povezana s mnogim signalnim putevima, kao što su neuroinflamacija, inzulinska rezistencija, oksidativni stres, autofagija, tako je uočeno da aktivacija nuklearnog faktora κB (NF κ B) povećava ekspresiju BACE1, a samim time i proizvodnju $A\beta$. Iz tih razloga BACE1 se smatrao potencijalnom metom za razvoj novih lijekova koji bi utjecali na razvoj bolesti. Prvi BACE1 inhibitor, mala molekula LY2811376 nije imala poželjan toksikološki profil i daljnja istraživanja usmjerila su se na drugu generaciju BACE1 inhibitora. Prvi BACE1 inhibitor koji je došao do faze 2 kliničkih istraživanja pod oznakom LY2886721 također nije išao u daljnja istraživanja zbog povišenih razina jetrenih enzima (Bazzari i Bazzari, 2022). Još je nekoliko lijekova ove skupine ispitivano u kliničkim fazama, primjerice atabecestat (faza 2/3), elenbecestat (faza 3), lanabecestat (faza 2/3) i umibecestat (faza 2/3) (van Dyck, 2018). Međutim, sva istraživanja za potencijalne BACE1 inhibitore su prekinuta i trenutno nema niti jednog BACE1 inhibitora u fazi kliničkih istraživanja (Bazzari i Bazzari, 2022). Neke od prepreka u razvoju lijekova ove skupine su teško postizanje selektivnosti u inhibiciji BACE1 enzima zbog njegove strukturne sličnosti s drugim aspartil proteazama (BACE2, renin, pepsin, katepsin D i E), čime dolazi do brojnih neželjenih učinaka koji su bili razlog prekida kliničkih istraživanja. Također, svi istraživani lijekovi su male

molekule, a enzim BACE1 ima veliko aktivno mjesto zbog kojeg je upitno mogu li ovi lijekovi u potpunosti učinkovito blokirati aktivnost enzima (van Dyck, 2018).

4.3.1.3. MODULATORI α -SEKRETAZE

U neamiloidogenom putu, APP se cijepa α -sekretazom čime nastaje neuroprotektivni sAPP α . Glavna α -sekretaza koja je zaslužna za ovaj proces naziva se ADAM10 (Peron i sur., 2018). Zbog toga se aktivacija enzima ADAM10 smatra potencijalnom metom za razvoj lijekova jer ovom aktivacijom postiže se nastanak manje količine A β i stvaraju se veće razine neuroprotektivnog sAPP α . Međutim, ADAM10 ne djeluje samo na APP, nego na više od 30 različitih supstrata i raspostranjen je i izvan moždanog tkiva (MacLeod, 2015). Njegovim djelovanjem upravlja se na vrlo složen način na transkripcijskoj, translacijskoj i posttranslacijskoj razini. Shodno tome, istaživanje ovog enzima kao potencijalne mete novih lijekova vrlo je zahtjevno, jer iako aktivacija enzima može imati korisne ishode vezane uz AB, može biti štetna po pitanju drugih bolesti, npr. kod raka, jer je specifično cijepanje određenih adhezijskih molekula i citokina enzimom povezano s progresijom tumora, metastazama i upalom. Kako bi se izbjegli štetni učinci, bitno je osigurati djelovanje na supstrat-specifični ADAM10 (Peron i sur., 2018), no uočeno je i da se aktivacijom povezanih signalnih puteva može povećati aktivnost α -sekretaze nekim već postojećim lijekovima (selegilin, atorvastatin) (MacLeod, 2015).

Prema 2024 *Alzheimer's Drug Development Pipeline* u fazi 2 kliničkih istraživanja nalazi se APH-1105 (Cummings i sur., 2024a).

4.3.1.4. INHIBITORI AGREGACIJE A β

Primjer inhibitora agregacije A β je lijek scilo-inozitol (ELND005) koji nije prošao fazu 2 kliničkih istraživanja zbog toksičnih učinaka (infekcije) i nedovoljne kliničke učinkovitosti. Inhibicija agregacije pokušava se postići peptidomimeticima. Primjer je KLVFF peptid, tj. konačni spoj 18 koji je otporan na proteolitičku razgradnju i sličan središnjem hidrofobnom dijelu A β te postupno zamjenjuje prirodne polipeptide. Time se sprječava nakupljanje A β ₄₂, ali

djelomično otapaju već nastali oligomeri. Još jedna vrsta peptidomimetika učinkovitijih od spoja 18 KLVFF-a su γ -AA peptidi (Yiannopoulou i Papageorgiou, 2020).

4.3.1.5. LIJEKOVI KOJI INTERFERIRAJU S METALIMA

Pretjerano nakupljanje metala u organizmu također ima svoj udio u patofiziologiji AB. Primjeri lijekova razvijanih na temelju ovog mehanizma su kelator željeza deferipron i PBT2, spoj koji umanjuje učinak metala na proteine (Yiannopoulou i Papageorgiou, 2020).

4.3.2. ANTIAMILOIDNA IMUNOTERAPIJA

Antiamiloidna imunoterapija predstavlja obećavajući pristup u liječenju AB (Söderberg i sur., 2023). Ona može biti aktivna i pasivna. Kod aktivne imunoterapije, primjenom cjepiva koje sadrži A β ili fragmente A β , potiče se imunosni odgovor i proizvodnja endogenih protutijela protiv A β . Dakle, aktivna imunoterapija oslanja se na stanični i humoralni imunosni odgovor, pri čemu nastaju dugotrajna endogena protutijela, dok se kod pasivne imunoterapije primjenjuju već gotova egzogena protutijela, što zahtijeva ponavljajuću primjenu i veće troškove. Međutim, pasivna imunizacija pogodnija je za stariju populaciju koja može imati nedovoljan imunosni odgovor na cjepiva i lakše je upravljati neželjenim učincima, ukoliko do njih dođe (Song i sur., 2022). Početak aktivne imunizacije obilježilo je cjepivo AN1972 koje je sadržavalo pročišćeni A β ₄₂ polipeptid. To cjepivo nije zabilježilo uspjeh jer je u 6 % tretiranih pacijenata s umjerenom do teškom AB došlo do razvoja citotoksičnog, T-stanicama posredovanog meningoencefallitisa (Abdallah, 2024). Razlog ove nuspojave vjerojatno su ekscipijensi dodani za formiranje C-terminalnog dijela A β koji su uzrokovali indukciju Th2 staničnog odgovora (Zhang i sur., 2023). Zbog toga je nova generacija cjepiva (ACC-001, CAD106) bila orijentirana na poticanje proizvodnje protutijela usmjerenih na N-terminalni dio A β kako bi se izbjegli T-stanični epitopi na C-kraju (van Dyck, 2018). Ostali primjer aktivne imunoterapije su ALZ-101 (faza 1), ACI-24 (faza 2), ABvac40, UB311 (Cummings i sur., 2024a; Zhang i sur., 2023).

