

Alzheimerio ligos gydymo metodų paieška: klinikinių tyrimų kryptys

G. Pakulaitė
V. Regelskytė
E. Audronytė
J. Kuzmickienė
G. Kaubrys

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Santrauka. Alzheimerio liga (AL), ilgėjant gyvenimo trukmei, nuolat plinta, todėl būtina sukurti efektyvų gydymo metodą. 2017 m. I fazės klinikinius tyrimus buvo įtraukti 25 preparatai, II fazės – 52, o III – 28 preparatai. Didžioji dalis (70 %) tyrimų orientuota į ligos eigą modifikuojančio vaisto sukūrimą. Šioje grupėje tiriamų preparatų veikimo mechanizmai daugiausia susiję su amiloido ir tau baltymų patologija. Beveik trečdalis (27 %) tyrimų nukreipti į simptomiškai veikiančių preparatų paiešką. Egzistuoja nemažai veiksmių, lemiančių šiuolaikinių tyrimų nesėkmes – nevisiškas AL patofiziologijos supratimas, ribotas tiriamų medžiagų pateikimas į centrinę nervų sistemą, diagnostinių ir prognostinių biomarkerių stoka. Nors pastaraisiais dešimtmečiais AL gydymo tyrimuose aiškių teigiamų rezultatų negauta, dėl didėjančios ekonominės ir socialinės ligos sukeltos naštos tyrimai aktyviai tęsiami.

Raktažodžiai: Alzheimerio liga, ligos eigą modifikuojantis gydymas, amiloidas, tau baltymas, klinikiniai tyrimai.

ĮVADAS

Alzheimerio liga (AL) – lėtinė progresuojanti, negrįžtama pokyčių smegenyse sukelianti liga [1]. Tai dažniausia demencijos priežastis, sudaranti 60–70 % visų demencijų, o jos paplitimas itin didėja ilgėjant gyvenimo trukmei [2, 3]. AL sukelia didelę ekonominę naštą, taip pat tampa vis dažnesne mirties priežastimi [3]. Studijų duomenimis, mirtinumas nuo insulto ir širdies ligų mažėja, tačiau AL, kaip mirties priežastis tarp vyresnių nei 75 metų amžiaus pacientų, minima jau ne šeštoje, o trečioje vietoje pagal dažnį po kardiovaskulinių ir cerebrovaskulinių ligų bei vėžio [3, 4].

AL gydymo klinikinių tyrimų pradžia laikomi 1980–1990 m., kai pradėti naudoti cholinesterazės inhibitoriai [5]. 1974 m. Drachman ir Leavitt susiejo centrinių cholinerginių neuronų pažeidimą su atminties blogėjimu ir amžiumi, o vėlesnėse studijose Davis ir Maloney aprašė cholinerginio Meinerto branduolio (angl. *nucleus basalis*

of Meynert) pažeidimą pacientams, sergantiems AL [6, 7]. Manoma, kad cholinerginės sistemos pažeidimas, sergant AL, panašus į dopaminerginės sistemos pažeidimą, sergant Parkinsono liga [8]. Pirmąjį cholinesterazės inhibitorių takriną lengvai ir vidutinio sunkumo Alzheimerio tipo demencijai gydyti 1993 m. įregistravo JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA), tačiau jis nebenaudojamas dėl nepageidaujamų reiškinų (virškinamojo trakto simptomų) ir mažo efektyvumo [9, 10]. Nuo to laiko buvo atlikta ir šiuo metu vyksta daugybė klinikinių tyrimų, tačiau tik 3 cholinesterazės inhibitoriai (donepezilis, rivastigminas (jo peroralinė ir transdermalinė formos), galantaminas) ir glutamaterginę sistemą veikiantis memantinas tyrimuose parodė pakankamą efektyvumą bei saugumą ir buvo įregistruoti gydyti AL [10]. Šie vaistai, skirti simptominiam AL gydymui, šiek tiek palengvina ligos klinikinę išraišką, tačiau jų efektyvumas nėra didelis, jie neveikia ligos priežasties ir nesustabdo ligos progresavimo [10, 11]. Paskutinis vaistas AL gydyti – memantinas – Europoje buvo įregistruotas 2002 m., o JAV – 2003 m. [10]. Vaistų, skirtų AL gydyti, klinikiniai tyrimai vyksta jau kelis dešimtmečius, tačiau 15 metų nerandama naujų efektyvių ir saugių vaistų.

Pastarąjį dešimtmetį daugiausia klinikinių tyrimų atliekama su vaistais, potencialiai galinčiais modifikuoti AL ei-

Adresas:

*Gytė Pakulaitė
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos,
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas gyte.pakulaite@gmail.com*

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

gą – sulėtinti ligos progresavimą arba nutolinti ligos pradžią [12, 13]. Į klinikinių tyrimų registro *clinicaltrials.gov* 2017 metų apžvalgą įtraukti klinikiniai tyrimai, vykę iki 2017 m. sausio mėnesio. Nurodoma, kad tuo metu vyko 105 preparatų AL gydyti tyrimai, iš kurių 25 vaistai tiriami 29-iuose I fazės tyrimuose, 52 vaistai – 68-iuose II fazės tyrimuose ir 28 vaistai – 42-uose III fazės tyrimuose. Ligos eigą modifikuojantys vaistai sudarė 70 % visų tiriamų preparatų, simptominiai vaistai, gerinantys kognityvines funkcijas, – 14 %; veikiantys neuropsichiatrinis simptomus ir elgesį, – 13 %; o 2 % vaistų veikimo mechanizmas nėra žinomas [14]. Pacientai į tyrimus įtraukiami pagal atnaujintus AL diagnostikos kriterijus ir skirstomi į tokias grupes: preklinikinė AL (kognityvinių sutrikimų neturintys asmenys, kuriems randami AL būdingi biomarkeriai), prodrominė AL (lengvų kognityvinių sutrikimų turintys asmenys, kuriems randami AL būdingi biomarkeriai) ir Alzheimerio liga [14–16].

Efektyvių vaistų paiešką apsunkinančios problemos skirstomos į susijusias su liga ir su klinikinių tyrimų atlikimu. Pagrindiniai su AL susiję aspektai: daug etiologinių faktorių, nevisiškai aiški patogenezė, lėtai progresuojanti eiga, didelis komorbidiškumas [17]. Klinikinių tyrimų atlikimą komplikuoja tai, kad dauguma pacientų įtraukimo metu jau turi klinikinių simptomų, pasireiškiančių, kai yra ryškūs galvos smegenų pakitimai. Taip pat nėra vienodas ir aiškiai apibrėžtas tyrimų rezultatų vertinimas (angl. *outcome measures*), didelės apimties tyrimus sunku koordinuoti, įtraukti reikalingą tiriamųjų skaičių, jie ilgai trunka (nuo preklinikinių tyrimų iki kol vaistas pasiekia rinką užtrunka daugiau nei 9 metus) ir yra brangūs [13, 18].

Efektyvus AL gydymas yra visuotinis prioritetas. 2013 m. „Didžiojo aštuoneto“ (angl. *Group of Eight*, G8) valstybių susitikime Londone buvo iškeltas tikslas rasti vaistą, padėsiantį užkirsti kelią AL, ją išgydyti, ar iki 2025 m. atrasti ligos eigą modifikuojantį gydymą [19]. Šioje apžvalgoje bus aptariami pastaruoju metu atliekami AL gydyti skirtų vaistų tyrimai. Ligos eigą modifikuojančių preparatų veikimo mechanizmai nukreipti į amiloido ir tau grandis, taip pat tiriami priešūždegiminio poveikio preparatai, augimo faktoriai, metabolizmo modulatoriai [14]. Šiame straipsnyje daugiausia dėmesio skirsime pirmiesiems dviem poveikio mechanizmams.