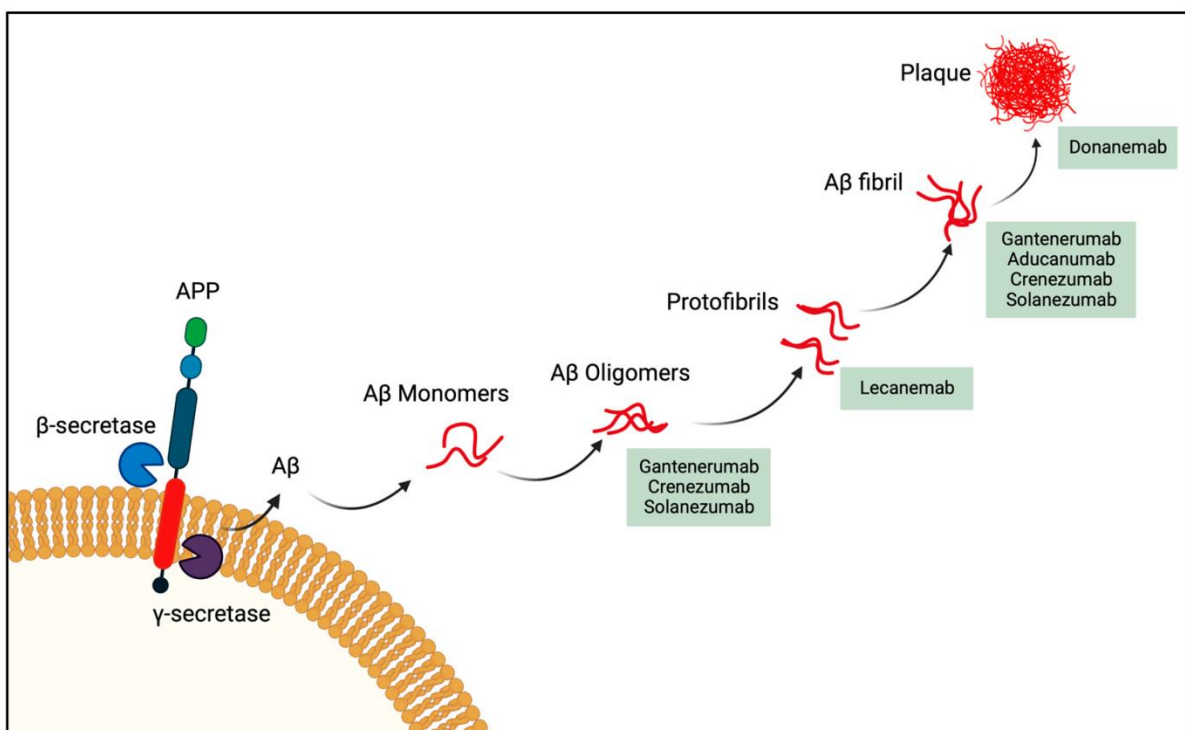
Pasivna imunoterapija temelji se na monoklonskim protutijelima (mAb) koji su usmjereni na različite oblike A β (monomere, oligomere, fibrile) kako bi spriječili njihovo štetno nakupljanje.

Monoklonsko protutijelo veže A β i nastali kompleks A β -mAb podliježe fagocitozi nakon što se protutijelo svojom Fc regijom veže za Fc- γ receptore na mikroglia stanicama. Osim toga, kompleks A β -mAb aktivirajući komplementom posredovanu citotoksičnost uzrokuje lizu ciljanih stanica, a mAb veže A β i u krvi, smanjujući njihovu koncentraciju u krvi i tako stvarajući koncentracijski gradijent koji omogućava izlazak A β iz mozga.

Bapinezumab, prvo protutijelo testirano u kliničkim istraživanjima, razvijeno je kao humanizirano anti-A β monoklonsko protutijelo iz miša, čija ciljna meta je bila N-terminalna regija A β (A β ₁₋₅). Ovaj lijek nije prošao fazu 3 kliničkih istraživanja zbog nedovoljne učinkovitosti (Zhang i sur., 2023).

4.3.2.1. MONOKLONSKA PROTUTIJELA

Monoklonska protutijela (Slika 4) koja su odobrena ili su trenutno u fazi 3 kliničkih istraživanja su adukanumab, lekanemab donanemab, gantenerumab, solanezumab, remternetung (Cummings i sur., 2024a).



Slika 4. Monoklonska anti-amiloid protutijela i mjesta djelovanja (preuzeto i prilagođeno prema Vogt i sur., 2023).

Solanezumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo čija ciljna meta je središnji dio A β (A β ₁₆₋₂₆), a uloga mu je povećati klirens monomera A β (van Dyck, 2018). Nakon višestrukih istraživanja faze 3 zaključak je da lijek nije pokazao dovoljnu kliničku učinkovitost u pacijenata s blagom, blagom do umjerenom, prodromalnom AB i ispitanika s rizikom od gubitka pamćenja (Song i sur., 2022). Lijek je trenutno u fazi 3 istraživanja (NCT01760005) kao potencijalni lijek koji mijenja tijek bolesti kod rizičnih pacijenata ili pacijenata s rane AB uzrokovane genskim mutacijama.

Gantenerumab je u potpunosti humano A β IgG1 protutijelo (www.clinicaltrials.gov). Gantenerumab se najbolje veže na fibrile i amiloidne plakove, međutim, može se vezati na bilo koju vrstu agregiranih neurotoksičnih A β . Prvo se odvija vezanje protutijela na agregirani amiloid, nakon toga slijedi vezanje Fc regije IgG1 protutijela za Fc- γ receptora na mikroglia stanicama. Dolazi do fagocitoze mikroglia stanicama i time se uklanja nakupljeni A β . Rezultati istraživanja pokazali su je gantenerumab smanjio nakupine amiloida u mozgu i normalizirao razinu A β ₄₂ u CSF-u, ali nije postignut zadovoljavajući terapijski učinak. Lijek nije uspio poboljšati kognitivno stanje, niti usporiti kognitivno propadanje (Zhang i sur., 2023). Trenutno su za gantenerumab aktivna 2 klinička istraživanja faze 3 (NCT01760005, NCT06384573) vezana uz dominantno naslijeđenu AB (www.clinicaltrials.gov). Lijek trontinemab je nova verzija gantenerumaba i trenutno se nalazi u fazi 2 kliničkih istraživanja (Cumplings i sur., 2024a), a u usporedbi s gantenerumabom bolje prolazi krvno moždanu barijeru i veže se na amiloidne plakove (Zhang i sur., 2023).

Adukanumab je rekombinanto humano IgG1 monoklonsko protutijelo (Söderberg i sur., 2022). Veže se na 3-6 ostatke N-terminalnog dijela A β , karakteristika mu je da prepoznaje konformacijski epitop agregiranih vrsta A β koji nije prisutan na monomerima. Na taj način postiže svoju selektivnost za A β aggregate, tj. topljive oligomere i netopljive fibrile, što ga čini različitim od drugih protutijela. Istraživanja faze 1 pokazala su da je najučestalija nuspojava ARIA-E (engl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities-edema*), koja je obično češća u nositelja APOE ϵ 4 (van Dyck, 2018) i čija vjerojatnost raste s povećanjem doze, ali pokazala je i koristi što se tiče mentalnog stanja osoba s A β plakovima. Dva najpoznatija klinička istraživanja faze 3 ovog lijeka su ENGAGE i EMERGE. Studija EMERGE pokazala je smanjenje kognitivnog propadanja za 22 % u odnosu na placebo pri terapiji visokim dozama adukanumaba nakon 78 tjedana, dok ENGAGE studijom nisu postignuti ciljani terapijski ishodi, iako je PET tehnikom uočeno smanjenje nakupina amiloida u mozgu, ovisno o dozi u obje studije (Haddad i sur., 2022). Zbog toga je proces ubrzanog odobravanja adukanumaba

izazvao podijeljena mišljenja (Song i sur., 2022). No, FDA je u lipnju 2021. godine odobrila lijek pod trgovačkim nazivom Aduhelm, farmaceutuske kompanije Biogen, kao prvo odobreno monoklonsko anti-A β protutijelo i prvi odobreni lijek koji mijenja tijek bolesti za AB (Cummings i sur., 2024b). Lijek je odobren za liječenje AB, a trebao bi se početi primjenjivati kod pacijenata s blagim kognitivnim oštećenjem ili blagom demencijom i prisutnošću amiloidnih nakupina u mozgu, s obzirom da je to populacija koja je bila testirana u kliničkim istraživanjima. Postepenim titriranjem doza svaka 4 tjedna iv infuzijom, preporuča se doći do ciljne doze od 10 mg/kg. Također je nužno praćenje mogućih neželjenih učinaka: ARIA-edema i ARIA-H (mikrohemoragije) (ADUHELM®, 2022). Biogen trenutno provodi dva klinička istraživanja faze 3 (NCT04241068 i NCT05310071) čiji cilj je evaluirati sigurnost i podnošljivost lijeka te potvrditi njegovu kliničku korist u ranoj AB (www.clinicaltrials.gov). 31. siječnja 2024. godine Biogen je najavio prekid proizvodnje adukanumaba, injekcije od 100 mg/ml za intravenski primjenu, zbog preraspodjele resursa s ciljem unaprjeđenja lijeka druge generacije lekanemaba i razvoja novih terapijskih oblika (<https://investors.biogen.com>). Pacijentima na terapiji adukanumabom lijek će biti dostupan do 1. studenog 2024. godine (<https://www.aduhelm.com/>).

Lekanemab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo odobreno od FDA u srpnju 2023. godine za primjenu kod blagog kognitivnog oštećenja ili blage AB demencije s pozitivnom amiloidnom slikom. Lijek je za sada odobren i u Japanu, Kini i Južnoj Koreji. Primjenjuje se intravenozno svaka dva tjedna u dozi od 10 mg/kg (Cummings i sur., 2024b). Selektivno djeluje na velike topljive A β protofibrile, što ga razlikuje od drugih monoklonskih protutijela, ali stupa u interakciju i s netopljivim fibrilima (Vitek i sur., 2023). Važnost A β protofibrila u AB patogenezi otkrivena je 2001. godine zajedno s otkrićem Arktičke *APP* mutacije koja kod nositelja uzrokuje ubrzano nastajanje A β protofibrila i pojavu simptoma rane AB (Cummings i sur., 2024b). Za razliku od adukanumaba, lekanemab ima 100 puta veći afinitet za male protofibrile i 25 puta veći afinitet za velike protofibrile te manji afinitet za monomere (Vitek i sur., 2023). Klinička istraživanja faze 1 provedena na ispitanicima s blagom do umjerenom AB pokazala su dobru podnošljivost lekanemaba, od nuspojava uočena je ARIA-H, dok ARIA-E nije bila uočena. Istraživanja faze 2 nakon 12 mjeseci nisu postigla zadane ciljeve, međutim, nakon 18 mjeseci u 81 % ispitanika razina amiloidnih plakova bila je ispod razine detekcije amiloidnom PET tehnikom (Cummings i sur., 2024b). Na temelju faze 2, FDA je odobrila lekanemab ubrzanim procesom odobrenja nakon uspješne faze 3 (CLARITY AD-NCT03887455) za blago kognitivno oštećenje ili blagu AB uslijedilo je potpuno odobrenje

(Haddad i sur., 2022). Trenutno je aktivno više istraživanja faze 2 i 3 za lekanemab (Cummings i sur., 2024a).

Donanemab je humanizirano IgG1 protutijelo čija ciljna meta je piroglutamilni E3 A β peptid (A β_{p3-42}). A β_{p3-42} nastaje kada se aspartat i alanin u A β na pozicijama 1 i 2 odcijepi nepoznatim mehanizmom. Tada glutamat na položaju 3 N-terminalno skraćenog A β postaje podložan procesu piroglutamilacije posredovane glutamil ciklazom. A β_{p3-42} nalazi se samo u stabilnim A β plakovima, hidrofobne je prirode i otporan je na degradaciju. Istraživanje faze 2 (TRAILBLAZER-ALZ) je prvo kliničko istraživanje, koje je za ključni kriterij, osim prisustva MCI ili blage AB s pozitivnom PET amiloidnom slikom mozga, imalo i prisutnost umjerenih razina tau proteina u mozgu, određenih pomoću flortaucipir PET tehnike. Time se iz istraživanja željelo isključiti pacijente s niskim i visokim razinama tau proteina, jer oni ili ne bi zabilježili napredak tijekom istraživanja ili zbog preuznapredovalog stadija ne bi imali koristi od lijeka. Donanemab se tijekom istraživanja primjenjivao intravenoznom infuzijom, jednom mjesečno, najprije u dozi od 700 mg, a nakon tri doze slijedilo je povećanje na 1400 mg do 72 tjedna. Rezultati su ukazali na trend usporavanja kognitivnog propadanja pri liječenju donanemabom. Također, nakon 76 tjedana ispitivanja, 67,8 % ispitanika postiglo je negativan amiloidni status. 27,4 % posto ispitanika je nakon 28 tjedna bilo prebačeno na placebo zbog niske razine A β , a nakon 56 tjedna isto se dogodilo s 54,7 % ispitanika. Od nuspojava, najznačajnija je bila ARIA, prisutna u 40 % ispitanika. Istraživanje faze 3 (TRAILBLAZER-ALZ 2) nakon 18 mjeseci pokazalo je značajno usporavanje kognitivnog propadanja, za 39 % manji rizik od napredovanja bolesti u sljedeću fazu i 40 % manje smetanje u obavljanju svakodnevnih životnih aktivnosti (Yadollahikholes i Rojas, 2023). FDA je odobrila registraciju donanemaba 4. srpnja 2024., pod trgovačkim nazivom Kisunla®.

Remternetung je lijek koji se trenutno nalazi u fazi 3 kliničkih istraživanja (Cummings i sur., 2024a). Remternetung je N3pG-A β monoklonsko protutijelo koje, kao i donanemab, cilja piroglutamatni A β u plakovima. U kolovozu 2022. započeto je kliničko istraživanje faze 3 u kojem će se na 600 ispitanika s blagom AB procjenjivati sigurnost i učinkovitost ovoga lijeka (Cummings i sur., 2024b).

4.3.3. ANTI-TAU IMUNOTERAPIJA

S obzirom na spoznaju da je tau patologija u većoj korelaciji sa stupnjem demencije nego amiloidne nakupine u mozgu, pretpostavlja se da bi tau imunoterapija mogla bi uspješnija u poboljšanju kognitivnog statusa. Međutim, razvoj uspješnog tau protutijela iznimno je složen proces. Složenost tog procesa proizlazi iz činjenice da postoji mnoštvo, kako fizioloških, tako i patoloških tau spojeva. Samo alternativnim prekrajanjem nastaje 6 različitih tau izoformi, sve one podložne su procesima fosforilacije na više od 80 mjesta i djelovanju kinaza i fosfataza. Uz to, i razne posttranslacijske modifikacije čine ovaj protein još složenijom metom potencijalnih novih lijekova (Sandusky-Beltran i Sigurdsson, 2020). Kako bi se olakšalo pronalaženje tau imunoterapije koja će utjecati na tijek bolesti, pri razvoju se uzima u obzir nekoliko čimbenika, kao što su vrsta tauopatije na koju se cilja, faza bolesti i karakteristike protutijela (Sigurdsson, 2018).

Istraživanjima se, kao jedna od ciljnih meta, pokazao epitop serin 396/404. Primjeri takvih terapija u istraživanjima su aktivno cjepivo ACI-35 i protutijelo Lu AF87908. Naboj protutijela, određen izoelektričnom točkom (IEP), vjerojatno je karakteristika koja određuje stupanj unosa protutijela u neuron. Za usporedbu je uzeto protutijelo 4E6 iz miša (IEP=6,5) i druga protutijela (1B9 IEP = 8,0; 2C11 IEP = 7,8; Tau-5 IEP = 5,1) koja su imala manji unos u neurone. Time je određeno da je najpoželjniji IEP za protutijela blago kiseo. Proces djelomične humanizacije protutijela 4E6 uzrokovao je promjenu naboja, pomak IEP sa 6,5 na 9,6, bolji unos u neurone i djelovanje na tau toksičnost. Te promjene ukazale su na nužnost detaljne karakterizacije protutijela nakon procesa humanizacije i prije ulaska u klinička istraživanja (Sandusky-Beltran i Sigurdsson, 2020).