BETA AMILOIDINIO BALTYMO KASKADOS HIPOTEZĖ

1984 m. Glenner su bendraautoriais pirmą kartą susiejo beta amiloidinio baltymo kaupimąsi su AL, tačiau beta amiloido hipotezė pagrindiniu AL patogenezės modeliu tapo apie 1991 m., sukauptus daugiau duomenų iš preklinikinių ir klinikinių tyrimų [20, 21]. Amiloido kaskados hipotezė remiasi tuo, kad beta amiloido sankaupų citotoksinis poveikis sukelia neurodegeneracinius procesus [22]. Pagrindiniai patologiniai radiniai, sergant AL, yra senilinės plokštelės (ekstraląsteliniai beta amiloido depozitai), in-

traneuroniniai neurofibriliniai tinkleliai (hiperfosforilinto tau baltymo filamentų sankaupos) ir neuronų žuvimas [21, 22]. Dėl to beta amiloido baltymas ir jo sankaupos jau porą dešimtmečių yra laikomi potencialiais vaistų, skirtų AL gydyti, taikiniiais, galinčiais padėti sulėtinti ar sustabdyti ligos progresavimą [13, 14]. Senilinės plokštelės sudarytos iš baltyminės šerdies ir amiloido fibrilių, o jas apsupa distrofiniai neuritai, astrocitai ir mikroglijos ląstelės. Amiloido depozitai susidaro iš transmembraninio amiloido proteino prekursoriaus (angl. *amyloid precursor protein*, APP), kai jis šalinamas amiloidogeniniu dviejų etapų keliu, jį skaldant fermentams – beta ir gama sekretazėms [23]. Susidaro dvi beta amiloido formos: pagrindinė, kuri sudaryta iš 40 aminorūgščių grandinės (Ab40), ir amiloidas beta 1-42 (Ab42), kurį sudaro 42 aminorūgštys [23]. Beta amiloidas iš 42 aminorūgščių (taip pat Ab43 ir, galimai, ilgesni fragmentai) yra linkęs agreguotis ir smegenyse sudaro neurotoksiškas senilines plokšteles, būdingas AL, o Ab40 – galimai antiamiloidogeninis [24]. Manoma, kad amiloido oligomerai, protofibrilės ir senilinės plokštelės pasižymi skirtingu neurotoksiškumu: oligomerai toksiškai veikia sinapses, o beta amiloido fibrilės gali veikti prouždegimiškai ir neurotoksiškai lokaliai aplinkoje šalia plokštelės [10, 22]. Preklinikiniai ir vis daugiau klinikinių tyrimų duomenų, pateiktų Selkoe ir bendraautorių 2016 metų apžvalgoje, paremia hipotezę, kad beta amiloido (Ab42) ir susijusių beta amiloido peptidų gamybos bei šalinimo homeostazės sutrikimas yra labai ankstyvas ir dažnai AL inicijuojantis veiksnys, kuris turėtų būti pagrindinis vaistų taikinytis [24]. Apibendrintos žinios nulėmė ligos eigą modifikuojančių vaistų klinikinių tyrimų kryptis, kai tiriamų vaistų skirtingos „anti-amiloido“ strategijos veikia skirtingus amiloido proteino prekursoriaus metabolizmo ir produktų šalinimo procesus [10, 14].

BETA AMILOIDO GAMYBOS MAŽINIMAS BETA IR GAMA SEKRETAZIŲ INHIBITORIAIS

Pirmasis aptariamas mechanizmas – beta amiloido produkcijos mažinimas, keičiant amiloidogeninį APP baltymo apdorojimą, dalyvaujant beta ir gama sekretazių inhibitoriams [25]. Beta sekretazės (angl. *-secretase*, BACE) – transmembraninės proteazės, veikiančios pirmajame APP skaldymo etape ir didinančios beta amiloido kiekį smegenyse. Beta sekretazių inhibitoriai slopina beta amiloido susidarymą pradiniam amiloido kaskados etape, todėl pradėti tirti kaip potencialūs vaistai AL gydyti [25, 26]. 2017 metų klinikinių tyrimų apžvalgoje beta sekretazių inhibitoriai buvo viena dažniausių vaistų klasių, tiriamų AL gydyti. Buvo atlikta 10 II ar III fazės klinikinių tyrimų su šios klasės vaistais [10]. Beta sekretazių inhibitorių struktūriniai aktyvumo reikalavimai lėmė, kad pirmieji tirti vaistai buvo neefektyvūs [26]. Reikėjo rasti pakankamai mažas molekules, kurios pereitų hematoencefalinį barjerą, tačiau būtų pakankamai didelės, kad užblokuotų beta sekretazių gana didelę aktyvią sritį, taip pat bū-

tų lipofiliškos ir patektų į endosomas, kur veikia beta sekretazės [26]. Šiuo metu II ir III fazių klinikiniuose tyrimuose naudojamos mažos molekulės, vartojamos peroraliai [10]. I fazės klinikiniai tyrimai parodė, kad beta sekretazių inhibitoriai labai (45–95 %) sumažina beta amiloido kiekį smegenų skystyje, tačiau jų panaudojimą riboja nepageidaujami reiškiniai (kepenų pažeidimas) [27]. Beta sekretazių inhibitorių ilgalaikio naudojimo saugumas ir efektyvumas kol kas nėra gerai žinomi, nes kai kurie vaistai iš I fazės iš karto perėjo į III fazės tyrimus [10]. Naujaisiais duomenimis, 2017 m. vasario mėnesį buvo nutrauktas verubecestatas EPOCH klinikinis tyrimas, nes vaistas neparodė teigiamo efekto lengva ar vidutinio sunkumo AL sergantiems pacientams. Šiuo metu tęsiamas verubecestatas APECS tyrimas prodrominei AL [28]. Kol kas nėra duomenų apie elenbecestato III fazės prodrominei AL ir lanabecestatas III fazės klinikinio tyrimo lengvai AL gydyti tyrimų rezultatus [10]. Taip pat vyksta AL prevencijos (Generation 1, Generation 2 ir EARLY) tyrimai, kai beta sekretazių inhibitoriai tiriami anksčiau neturėjusiems simptomų tiriamiesiems, kuriems, atlikus amiloido vaizdinimą, randama amiloido depozitų arba padidėjęs beta amiloido kiekis smegenų skystyje, taip pat esant genetinei AL rizikai (pvz., turintiems vieną ar du apolipoproteino E (APOE) 4 alelius) [29].

Gama sekretazių (angl. *gamma-secretase*) inhibitoriai ir modulatoriai – antra vaistų grupė, galinti mažinti beta amiloido kiekį smegenyse, tačiau jų panaudojimas yra labai ribotas dėl nepageidaujamų reiškinų [30]. Gama sekretazės veikia finalinį amiloidogeninio kelio etapą – beta amiloido (Ab42) susidarymą. Tačiau jos veikia ne tik APP baltymą, bet ir Notch baltymą, kuris reguliuoja ląstelių proliferaciją, vystymąsi, diferenciaciją ir ląstelių ryšius, taip pat ląstelių išlikimą. Su nespecifine inhibicija yra susiję sunkūs nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių buvo nutraukti ankstesni semagacestatas (dėl blogėjančios kognityvinės funkcijos), avagacestatas (dėl mikropakraujavimų smegenyse, nemelanominio odos vėžio) klinikiniai tyrimai [24, 30]. Reikalingi tolesni selektyvios gama sekretazės inhibicijos tyrimai, todėl pradėta tyrinėti gama sekretazės modulatorius [24]. Pastebėjus, kad nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo sumažina Ab42 kiekį pelėms, buvo pradėti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, kaip gama sekretazės moduliatorių, tyrimai, tačiau jie neparodė efektyvumo [31].