Iznenadujući podatak iz istraživanja je da se protutijelo s niskim afinitetom prema spomenutom epitopu, fosforiliranom serinu 396/404 (P-Ser396,404), pokazalo kao učinkovito u mnogim kulturama stanica i na animalnim modelima, za razliku od protutijela s visokim afinitetom usmjerenim na isti epitop koj je bilo neučinkovito. Oba su protutijela istog mišjeg izotipa (IgG1 κ), ali osim afiniteta, imaju i različiti profil vezanja na tau proteine. Slično tome, uočeno je da je niskoafinitetno protutijelo usmjereno na konformacijski epitop (MC1, aa7–9 i 312–342) u tauopatiji prisutnoj kod miševa bilo učinkovito, a protutijelo DA31 s visokim afinitetom koje prepoznaje cijeli tau protein nije bilo učinkovito. Vezano uz veličinu protutijela, još uvijek nije do kraja istraženo na koji način su veličina protutijela i njegova učinkovitost povezani (Sigurdsson, 2018). Većinom se za istraživanja učinkovitosti uzimaju cjelovita protutijela

veličine 150 kDa. Međutim, kada su u pitanju fragmeti, riječ je uglavnom o scFv (engl. *single-chain Fragment variable*) vrsti fragmenta (25 kDa) ili o sdAb (engl. *single domain antibody fragments*) od 13 kDa i naziva se još i varijabilnom domenom teškog lanca (VHH). Ispitivani scFv nisu bili uspoređivani sa cijelim protutijelima koja imaju istu CDR regiju. Mala veličina fragmenata protutijela omogućava im lakši ulaz u neurone gdje su smješteni tau proteini. Cjelovita protutijela u 80 % slučajeva unose se endocitozom posredovanom receptorima, a 20 % masovnom endocitozom (engl. *bulk-mediated*), dok se unos Fab fragmenata odvija uglavnom masovnom endocitozom koja je manje specifična. Stoga, iako mala veličina doprinosi većem unosu fragmenata u mozak i same neurone, postoji vjerojatnost da će se dio njih ili izgubiti uslijed nespecifičnog unosa ili razgraditi ili jednostavno izlučiti, a tome u prilog ide i činjenica da fragmenti imaju i kraće poluvrijeme života (Sigurdsson, 2018).

Prema *Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024* trenutno je u fazama istraživanja 2 i 3 humanizirano monoklonsko protutijelo E2814 (Cummings i sur., 2024a). E2814 je visokoafinitetno, IgG1 protutijelo usmjereno na HVPGG epitop unutar mikrotubulne vezajuće regije tau-proteina. E2814 je biepitopsko protutijelo za 4R tau izoforme i monoepitopsko za 3R tau izoforme koje je u *in vitro* uvjetima pokazalo inhibiciju tau agregacije. Osim toga, uočena je i imunodeplecija različitih vrsta tau proteina koji imaju MTBD dio i smanjeno odlaganje sarkozil-netopljivog tau proteina u mozgu (Roberts i susr., 2020).

4.4. PREUSMJERAVANJE I PRENAMJENA LIJEKOVA

Preusmjeravanje lijekova je pojam koji označava da se prilikom razvoja nekog lijeka, on razvija za indikaciju koja je različita od indikacije za koju je prvotno bio namijenjen. Prenamjena lijekova označava korištenje već postojećih lijekova za neku novu kliničku indikaciju. Preusmjeravanje i prenamjena lijekova zajedno predstavljaju način na koji se dolazak novih terapijskih mogućnosti za AB može ubrzati. Prenamjena lijekova dovodi do značajnih financijskih i vremenskih ušteda, jer je sigurnosni profil lijeka već utvrđen, mogu se preskočiti rana pretklinička israživanja, faza 1, pa čak i faza 2a, međutim za fazu 2, ukoliko do nje dođe, mora se pomno odabrati najbolja ciljna populacija ispitanika kao i razumjeti mehanizam djelovanja lijeka. Lijekovi za prenamjenu mogu biti odabrani na različite načine: korištenjem baza podataka koje otkrivaju pozitivne nove ishode liječenja nekim lijekom koje je teško zamijetiti tijekom njegove primjene u odobrenim indikacijama, odabirom na temelju

pretpostavke povezanosti između patofiziologije promatrane ciljne bolesti i mehanizma djelovanja postojećeg lijeka, korištenjem *in vitro* modela koji procjenjuju učinak lijeka na poznate patofiziološke mete bolesti, ručno pregledavanje literature (Ballard i sur., 2020). Jedan od novijih načina za određivanje potencijalnih terapijskih kandidata je korištenje uz bolest povezanih tzv. transkripcijskih značajki.

Tetraciklini su bili jedni od kandidata za prenamjenu lijekova, međutim, ispitivanja s minociklinom nisu dala pozitivne rezultate. Sličan ishod istraživanjima imao je i nilvadipin, kao predstavnik blokatora kalcijevih kanala. Rezultati istraživanja ARB lijekova u liječenju AB su oprečni. Telmisartan i losartan u provedenim istraživanjima nisu pokazali uspjeh. No ipak, određenim *in vitro* i *in vivo* istraživanjima uvrđena je moguća korist ove skupine lijekova na AB, pogotovo jer kandesartan i losartan mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i na taj način potencijalno umanjiti središnje negativne učinke angiotenzina 2, kao što je to bio slučaj na životinjama. Uz to, valsartan je u *in vitro* istraživanjima i istraživanjima na miševima pokazao smanjenje amiloidne patologije i kognitivno poboljšanje. U prilog ARB lijekovima idu i neki epidemiološki podaci koji ukazuju na smanjenje incidencije AB kod pacijenata s ARB lijekom u terapiji za hipertenziju (Ballard i sur., 2020). Trenutno je u tijeku kliničko istraživanje faze 2 za telmisartan (Cummings i sur., 2024a).

Agonisti receptora za glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) mogu popraviti narušenu inzulinsku signalizaciju u mozgu. Uz to, pretpostavka je da GLP-1 agonisti mogu poticati oslobađanje neurotransmitora u sinaptičku pukotinu i na taj način dovesti do dugoročne potencijacije (LTP) u neuronima. Dakle, vezanjem liganda dolazi do unutarstaničnog nakupljanja cAMP-a, čije povišene razine uzrokuju aktivaciju PKA/CREB signalnog puta. Kao posljedica toga, otvaraju se o naponu ovisni kalcijevi kanali L-tipa. Također, nakon stimulacije ovih receptora pojačavaju se i drugi signalni putevi poput Akt/PKB i PI3K/MAPK. Učinci koji se vežu uz signalizaciju GLP-1 agonistima su poticanje protuupalne signalizacije, smanjenje oksidativnog stresa, pojačanje transkripcije gena i regulacija autofagije. Prema ovome i provedenim prekliničkim i kliničkim istraživanjima, prenamjena GLP-1 agonista za korištenje u AB je obećavajuća, pogotovo sa semaglutidom koji se nalazi u fazi 3 kliničkih ispitivanja za ranu AB (Nowell i sur., 2023). Još jedan antidijabetik koji je u fazi 3 kliničkih istraživanja je metformin, za koji se smatra da ima specifičnu neuroprotektivnu ulogu i da doprinosi smanjenju rizika od AB u populaciji oboljeloj od DM tipa 2 (Liao i sur., 2022). Osim što se oba ova lijeka nalaze u fazi 3, bitno je naglasiti da se oba svrstavaju u skupinu lijekova koji mijenjaju tijek bolesti.

Jedan od atipičnih antipsihotika nove generacije, brekspiprazol, odobren je za liječenje agitacije u bolesnika s demencijom povezanom s AB (Cummings i sur., 2024a). Antipsihotici druge generacije su općenito jedni od najčešće predlaganih lijekova kandidata za prenamjenu. Iz te skupine lijekova, uz brekspiprazol, najviše su u fokusu bili klozapin, aripiprazol i risperidon. Međutim, moguće je da su uzrok ograničenim istraživanjima ovih lijekova njihove značajne nuspojave, poput kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, metaboličkog i ekstrapiramidalnog sindroma (Grabowska i sur., 2023). Lijekovi poput antiepileptika levetiracetama-kandidata za terapiju koja mijenja tijek bolesti ili antidepresiva escitaloprama-kandidata za simptomatsku terapiju, također su dosegli fazu 3 kliničkih ispitivanja (Cummings i sur., 2024a).

Zaključno, u fazi 3 kliničkih istraživanja nalazi se ukupno 9 lijekova za moguću prenamjenu. Četiri lijeka mijenjaju tijek bolesti, od čega je jedan biološki lijek-semaglutid, a preostala tri su male molekule-levetiracetam, metformin i nilotinib (Cummings i sur., 2024a). Nilotinib, inhibitor tirozin kinaze, odobren je za liječenje kronične mijeloidne leukemije, međutim, zbog svoje sposobnosti poticanja autofagije istražuje se učinak njegove primjene u AB (<https://www.alzforum.org>). Od lijekova koji pojačavaju kognitivne funkcije uz gvanfacin i tricaprilin ispituje se i kofein, a u lijekove za neuropsihijatrijske simptome ispituju se dva lijeka-antidepresiv escitalopram i agonist kanabinoidnih receptora (Cummings i sur., 2024a).

5. RASPRAVA

Godina 2021. može se smatrati prekretnicom za farmakološko liječenje Alzheimerove bolesti. Nakon niza godina obilježenih primjenom četiri lijeka s dva različita mehanizma djelovanja, ali skromnom učinkovitosti i lošim profilom podnošljivosti, američka regulatorna agencija za lijekove FDA je procesom ubrzanog odobravanja odobrila prvi lijek koji utječe na tijek bolesti, adukanumab. Premda su rezultati kliničkog ispitivanja u fazi 3 pokazali vrlo skromnu, donekle i upitnu učinkovitost kod blagog oblika AB, adukanumab je kao prvi u skupini anti-amiloidne terapije s djelovanjem na tijek bolesti došao na tržište. Godina 2023. još je značajnija, jer je uz adukanumab odobreno još jedno monoklonsko protutijelo, lekanemab, najprije procesom ubrzanog odobrenja, a kasnije i potpunim odobrenjem, da bi u srpnju 2024. i treće monoklonsko protutijelo donanemab dobio odobrenje od FDA. Međutim, proces ubrzanog odobravanja adukanumaba izazvao je podijeljena mišljenja zbog nedovoljno dokaza o učinkovitosti i sigurnosti, tim više što je i EMA odbila njegovo odobravanje i lijek nikada nije došao na europsko tržište. Uz to, najavljeno povlačenje lijeka od strane kompanije inovatora, bez obzira na obrazloženje koje je čisto ekonomske naravi-preraspodjela resursa, također je dodatno uzburkalo situaciju. Lekanemab je imao malo bolju sudbinu, šireći se i na neke države izvan SAD-a, poput Japana, Kine i Južne Koreje, međutim EMA još uvijek razmatra njegovo odobrenje (www.eisai.com).

Oprečna stajališta različitih regulatornih tijela i znanstvene zajednice jasan su pokazatelj složenosti ove tematike i pokazatelj nedostatka zajedničkog terapijskog pristupa. Dok je američka FDA sklonija odobriti nove lijekove koje mijenjaju tijek bolesti s drugačijim farmakodinamskim profilom, premda sa skromnim kliničkim rezultatima, Europa s druge strane, vođena strogim normama, još uvijek zaostaje na simptomatskoj terapiji. Cijena liječenja s novim terapijskim opcijama je vrlo visoka. Tako primjerice, liječenje jednog pacijenta adukanumabom na godišnjoj razini iznosi 52 336 EUR, dok je cijena jednogodišnjeg liječenja s lekanemabom ipak značajno niža i iznosi 24 766 EUR. Procjenjuje se da je na razini Europe broj pacijenata s AB koji bi zadovoljili kriterije za liječenje lekanemabom (blagi oblik AB) otprilike 5,4 milijuna u 2023. godini. Prema tome, liječenje lekanemabom svih takvih pacijenata u Europi koštalo bi 133 milijarde eura godišnje, što je previsoka cijena koje si zdravstveni sustavi ne mogu priuštiti (Jönsson i sur., 2023).

Dok se nove generacije ne pozicioniraju na tržištu lijekova i konsenzusom ne donesu jasne smjernice za njihovu primjenu u kliničkoj praksi, farmakoterapija ove teške bolesti temeljit će se i dalje na djelovanju na brojne simptome kako bi se kvaliteta života oboljelih održavala na najvišoj mogućoj razini.

6. ZAKLJUČAK

Alzheimerova bolest progresivna je neurodegenerativna bolest koja pogađa milijune ljudi diljem svijeta. Svojim napredovanjem dovodi do gubitka pamćenja, kognitivnog propadanja i promjena u ponašanju rezultirajući potpunom ovisnošću oboljele osobe o pružatelju skrbi. Ključne patofiziološke značajke ove bolesti su izvanstanično nakupljanje amiloidnih plakova i unutarstanično nakupljanje tau spletova, praćeno neuroupalom, neurodegeneracijom i atrofijom mozga.

Alzheimerova demencija je multifaktorijalna bolest, stoga je pri istraživanju lijekova nove generacije nužno poznavati etiologiju i patofiziologiju ove kronične progresivne neurodegenerativne bolesti, prepoznati najvažnije molekularne mete te razvijati lijekove koji imaju najveće mogućnosti pokazati učinkovitost i sigurnost te zadovoljiti stroge kriterije za odobrenje i dolazak u kliničku praksu. S druge strane, vrlo je bitno bolest otkriti u što ranijoj fazi, jer patološki procesi započinju godinama prije nego što se razvije tipična klinička slika. Rano otkrivanje bolesti preduvjet je za ostvarenje maksimalnih učinaka farmakološke terapije.

Unatoč velikom broju kliničkih istraživanja i eksperimentalnih lijekova u različitim fazama razvoja kroz dugi niz godina, samo su tri lijeka – monoklonska protutijela adukanumab, lekanemab i donanemab, uspjela djelovati na tijek bolesti u ranoj fazi. Međutim, njihova skromna učinkovitost, posebice najstarijeg adukanumaba, uz loš sigurnosni profil te vrlo visoku cijenu liječenja, svakako je poticaj za daljnja istraživanja.

S obzirom na nedostatke i nedostupnost novih terapijskih opcija, za većinu pacijenata s uznapredovalim stadijima AB simptomatska terapija i dalje predstavlja temelj liječenja. Stoga su istraživanja moguće prenamjene lijekova s već poznatim farmakološkim profilom, koja su samim time jeftinija i vremenski brža, koristan način kako doći do terapije, koja smanjujući neke od simptoma bolesti, može značajno povećati kvalitetu života oboljelih.