AMILOIDO BETA ŠALINIMO SKATINIMAS, NAUDOJANT PASYVIĄ IR AKTYVIĄ IMUNOTERAPIJĄ

1999 m. Schenk su bendraautoriais ir 2000 m. Bard su bendraautoriais įrodžius aktyvios ir pasyvios imunoterapijos reikšmę, mažinant amiloido kiekį, buvo pradėti imunoterapijos AL gydyti tyrimai [24]. Iš klinikinių tyrimų, skirtų amiloido kiekiui smegenyse mažinti, pasyvios imunoterapijos vaistai yra labiausiai išvystyta vaistų grupė [14]. An-

tikūnų, ypač monokloninių, tyrimai tapo pagrindine kryptimi, ieškant ligos eigą modifikuojančio gydymo. 2017 metų apžvalgoje vyko 16 imunoterapinių vaistų tyrimai 31-ame klinikiniame tyrime [14]. Imunoterapijų taikiniai – skirtingos beta amiloido epitopų sritys [10, 13, 14]. Daugiausia dėmesio sulaukia šiuo metu vykstantys adukanumabo, solanezumabo, krenezumabo, gantenerumabo ir BAN2401 tyrimai [10]. Vaistai skiriami pakartotinėmis intraveninėmis infuzijomis [10].

Solanezumabas – humanizuotas (gautas sujungus žmogaus ir pelės imunoglobulinų fragmentus) IgG1 anti-beta amiloido monokloninis antikūnas, kuris veikia tirpų beta amiloidą (jo vidurinę regioną), galimai ir nedidelius oligomeras (Ab3-42), bet ne fibrilinių amiloidą senilinėse plokštelėse [24]. I ir II fazių tyrimuose nebuvo stebėta sunkių nepageidaujamų reiškinų, kaip, pavyzdžiui, taikant aktyvią imunoterapiją vakcina. Visi iki šiol su AL atlikti III fazės didelės apimties klinikiniai tyrimai (EXPEDITION1, EXPEDITION2, EXPEDITION3 ir ExpeditionPRO) neparodė pranašumo prieš placebo [32]. Šiuo metu šis vaistas nebetiriamas AL pacientams su nustatyta demencija, tačiau pradėti prevenciniai tyrimai [14]. Kadangi EXPEDITION tyrimuose stebėta tendencija, kad galimai didesnės vaisto dozės galėtų būti efektyvios, prevenciniame A4 klinikiniame tyrime bus naudojamos 4 kartus didesnės solanezumabo dozės, nei ankstesniuose tyrimuose [29].

Adukanumabas – didelio afiniškumo žmogaus IgG1 monokloninis antikūnas, kuris jungiasi su įvairiomis beta amiloido agreguotomis formomis, tačiau nesijungia su amiloido beta monomerais [24, 30]. Šis antikūnas buvo išskirtas iš sveikų vyresnio amžiaus asmenų donorų kraujo [24]. Manoma, kad sveikų asmenų imuninė sistema imunitu atsaku sėkmingai neleido pasireikšti AL [24]. Šis vaistas davė viltį teikiančių rezultatų I ir II fazių klinikiniuose tyrimuose. Šiuo metu tęsiami III fazės klinikiniai tyrimai [14]. Teigiamus rezultatus galimai davė tyrimo dizainas: pacientams atliktas amiloido vaizdinimas ir rastos amiloido sancaupos (ankstesniuose tyrimuose iki 30 % pacientų amiloido depozitų nebuvo randama) ir antikūno savybės (jungiasi prie plokštelių ir oligomerų, bet ne monomerų) [24]. Lyginant tris vaisto dozes (1, 3 ir 10 mg/kg/mėn.), stebėtas nuo dozės priklausomas teigiamas biomarkerio pokytis (amiloido kiekio sumažėjimas) ir lėtesnis nei placebo kognityvinių testų rezultatų blogėjimas. 10 mg/kg/mėn. grupėje testų rezultatai beveik neblogėjo, vertinant po 6 ir 12 mėnesių vartojimo [33]. Vienintelis reikšmingas nepageidaujamas reiškinys buvo laikinos edemos sritys galvos smegenyse – su amiloidu susiję pakitimai vaizdinimo tyrimuose (angl. *transient ARIA-E (amyloid-related imaging abnormality – edema)*) apie 20 %, vartojusių adukanumabą (taip pat šie pakitimai stebėti bapineuzumabo, gantenerumabo tyrimuose) [24, 33]. Kaip ir ankstesniuose beta amiloido antikūnų tyrimuose, šie pakitimai dažniausiai pasireiškėdavo APOE 4 teigiamiems pacientams, buvo priklausomi nuo vaisto dozės ir nesukėlė simptomų 65 % atvejų [24]. Šiuo metu tęsiami adukanumabo III fazės efektyvumo tyrimai [14].

Gantenerumabas – žmogaus monokloninis IgG1 antikūnas, kuriam būdingas aukštas afiniškumas beta amiloido fibrilėms (agreguotam amiloidui). Jo viena sritis jungiasi su Ab1-10 aminorūgščių seka, o kita – su Ab16-26 regionu [32]. Ganterenumabas skatina senilinių plokštelių ardymą, aktyvuodamas mikrogliją ir fagocitozę, tačiau nesijungia su plazmos beta amiloidu. I fazės tyrimuose buvo gerai toleruojamas, tačiau daliai pacientų stebėti pakitimai vaizduose tyrimuose (ARIA-E) [31, 32]. 2015 m. buvo sustabdytas III fazės klinikinis tyrimas, nes vaistas neparodė reikiamo efekto. Tačiau buvo stebėta tendencija, kad jis buvo galimai naudingas tiems pacientams, kurių greičiausiai mažėjo hipokampo tūris ir blogėjo testų rezultatai [32]. Šiuo metu vyksta ganterenumabo III fazės tyrimai prodrominei AL ir lengvai AL gydyti [14].

Krenezumabas – humanizuotas monokloninis IgG4 antikūnas, susijungiantis su daugeliu agreguoto amiloido formų (oligomerine ir fibriline forma, senilinėmis plokštelėmis) ir pasižymintis žemu afiniškumu monomerinėms beta amiloido formoms [34]. Jis buvo sukurtas pašalinti beta amiloido sankaupas, paskatinant efektorinių mikroglijos ląstelių funkcijas, stimuliuojant fagocitozę, bet vengiant uždegiminių citokinų išskyrimo ir vazogeninės edemos [31, 34]. Efektyvumo tyrimuose stebėta, kad didesnės vaisto dozės yra efektyvesnės, ir šiuo metu atliekami III fazės klinikiniai tyrimai (CREAD, CREAD2 ir kiti) prodrominei AL, lengvai ir vidutinio sunkumo AL bei autosominiu dominantiniu būdu paveldimai AL gydyti [14].

Ponezumabas – humanizuotas monokloninis IgG2 antikūnas, kuris veikia tirpius beta amiloido monomeras ir mažina periferinio tirpaus beta amiloido kiekį kraujyje (taip galimai mažindamas amiloido kiekį centrinėje nervų sistemoje). Tačiau 2017 m. birželio mėnesį paskelbto klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad, nors vaistas buvo gerai toleruojamas, perėjimas per hematoencefalinį barjerą buvo nedidelis, taip pat vaistas nesumažino nei biomarkerių kiekio smegenų skystyje, nei amiloido sankaupų smegenyse ir neturėjo įtakos klinikinėms charakteristikoms. Klinikiniai tyrimai buvo nutraukti [35].