7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

AB, Alzheimerova bolest

ACh, acetilkolin

AChE, acetilkolinesteraza

AChEI, inhibitori acetilkolinesteraze

ADAD, autosomalno dominantna Alzheimerova bolest

ADAM10, engl. *A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10*

AICD, APP unutarstanična domena

Akt/PKB, protein kinaza B

AMPA, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina (tip glutamatnog receptora)

APOE, apolipoprotein E

APP, amiloid β prekursorski protein

ARB, engl. *angiotensine receptor blocator*, blokator angiotenzinskog receptora

Arc, engl. *Activity Regulated Cytoskeleton Associated Protein*

ARIA-E, engl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities-edema*, abnormalnosti u snimanju povezane s amiloidom-edem

ARIA-H, engl. *Amyloid-Related Imaging Abnormalities-hemorrhage*, abnormalnosti u snimanju povezane s amiloidom-hemoragija

ATD, amino-terminalna domena

A β , amiloid β

BACE1, β -sekretaza 1

BACE2, β -sekretaza 2

cAMP, ciklični adenzin monofosfat

CFT, C-terminalni fragment

CJD, Creutzfeldt-Jakobova bolest

CKD5, ciklin-ovisna kinaza 5

CSF, cerebrospinalna tekućina

CTD, karboksi-terminalna domena

CYP, citokrom P450

DM, dijabetes melitus

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

EOAD, engl. *early onset Alzheimer's disease*, Alzheimerova bolest rane pojave
FDA, engl. *Food and Drug Administration*, Agencija za hranu i lijekove
GABA, gama-aminomaslačna kiselina
GLP-1, engl. *glukagon-like peptide-1*, peptid sličan glukagonu
Glu, glutamat
GSK3 β , glikogen sintaza kinaza 3 β
HVPGG, specifičan epitop
IEP, izoelektrična točka
IgG1, imunoglobulin G1
JNK, Jun N-terminalna kinaza
KLVFF peptid, peptid koji prepoznaje β -amiloid
LBD, ligand-vezajuća domena
LOAD, engl. *late onset Alzheimer's disease*, Alzheimerova bolest kasne pojave
LTP, dugoročna potencijacija
mAb, monoklonsko protutijelo
MAPT, engl. *microtubule-associated protein tau*, s mikrotubulima povezan protein tau
MCI, engl. *mild cognitive impairment*, blago kognitivno oštećenje
MD, transmembranska domena
mEOAD, mendeljska Alzheimerova bolest rane pojave
MRI, magnetska rezonancija
MTBD, mikrotubulna vezna domena
NFL, laki neurifilamenti
NF κ B, nuklearni faktor kappa B
NGF, engl. *nerve growth factor*
NMDA, N-metil-D-aspartat
NMDAR, N-metil-D-aspartat receptor
NR2B, podjedinica NMDA receptora
P3, izvanstanični peptidni fragment nastao proteolitičkom obradom APP-a djelovanjem gama-sekretaze
PAXIP1, engl. *PAX transcription activation domain interacting protein gene*
PET, pozitronska emisijska tomografija
PI3K/MAPK, fosfoinositid 3-kinaza / mitogen-aktivirana protein kinaza
PKA/CREB, engl. *Protein kinase A/cAMP response element-binding protein*
PLCG2, fosfolipaza C gama 2

PRD, prolinom bogata domena
PSEN1, presenilin 1
PSEN2, presenilin 2
P-Ser, fosforilirani serin
P-tau, fosforilirani tau
S1, segment 1
sAPP, topljivi amiloid β prekursorski protein
scFv, engl. *single-chain Fragment variable*, jednolančani fragment varijable protutijela
sdAb, engl. *single domain antibody fragments*, fragmenti antitijela s jednom domenom
SŽS, središnji živčani sustav
T-tau, ukupni tau protein
vGluT, vezikularni glutamatni transporter
VHH, engl. *variable heavy chain domain*, varijabilnom domenom teškog lanca
5-HT3, serotonin receptor tip 3
18FDG-PET, fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija

8. LITERATURA

Abdallah E. Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC Adv*, 2024, 14, 11057-11088.

Abubakar MB, Sanusi KO, Ugusman A, Mohamed W, Kamal H, Ibrahim NH, Khoo CS, Kumar J. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14, 742408.

ADUHELM®, 2024., <https://www.aduhelm.com/>, pristupljeno 22.06.2024.

Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5), 3708-3821.

Arboleda-Velasquez JF, Lopera F, O'Hare M, Delgado-Tirado S, Marino C, Chmielewska N, Saez-Torres KL, Amarnani D, Schultz AP, Sperling RA, Leyton-Cifuentes D, Chen K, Baena A, Aguillon D, Rios-Romenets S, Giraldo M, Guzmán-Vélez E, Norton DJ, Pardilla-Delgado E, Artola A, Sanchez JS, Acosta-Uribe J, Lalli M, Kosik KS, Huentelman MJ, Zetterberg H, Blennow K, Reiman RA, Luo J, Chen Y, Thiyyagura P, Su Y, Jun GR, Naymik M, Gai X, Bootwalla M, Ji J, Shen L, Miller JB, Kim LA, Tariot PN, Johnson KA, Reiman EM, Quiroz YT. Resistance to autosomal dominant Alzheimer's disease in an APOE3 Christchurch homozygote: a case report. *Nat Med*, 2019, 25(11), 1680-1683.

Ashrafian H, Zadeh EH, Khan RH. Review on Alzheimer's disease: Inhibition of amyloid beta and tau tangle formation. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167, 382-394.

A Study of Remternetug (LY3372993) in Participants With Alzheimer's Disease (TRAILRUNNER-ALZ 1), 2024., <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05463731?term=remternetug&checkSpell=&rank=1>, pristupljeno 22.06.2024.

A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Aducanumab in Participants With Alzheimer's Disease Who Had Previously Participated in the Aducanumab Studies 221AD103, 221AD301, 221AD302 and 221AD205, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04241068?term=aducanumab&rank=4>, 2024., pristupljeno 22.06.2024.

A Study to Verify the Clinical Benefit of Aducanumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (ENVISION), 2024., <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05310071?term=aducanumab&rank=7>, pristupljeno 22.06.2024.

Ballard C, Aarsland D, Cummings J, O'Brien J, Mills R, Molinuevo JL, Fladby T, Williams G, Doherty P, Corbett A, Sultana J. Drug repositioning and repurposing for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(12), 661-673.

Bateman RJ, Cummings J, Schobel S, Salloway S, Vellas B, Boada M, Black SE, Blennow K, Fontoura P, Klein G, Assunção SS, Smith J, Doody RS. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1), 178.

Bazzari FH, Bazzari AH. BACE1 Inhibitors for Alzheimer's Disease: The Past, Present and Any Future? *Molecules*, 2022, 27(24), 8823.

Beker N, Sikkes SAM, Hulsman M, Tesi N, van der Lee SJ, Scheltens P, Holstege H. Longitudinal Maintenance of Cognitive Health in Centenarians in the 100-plus Study. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(2), e200094.

Biogen to Realign Resources for Alzheimer's Disease Franchise, 2024., <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>, pristupljeno 22.06.2024.

Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(3), 131-44.

Blennow K, Zetterberg H (The Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Mölndal, Sweden). Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future (Review). *J Intern Med*, 2018; 284, 643–663.

Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(3), 247-53.

Burnham SC, Iaccarino L, Pontecorvo MJ, Fleisher AS, Lu M, Collins EC, Devous MD Sr. A review of the flortaucipir literature for positron emission tomography imaging of tau neurofibrillary tangles. *Brain Commun*, 2023, 6(1), fcad305.

Caraci F, Santagati M, Caruso G, Cannavò D, Leggio GM, Salomone S, Drago F. New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Res*, 2020, 9, F1000 Faculty Rev-686.

Chen YX, Liang N, Li XL, Yang SH, Wang YP, Shi NN. Diagnosis and Treatment for Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. *Front Neurol*, 2021, 12, 719849.

Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*, 2013, 11(3), 315-35.

Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7), 399-415.

Cummings J, Osse AML, Cammann D, Powell J, Chen J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*, 2024, 38(1), 5-22.

Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimer's Dement*, 2024, 10, e12465.

Danysz W, Parsons CG. Alzheimer's disease, β -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine--searching for the connections. *Br J Pharmacol*, 2012, 167(2), 324-52.

DIAN-TU Amyloid Removal Trial (ART) in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease (DIAN-TU), 2024.,
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06384573?term=gantenerumab&page=2&rank=20>,
pristupljeno 22.06.2024

Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. A Study of Potential Disease Modifying Treatments in Individuals at Risk for or With a Type of Early Onset Alzheimer's Disease Caused by a Genetic Mutation. Master Protocol DIAN-TU-001 (DIAN-TU), 2024.,
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01760005?term=solanezumab&page=2&rank=12>,
pristupljeno 21.06.2024.

Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. A Study of Potential Disease Modifying Treatments in Individuals at Risk for or With a Type of Early Onset Alzheimer's Disease Caused by a Genetic Mutation. Master Protocol DIAN-TU-001 (DIAN-TU), 2024.,

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01760005?term=gantenerumab&page=2&rank=19>, pristupljeno 22.06.2024.

Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, Garcia ML, Olloquequi J, Casadesús G, Beas-Zarate C, Pelegri C, Vilaplana J, Auladell C, Camins A. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3), 1223-1240.

Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(2), 67-77.

Garcia-Escobar G, Manero RM, Fernández-Lebrero A, Ois A, Navalpotro-Gómez I, Puente-Periz V, Contador-Muñana J, Estragués-Gazquez I, Puig-Pijoan A, Jiménez-Balado J. Blood Biomarkers of Alzheimer's Disease and Cognition: A Literature Review. *Biomolecules*, 2024, 14(1), 93.

Grabowska ME, Huang A, Wen Z, Li B, Wei WQ. Drug repurposing for Alzheimer's disease from 2012-2022-a 10-year literature review. *Front Pharmacol*, 2023, 14, 1257700.

Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5), 665-704.

Haddad HW, Malone GW, Comardelle NJ, Degueure AE, Kaye AM, Kaye AD. Aducanumab, a Novel Anti-Amyloid Monoclonal Antibody, for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review. *Health Psychol Res*, 2022, 10(1), 31925.

Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H, Wollmuth LP, Gibb AJ, Traynelis SF. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol*, 2018, 150(8), 1081-1105.

Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jönsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*, 2012, 488(7409), 96-9.

Jönsson L, Wimo A, Handels R, Johansson G, Boada M, Engelborghs S, Frölich L, Jessen F, Kehoe PG, Kramberger M, de Mendonça A, Ousset PJ, Scarmeas N, Visser PJ, Waldemar

G, Winblad B. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 May 22;29:100657.

Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(1), 43-51.

Kareem RT, Abedinifar F, Mahmood EA, EbABi AG, Rajabi F, Vessally E. The recent development of donepezil structure-based hybrids as potential multifunctional anti-Alzheimer's agents: highlights from 2010 to 2020. *RSC Adv*, 2021, 11(49), 30781-30797.

Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2024.

Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2024.

LEQEMBI® (Lecanemab) Approved for the Treatment of Alzheimer's Disease in South Korea, 2024., <https://www.eisai.com/news/2024/news202436.html> , pristupljeno 22.06.2024.

Liao W, Xu J, Li B, Ruan Y, Li T, Liu J. Deciphering the Roles of Metformin in Alzheimer's Disease: A Snapshot. *Front Pharmacol*, 2022, 12, 728315.

Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*, 2019, 13, 43.

MacLeod R, Hillert EK, Cameron RT, Baillie GS. The role and therapeutic targeting of α -, β - and γ -secretase in Alzheimer's disease. *Future Sci OA*, 2015, 1(3), FSO11.

Medeiros R, Baglietto-Vargas D, LaFerla FM. The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(5), 514-24.

Mehta M, Adem A, Sabbagh M. New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2011, 2012, 728983.

Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, Shcherbinin S, Sparks J, Sims JR, Brys M, Apostolova LG, Salloway SP, Skovronsky DM. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 2021, 384(18), 1691-1704.

Moreta MP, Burgos-Alonso N, Torrecilla M, Marco-Contelles J, Bruzos-Cidón C. Efficacy of Acetylcholinesterase Inhibitors on Cognitive Function in Alzheimer's Disease. Review of Reviews. *Biomedicines*, 2021, 9(11), 1689.

Nardini E, Hogan R, Flamier A, Bernier G. Alzheimer's disease: a tale of two diseases? *Neural Regen Res*, 2021, 16(10), 1958-1964.

Nilotinib, 2022., <https://www.alzforum.org/therapeutics/nilotinib>, pristupljeno 18.08.2024.

Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*, 2023, 89, 101979.

Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7(1), 39-47.

Peron R, Vatanabe IP, Manzine PR, Camins A, Cominetti MR. Alpha-Secretase ADAM10 Regulation: Insights into Alzheimer's Disease Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(1), 12.

Reiman EM, Arboleda-Velasquez JF, Quiroz YT, Huentelman MJ, Beach TG, Caselli RJ, Chen Y, Su Y, Myers AJ, Hardy J, Paul Vonsattel J, Younkin SG, Bennett DA, De Jager PL, Larson EB, Crane PK, Keene CD, Kamboh MI, Kofler JK, Duque L, Gilbert JR, Gwirtsman HE, Buxbaum JD, Dickson DW, Frosch MP, Ghetti BF, Lunetta KL, Wang LS, Hyman BT, Kukull WA, Foroud T, Haines JL, Mayeux RP, Pericak-Vance MA, Schneider JA, Trojanowski JQ, Farrer LA, Schellenberg GD, Beecham GW, Montine TJ, Jun GR; Alzheimer's Disease Genetics Consortium. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun*, 2020, 11(1), 667.

Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: A distinction without a difference? *Neurol Genet*, 2020, 6(5), e512.

Roberts M, Sevastou I, Imaizumi Y, Mistry K, Talma S, Dey M, Gartlon J, Ochiai H, Zhou Z, Akasofu S, Tokuhara N, Ogo M, Aoyama M, Aoyagi H, Strand K, Sajedi E, Agarwala KL, Spidel J, Albone E, Horie K, Staddon JM, de Silva R. Pre-clinical characterisation of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1), 13.

Sandusky-Beltran LA, Sigurdsson EM. Tau immunotherapies: Lessons learned, current status and future considerations. *Neuropharmacology*, 2020, 175, 108104.

Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284), 1577-1590.

Sehar U, Rawat P, Reddy AP, Kopel J, Reddy PH. Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21), 12924.

Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. Addendum: The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 2017, 546(7659), 564.

Sigurdsson EM. Tau Immunotherapies for Alzheimer's Disease and Related Tauopathies: Progress and Potential Pitfalls. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(s1), S555-S565.

Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, Möller C, Lannfelt L. 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.

Song C, Shi J, Zhang P, Zhang Y, Xu J, Zhao L, Zhang R, Wang H, Chen H. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1), 18.

Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(10), a006296.

van Dyck CH. Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(4), 311-319.

Vitek GE, Decourt B, Sabbagh MN. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32(2), 89-94.

Vogt A-CS, Jennings GT, Mohsen MO, Vogel M, Bachmann MF. Alzheimer's Disease: A Brief History of Immunotherapies Targeting Amyloid β . *Int J Mol Sci* 2023, 24(4), 3895.

Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, Lichnerova K, Cerny J, Krusek J, Dittert I, Horak M, Vyklicky L. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res*, 2014, 63(Suppl 1), S191-203.

Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4), 1041-1048.

Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69, 131-138.

What is Alzheimers? Causes an risk factors, 2024., <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers/causes-andrisk-factors/genetics>, pristupljeno 18.05.2024.