BAN2401 – tai humanizuotas monokloninis IgG1 antikūnas, kuris jungiasi su didelėmis tirpiomis protofibrilėmis. Manoma, kad tai lems jų kiekio mažėjimą ar neutralizuos jų toksiškumą [34]. Šiuo metu atliekamas II fazės tyrimas. 2017 m. gruodžio mėnesį buvo paskelbti rezultatai, kad, skiriant vaistą 12 mėnesių, negautas jo efektyvumas, dabar laukiama rezultatų po 18 mėnesių pagal suplanuotą tyrimo dizainą [29].

Apibendrinant pateikiamus pasyvios imunoterapijos tyrimų rezultatus, amiloido kaskados hipotezė ir klinikiniai tyrimai, nukreipti į beta amiloido kiekio mažinimą, patyrė daug nesėkmių, tačiau minėti teigiami rezultatai skatina tęsti tyrimus. Solanezumabas neparodė efektyvumo ankstesniuose tyrimuose, pagerėjimas buvo nereikšmingas. Šiuo metu naudojamos didesnės vaisto dozės ir tikimasi jo efektyvumo, skiriant daug anksčiau, prevenciniuose tyrimuose. Adukanumabo, selektyviai veikiančio agreguotą amiloidą, teigiami rezultatai paremia amiloido kaskados hipotezę. Nors ir nesėkmingi, kitų vaistų tyrimai su-

teikė žinių apie kiekvieno vaisto veikimo mechanizmą ir galimai ateityje planuojamą vaistų derinimą, veikiant kelis patogenezinius procesus [34, 35].

Kaip jau minėta, aktyvios imunoterapijos – vakcinų prieš beta amiloidą klinikiniai tyrimai pradėti nuo 1999 m. [24]. Pirmoji panaudota AL vakcina (AN-1792) – tai sintetinis viso ilgio amiloido baltymas (beta amiloidas 1-42), pacientams, sirgusiems lengvo ir vidutinio sunkumo AL. Tyrimas buvo nutrauktas dėl sunkių nepageidaujamų reiškinų – 6 % pacientų išsivystė sunkus meningoencefalitas [24]. Tačiau 2010 m. publikuotoje studijoje, mirus keliems pacientams, kurie dalyvavo šiame tyrime, stebėta, kad jų smegenyse ne tik sumažėjo amiloido kiekis, bet ir daug mažesnis neuronų pažeidimas (mažesnis fosforilinto tau baltymo kiekis hipokampe, sinapsių pažeidimas), nei tikėtasi, esant pažengusiai AL [36]. Tiriamos naujos kartos vakcinų, kurios veiktų labiau specifiskai ir sukeltų geriau kontroliuojamą imuninį atsaką. Pavyzdžiui, CAD106 vakcina (naudojama beta amiloido 1-6 aminorūgščių imunogeninė seka) turėtų aktyvuoti antikūnų gamybą, bet neaktyvinti imuninių T ląstelių. Šiuo metu atliekami II ir III fazių tyrimai [30]. Vakcinų pranašumas prieš pasyvią imunoterapiją – nereikėtų kartotinių infuzijų, todėl mažėtų išlaidos ir vaistas būtų labiau prieinamas [24].

TAU BALTYMO BIOLOGIJA

Tau – tai karščiui atsparus su mikrotubulėmis susijusių baltymų šeimai priklausantis baltymas [37]. Žmogaus genome šį baltymą koduoja vienas genas, esantis 17q21.31 chromosomoje, MAPT lokuse (angl. *microtubule-associated protein tau*). Galimi du aleliai, kurie skiriasi tam tikro ilgio kilobazių sekos inversijos buvimu ar nebuvimu. Inversija abiejose chromatidėse yra kai kurių taupatijų rizikos veiksnys (pvz., kortikobazinės degeneracijos, progresuojančio supranuklearinio paralyžiaus) [38]. Vieni su mikrotubulėmis asocijuotų baltymų šeimai priklausantys baltymai randami įvairiuose audiniuose, kiti – tik neuronuose. Bręstant neuronams, atsiranda būdingas šių baltymų išsidėstymas neurono struktūrose – tau randamas aksonuose [37, 39]. Tokia tau lokalizacija didina aksoninio transporto efektyvumą [37]. Žmogaus smegenyse egzistuoja šešios tau baltymo izoformos. Jų santykis keičiasi priklausomai nuo smegenų raidos stadijos, o tai, manoma, lemia kintantį neuronų plastiškumą. Tam tikras izoformų santykis subrendusiose smegenyse yra būtinas normaliam funkcionavimui, jam pakitus prasideda neurodegeneraciniai procesai [39]. Tau turi keturis funkcinis domenai [37]. Su mikrotubulėmis tau jungiasi per MBD (angl. *microtubule-binding domain*) domeną, jas stabilizuoja, kartu skatina aksonų augimą, poliškumą [37, 39]. Per šį domeną tau sąveikauja ir su organelėmis, pavyzdžiui, mitochondrijomis, ar fermentais, pavyzdžiui, fosfatazėmis. Tik 20–50 % tau yra susijungę su mikrotubulėmis [39]. Kito domeno – trumpojo C-galo regiono – sutrumpėjimas galimai susijęs su tau filamentų formavimusi sergant AL, nes

fiziologinėmis sąlygomis ši sritis dalyvauja slopinant tau polimerizaciją [37].

Po transliacijos (antrasis baltymų sintezės etapas) baltymas modifikuojamas [37]. Žinomi įvairūs potransliacinio tau modifikavimo mechanizmai, tačiau vienas svarbiausių modifikacijos kelių – tau fosforilinimas, veikiant kinazėms [40]. Tau baltymas gali prisijungti fosforilo grupę daugelyje sričių. Fosforilinimas suteikia dinaminių sąvybių, svarbių neuronų plastiškumui, taip pat žinoma, kad skirtingų tau sričių fosforilinimas gali tiek lemti ilgalaikį slopinimą, tiek palaikyti sinapsių aktyvumą [37].

TAU BALTYMAS ALZHEIMERIO LIGOS PATOGENEZĖJE

AL pažeistose smegenyse randama ekstraląstelių beta amiloido depozitų – plokštelių, ir intraląstelių tau baltymo agregatų – neurofibrilinių tinklelių [21, 22]. Intraląsteliniai tau agregatai be amiloido kaupimosi yra būdingi bent dvidešimčiai taupatijų – tai skiriamasis šios ligų grupės bruožas [39]. Taupatijų atvejais dominuoja frontaliųjų ir temporalinių skilčių patologija [37]. Skirtingų ligų metu varijuojama intarpų izoformos, fosforilinimo tipas, filamentų ultrastruktūra, ląstelių, kuriose randamas tau, tipas ir lokalizacija smegenyse. Pagrindinis tau agregacijos veiksnys – patologinis hiperfosforilinimas. Sąlygas ryšiams su kitomis tau molekulėmis susidaryti, t. y. vyksti agregacijai, sudaro pati tau struktūra, kadangi šis baltymas turi daug proliino ir lizino aminorūgščių. Identifikuota bent 15 kinazių, lemiančių patologinį fosforilinimą. Kol kas nėra visiškai aišku, ar AL patologizėje svarbesnis atskirų fosfo-epitopų fosforilinimas, ar vadinamasis tinklinis (angl. *net*) fosforilinimas [37]. Lyginant tokio paties amžiaus sveikų ir sergančių AL asmenų tau baltymo kiekį smegenyse, nustatyta, kad sergančiųjų smegenyse tau yra 4–5 kartus daugiau, o šis skirtumas susidaro dėl hiperfosforilinto tau [41]. Hiperfosforilinto tau moliui priklauso 3–4 kartus daugiau fosfato molekulių, negu fiziologiškai fosforilintam baltymui [39]. Mažėja hiperfosforilinto tau afiniškumas mikrotubulėms, jis atsiskiria, todėl daugėja intracitoplazminio tau kiekis [37]. Citoplazmoje susidaro tau oligomerai – nuo dimerų iki oktamerų, formuojantys netirpius filamentus, iš kurių susidaro neurofibrilinių tinklelių šerdis [41]. Daugėjant tau, jis stipriau sąveikauja su kitais ląstelės baltymais, trukdo atlikti jiems įprastas funkcijas, taip pat „išstumia“ juos iš įprastų lokalizacijų neuronuose, kadangi hiperfosforilintas tau užpildo neurono kūną ir dendritus [37, 39]. Be to, mažėja sinapsių skaičius [41]. Progresuojant ligai, tau ima sąveikauti su reaktyviais karbonilo junginiais, dėl to susiformuoja sudėtingesni gliukuoti galutiniai produktai, atsparūs proteolizei, taigi dar labiau skatinama agregacija [39]. Beje, nėra bendros nuomonės, ar tau agregatai yra tik žalingi. Gali būti, kad jie, izoliuodami smulkesnius agregatus, netaisyklingos struktūros baltymus, mažina šių toksiškumą [37, 41]. Proteolizei atsparūs tau oligomerai gali būti perduodami iš neurono į neuroną, tad tau patologiją galima gretinti su neurodegeneracijos plitimu iš ląstelės į

ląstelę – „prionizacija“ [39, 41]. H. Braak ir E. Braak atrado, kad tau patologija AL atveju vystosi stadijomis: pirmiausia neurofibriliniai tinkleliai atsiranda entorinalinėje žievėje, vėliau hipokampe, vėliausiai pasiekia naująją žievę [41]. Antra vertus, yra hipotezių, kad apibrėžtų smegenų sričių pakenkimas AL metu yra ne tau plitimo iš ląstelės į ląstelę, o skirtingo rezistentiškumo neuronų populiacijų egzistavimo pasekmė [37].

Akivaizdu, kad su tau susijusi patologija nėra vienalytė. Tau patomechanizmai apima tau toksiškumą, agregaciją, aksonų transporto sutrikdymą, mitochondrijų funkcijos sutrikimą, oksidacinį stresą, nuo tau priklausomus mitozės sutrikimus. Be to, tau siejamas su kalpaino-katepsino hipoteze, esą, esant ilgalaikiai išemijai, AL metu iš suirusių lizosomų išsiskiria ardantis fermentas katepsinas [37]. Egzistuoja ir „rakto hipotezė“, kad tau baltymas yra raktas, atrakinantis amiloido toksiškumą. Tau nukreipia kinazę Fyn į dendritus, kur ji fosforilina NMDA receptorių, taip padidinama sąveika su postsinapsiniu baltymu 95 (PSD95). Šis kompleksas, dalyvaujant amiloidui, sukelia padidėjusį ekscitotoksiškumą [42].

Į TAU ORIENTUOTA TERAPIJA

Nepasiteisinus daugeliui beta amiloido grandį veikiančių preparatų klinikinių tyrimų, vis daugiau dėmesio skiriama tau baltymui. Susidomėjimą didina ir gausėjantys duomenys, kad tau patologija laiko atžvilgiu labiau susijusi su kognityviniu ir funkcinio blogėjimu negu beta amiloido kaupimasis [43]. Amiloidą veikiantis gydymas turėtų būti pradėtas metais ar dešimtmečiais prieš pradėdamas blogėti kognityvinėms funkcijoms, o tau veikiantys gydymo metodai galėtų susiaurinti terapinį langą [37]. Kitų autorių duomenimis, priešingai – tau depozitai smegenyse susidaro trimis dešimtmečiais anksčiau nei amiloido [41]. Kai kurie tyrimai nurodo, kad tau yra geresnis demencijos išsivystymo, esant lengvam kognityviniui sutrikimui, prediktorius nei amiloidas [43]. Skiriami tiesioginio ir netiesioginio poveikio tau metodai. Pirmiesiems gydymo būdams priklauso tau agregacijos blokatoriai, anti-tau vakcinos, o antriesiems – mikrotubulių stabilizavimas, tau fosforilinimo ir acetilinimo modulatoriai [40].

Tau agregacijos blokavimas. Šių metodų tikslas yra sumažinti tau oligomerų ir fibrilių formavimąsi [39]. Tau agregacijos inhibitoriai veikia dviem mechanizmais. Pirmuoju atveju veikiama per kovalentinių ryšių formavimąsi – blokatoriai patys kovalentiniais ryšiais jungiasi su tau, modifikuoja jį, susidaro nesiagreguojantys produktai. Veikiami įvairūs agregacijos keliai, ypač efektyviai modifikuojami tau monomerai. Kitas mechanizmas – nekovalentinės sąveikos. Pavyzdžiui, blokuojamas kryžiniams beta klosčių ryšiams reikalingų struktūrų formavimasis. Mažos molekulinės masės preparatai gali sąveikauti su tau monomerais [41]. Visgi nedidelės molekulės tau agregaciją veikia ribotai dėl didelių tau-tau sąveikos paviršių [39]. 1996 m. buvo tirtas metileno mėlis – jis mažino tau agregaciją, skatino autofagiją, tačiau bloga absorbcija iš virškinamojo trakto.

mojo trakto ir toksiškumas (sukeliama hemolizė) užkirto kelią tolimesniems tyrimams [37]. Jo derivatas leuko-methylioninas III fazės klinikiniuose tyrimuose taip pat nebuvo efektyvus lengvai ar vidutinio sunkumo AL gydyti [44]. Šiandien dar nėra vienas III fazės klinikinis tyrimas nedavė teigiamų rezultatų [37].

Anti-tau vakcinacija. Kuriant vakcinas, labai svarbu pasirinkti tinkamą epitopą – taikinį. Daugelis patologiinių epitopų ekspresuojami ir fiziologiškai randamame tau, be to, tau, priešingai nei amiloidas, yra intraląstelinis, dėl to sunkiau pasiekiamas baltymas. Pirmasis aktyvios imunizacijos bandymas buvo viso ilgio rekombinantinio tau baltymo tyrimas pelių modeliuose. Gyvūnams išsivystė tau patijų požymiai, tam galimai įtakos turėjo ir vakcinacijai naudotas kokliušo toksinas [45]. Vėliau imta tirti anti-fosfo-tau peptidus [37]. Nors tokia imunoterapija sumažino tau kiekį smegenyse, tačiau tau tirpumas reikšmingai nepakito. Šie tyrimai atlikti iki neurofibrilinių tinklelių formavimosi, todėl neaišku, kaip imunizacija veiktų jau susiformavus neurofibriliniams tinkleliams [39]. AADvac1 buvo pirmoji aktyvi vakcina (peptidas, sudarytas iš 294–305 tau sekos), pasiekusi klinikinių tyrimų stadiją. Preklinikinėse studijose ji sumažino su tau patologija susijusio pelių elgesio sutrikimus. I fazės klinikiniuose tyrimuose ji buvo saugi, žmonėms susidarė IgG imuninis atsakas, tačiau II fazės tyrimai teigiamų rezultatų neparodė [46].

Antikūnai prieš tau-oligomerus yra idealūs kandidatai pasyviai vakcinacijai [41]. Vakcinas efektyvumui yra labai svarbus anti-tau antikūnų patekimas į neuronus – preklinikinėse studijose šis tikslas nebuvo pasiektas. Visgi šiek tiek tau yra ir ekstraląsteliniam tarpe, tad tikėtina, kad antikūnai blokuoja tau patekimą į neuronus [37]. Skirtingų tyrimų duomenys varijuoja: vienoje studijoje pagerėjo tirpaus fosforilinto tau klirensas, kitose sumažėjo netirpaus tau, o tirpaus tau kiekis liko nepakitęs [37, 39]. Pasyvių vakcinų PHF1 ir MC1 preklinikinės studijos rodė pelių kognityvinių funkcijų pagerėjimą, tačiau I fazės tyrimas su viena jų buvo nutrauktas [47]. Pastaruoju metu tiriama mažesni vienos grandinės antikūnai, tikimasi geresnio patekimo į neuronus [37].