Wilkins HM, Swerdlow RH. Amyloid precursor protein processing and bioenergetics. *Brain Res Bull*, 2017, 133, 71-79.

Yadollahikhales G, Rojas JC. Anti-Amyloid Immunotherapies for Alzheimer's Disease: A 2023 Clinical Update. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(4), 914-931.

Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2020, 12, 1179573520907397.

Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2020, 12, 1179573520907397.

Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1), 248.

Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clin Biochem*, 2019, 72, 3-6.

9. SAŽETAK

Cilj ovoga preglednog rada je prikazati terapijske mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti, kako simptomatske, tako i nove generacije lijekova koji utječu na tijek bolesti, zatim lijekove koji su procesu istraživanja, s naglaskom na kliničku fazu 3 te ostale dobro poznate lijekove koji su potencijalni kandidati za prenamjenu.

Alzheimerova bolest progresivna je neurodegenerativna bolest koja pogađa milijune ljudi diljem svijeta. Svojim napredovanjem dovodi do gubitka pamćenja, kognitivnog propadanja i promjena u ponašanju rezultirajući potpunom ovisnošću oboljele osobe o pružatelju skrbi. Ključne patofiziološke značajke ove bolesti su izvanstanično nakupljanje amiloidnih plakova i unutarstanično nakupljanje tau spletova, praćeno neuroupalom, neurodegeneracijom i atrofijom mozga.

Farmakološke mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti su ograničene. Usmjerene su većinom na ublažavanje postojećih simptoma bolesti i uključuju antagonist NMDA receptora memantin i inhibitore acetilkolinesteraze: donepezil, rivastigmin i galantamin. Međutim, brojnim kliničkim istraživanjima nastoji se pronaći odgovarajuća terapija koja će utjecati na osnovne patofiziološke procese koji uzrokuju ili dovode do pogoršanja bolesti. Takvom terapijom mogla bi se zaustaviti ili usporiti progresija bolesti.

Američka Agencija za hranu i lijekove je odobrila tri biološka lijeka usmjerena na amiloidnu patologiju: adukanumab, lekanemab i donanemab. Ova tri monoklonska protutijela, iako su izazvala podijeljena mišljenja znanstvene zajednice, neosporivo su prekretnica u liječenju Alzheimerove bolesti.

Osim toga, jedan od pristupa u pronalaženju nove terapije uključuje prenamjenu postojećih lijekova, što može rezultirati značajnim financijskim i vremenskim uštedama.

10. SUMMARY

This review summarizes fundamental information on Alzheimer's disease and aims to present currently available symptomatic treatment, disease-modifying therapy, potential targets for new drug development, potential future disease-modifying therapy with an emphasis on phase 3 of clinical trials, and drug repurposing candidates.

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder affecting millions of people worldwide. As it progresses, it leads to memory loss, cognitive decline, and behavioral changes, resulting in complete dependence of affected individuals on caregivers. Key pathophysiological features include extracellular accumulation of amyloid plaques and intracellular accumulation of tau tangles, accompanied by neuroinflammation, neurodegeneration, and brain atrophy.

Pharmacological treatment options for Alzheimer's disease are limited. They are mainly focused on alleviating existing symptoms and include NMDA receptor antagonist memantine and acetylcholinesterase inhibitors: donepezil, rivastigmine, and galantamine. However, numerous clinical studies aim to find the appropriate therapy that will impact the underlying biological processes that are causing or contributing to the worsening of the disease.

The US FDA has approved three new therapies targeting amyloid pathology: aducanumab, lecanemab and donanemab. Despite divided opinions within the scientific community, these three monoclonal antibodies present undeniably a breakthrough in the treatment of Alzheimer's disease.

There is also one additional approach in seeking new therapies and it involves repurposing existing drugs, which could lead to significant financial and time savings.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOLOŠKE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ALZHEIMEROVE BOLESTI

MARIJA MARKOVIĆ

SAŽETAK

Cilj ovoga preglednog rada je prikazati terapijske mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti, kako simptomatske, tako i nove generacije lijekova koji utječu na tijek bolesti, zatim lijekove koji su procesu istraživanja, s naglaskom na kliničku fazu 3 te ostale dobro poznate lijekove koji su potencijalni kandidati za prenamjenu.

Alzheimerova bolest progresivna je neurodegenerativna bolest koja pogađa milijune ljudi diljem svijeta. Svojim napredovanjem dovodi do gubitka pamćenja, kognitivnog propadanja i promjena u ponašanju rezultirajući potpunom ovisnošću oboljele osobe o pružatelju skrbi. Ključne patofiziološke značajke ove bolesti su izvanstanično nakupljanje amiloidnih plakova i unutarstanično nakupljanje tau spletova, praćeno neuroupalom, neurodegeneracijom i atrofijom mozga.

Farmakološke mogućnosti liječenja Alzheimerove bolesti su ograničene. Usmjerene su većinom na ublažavanje postojećih simptoma bolesti i uključuju antagonist NMDA receptora memantin i inhibitore acetilkolinesteraze: donepezil, rivastigmin i galantamin. Međutim, brojnim kliničkim istraživanjima nastoji se pronaći odgovarajuća terapija koja će utjecati na osnovne patofiziološke procese koji uzrokuju ili dovode do pogoršanja bolesti. Takvom terapijom mogla bi se zaustaviti ili usporiti progresija bolesti.

Američka Agencija za hranu i lijekove je odobrila tri biološka lijeka usmjerena na amiloidnu patologiju - adukanumab, lekanemab i donanemab. Ova tri monoklonska protutijela, iako su izazvala podijeljena mišljenja znanstvene zajednice, neosporivo su prekretnica u liječenju Alzheimerove bolesti.

Osim toga, jedan od pristupa u pronalaženju nove terapije uključuje prenamjenu postojećih lijekova, što može rezultirati značajnim financijskim i vremenskim uštedama.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 48 stranica, 4 grafičkih prikaza, 78 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, antagonist NMDA receptora, demencija, imunoterapija, inhibitori acetilkolinesteraze, monoklonska protutijela, prenamjena lijekova, tau protein, β -amiloid

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Iva Mucalo, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Dr. sc. Sandra Šupraha Goreta, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTIONS FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Marija Marković

SUMMARY

This review summarizes fundamental information on Alzheimer's disease and aims to present currently available symptomatic treatment, disease-modifying therapy, potential targets for new drug development, potential future disease-modifying therapy with an emphasis on phase 3 of clinical trials, and drug repurposing candidates.

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder affecting millions of people worldwide. As it progresses, it leads to memory loss, cognitive decline, and behavioral changes, resulting in complete dependence of affected individuals on caregivers. Key pathophysiological features include extracellular accumulation of amyloid plaques and intracellular accumulation of tau tangles, accompanied by neuroinflammation, neurodegeneration, and brain atrophy.

Pharmacological treatment options for Alzheimer's disease are limited. They are mainly focused on alleviating existing symptoms and include NMDA receptor antagonist memantine and acetylcholinesterase inhibitors: donepezil, rivastigmine, and galantamine. However, numerous clinical studies aim to find the appropriate therapy that will impact the underlying biological processes that are causing or contributing to the worsening of the disease.

The US FDA has approved three new therapies targeting amyloid pathology: aducanumab, lecanemab and donanemab. Despite divided opinions within the scientific community, these three monoclonal antibodies present undeniably a breakthrough in the treatment of Alzheimer's disease.

There is also one additional approach in seeking new therapies and it involves repurposing existing drugs, which could lead to significant financial and time savings.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 48 pages, 4 figures and 78 references. Original is in Croatian language.

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, dementia, drug repurposing, immunotherapy, monoclonal antibodies, NMDA receptor antagonist, tau protein, β -amyloid

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Iva Mucalo, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Sandra Šupraha Goreta, Ph.D. *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2024.