Fosforilinimo ir kito potransliacinio tau modifikavimo moduliavimas. Fermentai yra plačiai naudojamas taikinytis terapinėms intervencijoms. Kinazių inhibitoriai preklininiuose tyrimuose buvo efektyvūs mažinant hiperfosforilinto tau kiekį, tačiau neurofibrilinių tinklelių kiekis nesumažėjo [39]. Glikogeno sintazės kinazė 3 (GSK-3 β) – viena svarbiausių tau fosforilinančių kinazių. Jos inhibitorius tideglusibas tirtas klinikiniuose tyrimuose AL ir progresuojančiam supranukleariniam paralyžiui. Sumažinus GSK-3 β aktyvumą ne daugiau kaip 25 % sulėtėjo smegenų tūrio mažėjimas, tačiau II fazės tyrimuose klinikinio pagerėjimo nebuvo [48]. Šiuo metu nėra vykstančių FDA patvirtintų tyrimų su tideglusibu [41]. Aktyviai tiriama ir fosfatazės, ypač PP2A, kurios mažėja sergant AL [37]. Fosfatazių inhibavimas lemia tau hiperfosforilinimą, neurofibrilinių tinklelių formavimąsi, atminties prastėjimą gyvūnų modeliuose. Klinikinių tyrimų su

PP2A aktyvatoriais dar ne pradėta [41]. Histonų acetiltransferazė p300 dalyvauja tau acetilinime, o jos inhibavimas pelių modeliuose sumažino neurofibrilinių tinklelių susidarymą. Kadangi p300 yra svarbus daugeliui biologinių funkcijų, visiškas inhibavimas žmogaus organizme sukeltų daug nepageidaujamų reiškinių. Fermento O-GlcNAzės inhibavimas I fazės tyrimuose buvo saugus, sumažėjo tau hiperfosforilinimas, neurofibrilinių tinklelių formavimasis. Kol kas JAV Maisto ir vaistų administracija (*Food and Drug Administration, FDA*) suteikė jam naštaitėlinio vaisto teises tyrimams progresuojančiam supranukleariniam paralyžiui [37].

Mikrotubulių stabilizavimas. Tau stabilizuoja mikrotubules *in vitro*, tačiau hiperfosforilintas tau turi priešingą poveikį. Mikrotubulių destabilizacija ankstyvoje AL patogenezėje žmonių smegenyse nėra įrodyta, taip pat neįrodytas ir mikrotubulių suirimo ryšys su tau-medijuotu toksiškumu. Mikrotubules stabilizuojantys preparatai buvo tirti preklinikinėse studijose. Šių tyrimų metu stebėtas pagerėjęs aksoninis transportas, padidėjęs mikrotubulių tankis [37]. Tačiau intranasalinis neuropeptidas davunetidas III fazės klinikiniuose tyrimuose nepakartotojo vilties teikiančių II fazės studijų rezultatų [41, 49].

Kiti su tau susiję gydymo metodų tyrimai. Preklininiuose tyrimuose endogeninis kalpains inhibitorius kalpastatinas sumažino tau hiperfosforilinimą ir agregaciją, o sintetinis kalpains inhibitorius pagerino sinapsių disfunkciją, kognityvinius sugebėjimus [37]. AL patogenezėje svarbų glutamato sukeltą ekscitotoksiškumą slopina glialinis glutamato transporteris 1 (GLT1). Farmakologinis GLT1 aktyvinimas sumažino nuo amžiaus priklausomą tau kaupimąsi ir kognityvinių funkcijų blogėjimą pelėms [50].

Pastebėta, kad metforminas mažina tau fosforilinimą, tačiau kartu mažina tau tirpumą ir skatina hiperaktyvų elgesį [37].

UŽDEGIMAS IR ALZHEIMERIO LIGA

Be senilinių plokštelių (beta amiloido sancaupų) ir neurofibrilinių tinklelių, kitas būdingas AL neuropatologinis radingys yra uždegiminio atsako požymiai. AL sergančiųjų smegenų audinyje stebima astrogliozė ir kiti su uždegimu susiję pakitimai aplink amiloido plokšteles. Preklininiai ir klininiai duomenys rodo ryšį tarp mikroglijos hiperaktyvacijos, imunomediatorių išskyrimo ir amiloido kaupimosi bei AL progresavimo [30, 51]. Genetiniai sporadinės AL tyrimai taip pat parodė, kad keli genai, susiję su didesne AL išsivystymo rizika, reguliuoja glijos atliekamą baltymų sancaupų šalinimą ir uždegiminį atsaką. Taip pat svarbūs ir išoriniai su uždegimu susiję faktoriai – sisteminis uždegimas [51]. Vienas iš galimų vaistų taikinių – uždegimo slopinimas mikroglijos aktyvacijos inhibitoriais. Šiuo metu vyksta III fazės azeliragono – peroraliai vartojamo galutinių glikozilinimo produktų (pereteklinės gliukozės ir baltymų kompleksų) receptoriaus inhibitoriaus (angl. *receptor for advanced glycation end products*) tyri-

mai. Ankstesnėse tyrimų fazėse jis parodė teigiamą efektą: sumažėjusį beta amiloido kiekį ir pagerėjusias kognityvines funkcijas. Tačiau ibuprofeno, nesteroidinio vaisto nuo uždegimo, klinikiniai tyrimai parodė priešingai – jis neturi reikšmingos įtakos kognityvinėms funkcijoms [30].

Intraveninis imunoglobulinas (IVIG) – natūraliai žmogaus kraujo plazmoje esantys antikūnai, gaunami iš sveikų donorų kraujo ir naudojami gydant autoimunines ir uždegimines ligas. Manoma, kad IVIG tiesiogiai veikia įvairias beta amiloido formas. Nors atlikti II ir III fazių tyrimai parodė, kad vaistas saugus ir gerai toleruojamas, tačiau jie buvo nutraukti dėl nepakankamo efektyvumo. Kitų tyrimų galutiniai rezultatai kol kas nepateikti [30]. Intraveninis imunoglobulinas taip pat tirtas dėl ankstesniuose tyrimuose stebėto hiperfosforilinto tau kiekio sumažėjimo, tačiau III fazės tyrimuose efekto negauta [37].

GILIOJI SMEGENŲ STIMULIACIJA, SERGANT ALZHEIMERIO LIGA

Šeštajame dešimtmetyje buvo pradėta tirti giliosios smegenų stimuliacijos terapinį poveikį [52]. 2016 m. pristatyta nedidelė studija, į kurią buvo įtraukti 3 asmenys, sergantys AL. Stimuliacijai pasirinktos ventralinės kapsulės ir dryžuotojo kūno dalys, siekiant reguliuoti kaktinių skilčių veiklą. Metodas pripažintas saugiu, be to, tiriamieji po 18 ir 28 mėn. kognityvinius testus atliko geriau negu kontrolinės grupės sergantieji [53]. Meinerto branduolio stimuliacija yra saugi, tačiau rezultatai skirtingose studijose įvairuoja. Kol kas žinoma, kad Meinerto branduolio stimuliacijos efektas koreliuoja su mažesne fronto-parieto-temporaline žievės atrofija [52]. II fazės klinikinės studijos parodė skliauto stimuliacijos saugumą, galimą teigiamą klinikinį efektą, vertinant kognityvines funkcijas, ligos progresavimą ir gliukozės metabolizmą pažeistose smegenų srityse. Atliekami tyrimai ir stimuliuojant kitus regionus, pavyzdžiui, entorinalinę žievę. Pastarosios stimuliacijos atliktas tik transgeninėms pelėms, tačiau pastebėtas neurogenezės suaktyvėjimas, mažesnis beta amiloido plokštelių susidarymas, sumažėjęs amiloido proteino prekursoriaus kiekis, sumažėjęs bendras ir hiperfosforilinto tau kiekis žievėje bei bendras tau kiekis hipokampuose. Lieka neaišku, kaip gilioji smegenų stimuliacija veikia patologiinių baltymų susidarymą [54].

GLIUKOZĖS METABOLIZMAS IR INSULINAS

Gliukozės hipometabolizmas yra ankstyvas patogenezinis veiksnys jau prodrominės AL fazėje ir susijęs su kognityvinių funkcijų blogėjimu. Ankstyva intervencija, dar nepradėjus negrįžtamiems pokyčiams, veikiant gliukozės hipometabolizmą, yra viena iš AL prevencijos strategijų [40]. Insulinas – gliukozės apykaitos hormonas, naudojamas AL gydymo tyrimuose, kadangi pažeistose smegenų srityse sumažėja insulino kiekis ir padaugėja insulino re-

ceptorių. Šiuo metu vykstačiuose II ir III fazių tyrimuose tiriama, ar intranazalinis insulinas gerina atmintį, esant lengvam kognityviniam sutrikimui ar AL [30].

MITYBA IR ALZHEIMERIO LIGA

Studijų duomenimis, sutrikęs gliukozės metabolizmas ir periferinė hiperglikemija yra susiję su didesne AL rizika, greitesniu progresavimu iš lengvo kognityvinio sutrikimo į AL. Didėsnis amiloido kiekis sveikų garbaus amžiaus asmenų smegenyse, tiriant pozitronų emisijos tomografijos metodu, buvo susijęs su gausiu cukraus vartojimu. Taip pat pastebėta, kad suvartojamo cukraus kiekis neigiamai koreliavo su sveikų asmenų gebėjimu atlikti kognityvinius testus [55]. Tiriant specifinių maisto papildų efektą gyvūnų organizmuose, fiksuotas sinapsių formavimosi, cholinerginės transmisijos, smegenų kraujotakos, hipokampo neurogenezės, neuronų membranų stabilumo, kognityvinių funkcijų pagerėjimas ir beta amiloido patologijos mažėjimas. Šie papildai buvo sudaryti iš neuroprotektinėmis savybėmis pasižyminčių maisto medžiagų derinio – vitaminų B12, B6, C, E, folio rūgšties, fosfolipidų, seleno, cholino, uridino monofosfato, eikozapentoinės ir dokozaheksoinės rūgščių. Kadangi minėto preparato efektyvumas, sergant lengva ir vidutine AL, nenustatytas, atlikti tyrimai su asmenimis, kuriems diagnozuota prodrominė AL. Deja, progresavimas į demenciją nesulėtėjo, kognityvinių testų atlikimas nepagerėjo, nors struktūriniai pokyčiai smegenyse buvo mažiau išreikšti – reikšmingai mažiau sumažėjo hipokampo tūris, mažiau padidėjo skilveliai [56]. 2017 m. sisteminės apžvalgos, skirtos mitybos įtakai įvairioms AL stadijoms, duomenimis, pavieniai maisto papildai (antioksidantai, B grupės vitaminai, vitaminas D, inozitolis, vidutinės grandinės riebalų rūgštys, omega-3 riebalų rūgštys, specifiniai polipeptidai ir polimerai) nepasižymėjo teigiamu poveikiu nei klinikinei ligos išraiškai, nei neuropatologijai [57].

SIMPTOMINIS SERGANČIŲJŲ ALZHEIMERIO LIGA GYDYMAS

Visose klinikinių tyrimų stadijose šiuo metu yra 15 kognityvines funkcijas gerinančių ir 14 neuropsichiatrinius simptomus veikiančių preparatų. Tai sudaro net 27 % AL gydyti skirtų vaistų tyrimų. Daugelis neuropsichiatriniais simptomams koreguoti III fazėje esančių vaistų į AL gydymo tyrimus pateko pastebėjus optimistiškų rezultatų I ir II fazių pirminių psichikos ligų tyrimuose [14]. Šiuo metu naudojami acetilcholinesterazės inhibitoriai lėtina kognityvinio deficito progresavimą. Acetilcholino stokos svarba AL simptomams nepamirštama ir dabar. Serotonino 5-HT6 receptoriai ekspresuojami už mokymąsi ir atmintį atsakinguose regionuose. Manoma, kad šių receptorių antagonistai galėtų didinti cholinerginę transmisiją. Tokie antagonistai, kaip idalopirdinas ir intepirdinas, III fazėje

nepateisino teigiamų II fazės rezultatų. Plačiau centrinėje nervų sistemoje randamo histamino H3 receptorių blokavimas padidino ne tik presinapsinio histamino, bet ir kitų neuromediatorių, tarp jų ir acetilcholino, išsiskyrimą. Keli H3 antagonistų II fazės tyrimai nepasiteisino. Žinoma, kad 7 nikotininiai acetilcholino receptoriai (7nAChR) dalyvauja surišant ekstraląstelinį beta amiloidą ir taip mažina jo toksiškumą. Deja, dalinis agonistas enceniklinas III fazės klinikiniuose tyrimuose sukėlė nemažai nepageidaujamų reiškinių [30, 37].

APIBENDRINIMAS

Šiuo metu egzistuoja tik simptominis AL gydymas – trys cholinesterazės inhibitoriai (rivastigminas, donepezilis, galantaminas) ir glutamaterginę sistemą veikiantis memantinas. Šie vaistai lėtina kognityvinių funkcijų blogėjimą, taigi intensyviai ieškoma ligos eigą modifikuojančių vaistų [30]. AL patogenezė yra daugialypė, todėl tiriami labai įvairūs gydymo metodai: nuo tiesioginio genetinės informacijos „perskaitymo“ modifikavimo iki fermentų veiklos reguliavimo ir imuninės sistemos, uždegiminio atsako moduliavimo. Vienas svarbiausių trukdančių veiksnių – ribotas vaistų patekimas į centrinę nervų sistemą [37]. Klinikines studijas apunkina tai, kad tyrimams reikia didelio skaičiaus tiriamųjų, ilgas tiriamųjų įtraukimo laikotarpis, kuris dažnai viršija tiriamo gydymo trukmę [14]. Taip pat stinga diagnostinių biomarkerių, sunku vertinti gydymo efektyvumą, ligos prognozę [14, 37]. Manoma, kad ateityje bus kuriami gydymo metodai, veikiantys kelias patogenetines grandis [37]. Jei drįstume tikėtis, kad tikslas iki 2025 m. sukurti veiksmingą vaistą AL gydyti bus įgyvendintas, šis preparatas jau turėtų būti naudojamas II fazės klinikiniuose tyrimuose [14]. Deja, pastarųjų dešimtmečių AL gydymo tyrimai aiškių teigiamų rezultatų kol kas nedavė [30].

Literatūra

- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, Strooper B, Frisoni GB, Salloway S. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016; 388: 505–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
- World Health Organization. Dementia Fact Sheet No.362. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en> [Accessed on 10 February 2018].
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2016; 12(4): 459–509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- James BD, Leurgans SE, Hebert LE, Scherr PA, Yaffe K, Bennett DA. Contribution of Alzheimer's disease to mortality in the United States. *Neurology* 2014; 82(12): 1045–50. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000240>
- Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2003; 28(3–4): 515–22. <https://doi.org/10.1023/A:1022869222652>
- Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system: A relationship to aging? *Archives of*

- Neurology* 1974; 30: 113–21. <https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001>
- Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
- Coyle J, Price D, DeLong M. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219: 1184–90. <https://doi.org/10.1126/science.6338589>
- Tacrine as a treatment for Alzheimer's dementia. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 349–52.
- Schneider LS, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, et al. Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. *J Intern Med* 2014; 275(3): 251–83. <https://doi.org/10.1111/joim.12191>
- Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement* 2009; 5: 388–97. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.07.038>
- Siemers E. Drug development in AD: point of view from the industry. *J Prev Alz Dis* 2015; 2: 216–8.
- Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR Jr, Jones RW, et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's Research & Therapy* 2016; 8: 39. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0207-9>
- Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimers Dement (NY)* 2017; 3(3): 367–84. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.05.002>
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Sugino H, Watanabe A, Amada N, Yamamoto M, Ohgi Y, Kostic D, et al. Global trends in Alzheimer disease clinical development: increasing the probability of success. *Clin Ther* 2015; 37: 1632–42. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.07.006>
- Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol* 2015; 14: 926–44. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00153-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00153-2)
- Alzheimer's Association. G8 Countries Collectively Agree To Goals Including Mirroring The U.S. National Alzheimer's Plan To Find A Cure And Treat Dementia By 2025. https://www.alz.org/documents_custom/g8_summit_121113.pdf [Accessed on 9 February 2018].
- Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 885–90. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4)
- Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 6: 487–98. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90052-2)

22. Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(7): 6338–405. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006338>
23. Panza F, Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Disease-modifying approach to the treatment of Alzheimer's disease: From alpha-secretase activators to gamma-secretase inhibitors and modulators. *Drugs Aging* 2009; 26: 537–55. <https://doi.org/10.2165/11315770-000000000-00000>
24. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016; 8(6): 595–608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
25. Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999; 286(5440): 735–41. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.735>
26. Menting KW, Claassen JA. Beta-secretase inhibitor; a promising novel therapeutic drug in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014; 6: 165. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00165>
27. Evin G. Future therapeutics in Alzheimer's disease: development status of BACE inhibitors. *BioDrugs* 2016; 30: 173–94. <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0168-3>
28. Hawkes N. Merck ends trial of potential Alzheimer's drug verubecestat. *BMJ* 2017; 356: 845–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.j845>
29. ALZFORUM. 2017 – A Year in Research. <https://www.alzforum.org/news/research-news/2017-year-research> [Accessed on 7 February 2018].
30. Hung SY, Fu WM. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of Biomedical Science* 2017; 24: 47. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0355-7>
31. J. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: strategies for combating amyloid protein. *Neurologia* 2018; 33: 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2015.03.019>
32. Panza F, Seripa D, Lozupone M, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Barulli MR. The potential of solanezumab and gantenerumab to prevent Alzheimer's disease in people with inherited mutations that cause its early onset. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(1): 25–35. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1389885>
33. Sevigny J, Chiao P, Williams L, Miao X, O'Gorman J. Randomized, double-blind Phase 1B study of BIIB037, an anti-amyloid beta monoclonal antibody, in patients with prodromal or mild Alzheimer's disease. *Neurogener Dis* 2015; 15(1): 311.
34. Mo JJ, Li JY, Yang Z, Liu Z, Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid- immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4(12): 931–42. <https://doi.org/10.1002/acn3.469>
35. Landen JW, Andreasen N, Cronenberger CL, Schwartz L, Börjesson-Hanson PF, Östlund H, et al. Ponezumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease: Randomized phase II PET-PIB study. *Alzheimers Dement (NY)* 2017; 3(3): 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.05.003>
36. Serrano-Pozo A, William CM, Ferrer I, Uro-Coste E, Delisle MB, Maurage CA, et al. Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology. *Brain* 2010; 133: 1312–27. <https://doi.org/10.1093/brain/awq056>
37. Li C, Götz J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(12): 863–83. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.155>
38. Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. *Brain Res Bull* 2016; 126: 238–92. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.018>
39. Götz J, Ittner A, Ittner LM. Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol* 2012; 165(5): 1246–59. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01713.x>
40. Du X, Wang X, Geng M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Translational Neurodegeneration* 2018; 7: 2. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0107-y>
41. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al. Tau-centric targets and drugs in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2016; Article ID 3245935.
42. Ittner LM, Götz J. Amyloid- and tau – a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 65–72. <https://doi.org/10.1038/nrn2967>
43. Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, McCarthy J, Stern A, Christensen J, et al. Tau and Abeta imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2016; 8(338): 338ra66. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2362>
44. Gauthier S, Feldman H, Schneider L, Wilcock G, Frisoni G, Hardlund J, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2873–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31275-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31275-2)
45. Rosenmann H, Grigoriadis N, Karussis D, Boimel M, Touloumi O, Ovidia H, et al. Tauopathy-like abnormalities and neurologic deficits in mice immunized with neuronal tau protein. *Arch Neurol* 2006; 63: 1459–67. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.10.1459>
46. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Neurol* 2016; 16: 123–34. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30331-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30331-3)
47. Boutajangout A, Ingadottir J, Davies P, Sigurdsson EM. Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. *J Neurochem* 2011; 118: 658–67. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07337.x>
48. Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hull M, Rinne JO, Huppertz HJ, et al. A phase II trial of tideglusib in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 75–88.
49. Gozes I. Microtubules (tau) as an emerging therapeutic target: NAP (davunetide). *Curr Pharm Des* 2011; 17: 3413–7. <https://doi.org/10.2174/138161211798072553>
50. Zumkehr J, Rodriguez-Ortiz CJ, Cheng D, Kieu Z, Wai T, Hawkins C, et al. Ceftriaxone ameliorates tau pathology and cognitive decline via restoration of glial glutamate transporter in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2260–71. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.005>
51. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)

52. Baldermann JC, Hardenacke K, Hu X, Köster P, Horn A, Freund HJ, et al. Neuroanatomical characteristics associated with response to deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert for Alzheimer's disease. *Neuromodulation* 2017; 21(2): 184-90. <https://doi.org/10.1111/ner.12626>
53. Shaw G. Stimulating the brain. *Neurology Now* 2017; 13: 42-5. <https://doi.org/10.1097/01.NNN.0000526574.46535.14>
54. Mann A, Gondard E, Tampellini D, Milsted J, Marillac D, Hamani C, et al. Chronic deep brain stimulation in an Alzheimer's disease mouse model enhances memory and reduces pathological hallmarks. *Brain Stim* 2018; 11(2): 435-44. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.012>
55. Taylor M, Sullivan D, Swerdlow R, Vidoni E, Morris J, Mahnken J, et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2017; 106(60): 1463-70. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.162263>
56. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(12): 965-75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30332-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30332-0)
57. Muñoz F, Ivanauskas T, Lima R. Nutritional strategies in the management of Alzheimer disease: systematic review with network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(10): 897.e13-897.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.06.015>

G. Pakulaitė, V. Regelskytė, E. Audronytė, J. Kuzmickienė, G. Kaubrys

IN SEARCH OF ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENT METHODS: TRENDS OF CLINICAL TRIALS

Summary

There is a strong necessity to develop new treatments for Alzheimer's disease (AD) as its frequency is rapidly growing with the ageing population. There were 25 pharmacological agents involved in phase I trials, 52 in phase II, and 28 agents in phase III clinical trials in 2017. More than two thirds (70%) of these agents are developed as disease-modifying therapies. Their mechanisms of action are targeted mainly to amyloid and tau related pathology. Almost one third (27%) of the agents comprise the group of symptomatic treatment. There is a number of factors that determine the current failure of the research. The factors include incomplete understanding of AD pathophysiology, limited agent access to the central nervous system, and lack of diagnostic and predictive biomarkers. Although AD treatment studies have given no clear positive results in recent decades, research is actively continued due to the growing economic and social burden of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease, disease-modifying treatment, amyloid, tau protein, clinical trials.

Gauta:
2018 02 14

Priimta spaudai:
2018 02 26