

SAVREMENA DIJAGNOZA ALCHAJMEROVE BOLESTI - ZNAČAJ RAZLIČITIH BIOMARKERA

CONTEMPORARY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE - IMPORTANCE OF DIFFERENT BIOMARKERS

Elka Stefanova^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

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

Korespondencija sa autorom:

👤 Prof. dr Elka Stefanova

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

✉ elka.stefanova@med.bg.ac.rs

Sažetak

U pripremi za odobrenje novih terapija u Alchajmerovoj bolesti (AB) ključni korak predstavlja izbor, validacija i primena skrining testova za otkrivanje bolesti i praćenje lečenja. Biomarkeri za AB su značajno unapredili ovu oblast, omogućavajući ranu dijagnozu, određivanje patologije i merenje odgovora na lečenje. Klasična patofiziološka obeležja AB - beta amiloid A β (A), tau (T) i neurodegeneracija (N) mogu se određivati iz cerebro-spinalne tečnosti (CSF), ali se njihovo prisustvo može utvrditi i različitim tehnikama snimanja, poput pozitronske emisije tomografije (PET), sa amiloidnim obeleživačem ili sa tau-ligandom kao zlatnim standardima amiloidne i tau patologije. Trenutno ne postoje široko prihvaćeni testovi za neuroinflamaciju, astrocitnu ili mikrogljalnu aktivaciju u AB koji se rade iz krvi. Metode koje se primenjuju su invazivne i/ili veoma skupe, pa se ulažu veliki napor da se pronađu manje invazivne i pristupačnije procedure za određivanje osnovnih i specifičnih biomarkera. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti, dijagnostički algoritmi zasnovani na upotrebi biomarkera iz krvi mogli bi poboljšati tačnost kliničke dijagnostike AB demencije, što bi pozitivno uticalo na buduće lečenje i zbrinjavanje osoba sa kognitivnim problemima. Da bi se procenilo šta je optimalna kombinacija plazminih biomarkera i drugih pristupačnih procedura, kao što su na primer MRI i kognitivni testovi za dalji razvoj prediktivnih algoritama, potrebna su dodatna istraživanja. Ovo

je posebno važno kod nedementnih pacijenata s kognitivnim tegobama.

Ključne reči: Alchajmerova bolest, biomarkeri, klinička dijagnoza

Uvod

Alchajmerova bolest (AB) je sporo progresivno neurodegenerativno oboljenje za koje nažalost trenutno ne postoji efikasan tretman koji bi mogao promeniti tok bolesti. Procenjuje se da oko 50 miliona ljudi u svetu ima demenciju; većina njih ima AB. Povrh toga, trenutno nepoznat broj pojedinaca ima presimptomatsku patologiju, što predstavlja dodatnu populaciju pojedinaca koji mogu imati koristi od lečenja novim terapijama koje modifikuju tok bolesti. Kritična komponenta pripreme za odobrenje novih tretmana je izbor, validacija i primena skrining testova za otkrivanje bolesti i praćenje lečenja.

Smatra se da inicijalno, decenijama pre kliničkog početka, dolazi do akumulacije beta amiloida (A β) dužeg lanca od 42 aminokiseline u ekstracelularnim neuritičkim plakovima u mozgu¹. Studije sa biomarkerima sugerišu da akumulaciju A β prati i sinaptička disfunkcija. Dalje, dolazi do povećane fosforilacije i produkcije tau (fosfo tau - F tau i totalni tau - T tau), aksonskog proteina koji je visoko ekspimiran u kortikalnim neuronima, vezuje se za mikrotubule i dovodi do produkcije intraneuronskih neurofibrilarnih klubadi². Ovakav disfunkcionalni tau protein dovodi do neurodegeneracije i na kraju do kliničkog ispoljavanja AB, sa kognitivnim i bihevioralnim simptomima koji se pogoršavaju kako bolest napreduje³. Ovakav scenario, tzv. amiloidna hipoteza (kaskada), je u velikoj meri potvrđena kod familijarnih oblika bolesti koje su uzrokovane monogenetskim mutacijama u genima koji kodiraju proteine vezane za beta amiloidni metabolizam⁴.

U sporadičnoj AB, koja je češći oblik bolesti, izgleda da dolazi do složenije interakcije između A β agregata, vaskularnih promena, mikrogljalne i astrocitne aktivacije, drugih kopatologija (npr. intraćelijski α -sinuklein i TDP-43 inkluzije). Ne može se zanemariti ni uticaj genetskog polimorfizma u genu za apolipoprotein E [APOE] - podvarijanta APOE 4 koji je samo faktor podložnosti za razvoj AB. Nije poznato

šta tačno pokreće proces inicijacije pogrešnog savijanja (konformisanja) A β . Nejasno je da li je u pitanju povećana proizvodnja A β , i/ili klirens nije dovoljno efikasan. Mnoštvo eksperimentalnih i opservacionih podataka sugerise da akumulacija A β nije nevini posmatrač i da je toksična za sinapse i neurone⁵.

Biomarker je fiziološki, biohemijski ili anatomski merni parametar koji može biti objektivn kao indikator normalnih bioloških i patoloških procesa ili pokazatelj odgovora na terapijsku intervenciju. Razvoj biomarkera za neurodegenerativne bolesti kao što je AB, započeo je korišćenjem cerebrospinalne tečnosti (CSF) kao matrice. Nasuprot perifernoj krvi, CSF ima prednost, jer je u neposrednoj blizini moždanog parenhima, sadrži moždane proteine koji se luče ili oslobađaju iz neurona i drugih tipova ćelija mozga, a nalaze se u vanćelijskom prostoru koji komunicira slobodno s likvorom, koji je dostupan za uzorkovanje lumbalnom punkcijom.

Biomarkeri koji tačno odražavaju patologiju AB su važni za dijagnozu u kliničkoj praksi. Njihov značaj biće još veći kada budu bile dostupne terapije koje modifikuju bolest. Klasična patofiziološka obeležja AB - beta amiloid A β (A), tau (T) i pokazatelji neurodegeneracije (N) mogu se određivati iz CSF. Nedavna metaanaliza pokazala je dosledne nalaze iz 231 publikacije, uključujući 15.699 pacijenata sa AB demencijom i 13.018 kontrola s prosečnim promenama: a) 0,56 puta sniženje (95% CI 0,55-0,58) za Ab 42; b) 2,54 puta povećanje (95% CI 2,44-2,64) za t-Tau; i c) 1,88 puta povećanje (95% CI 1,79-1,97) za p-Tau^{2,5}. Prisustvo biomarkera može se prikazati i različitim tehnikama snimanja, poput pozitronske emisije tomografije (PET), bilo sa amiloidnim obeleživačem ili sa tau-ligandom kao zlatnim standardima amiloidne i tau patologije u ispitivanjima u kliničkoj praksi. Međutim, obe metode su ili invazivne i/ili veoma skupe u isto vreme, pa su učinjeni veliki napori da se osnovni i specifični biomarkeri određuju iz krvi, što je manje invazivna i pristupačnija procedura.

Biomarkeri za AB su značajno unapredili ovu oblast na više načina, omogućivši ranu dijagnozu, određivanje patologije i merenje odgovora na lečenje. Međutim, identifikacija najboljih biomarkera, bilo samih ili u kombinaciji, zahteva da se modaliteti biomarkera ispituju uglavnom u okviru istih pojedinaca i poželjno u longitudinalnim kohortnim studijama. Nedavno su objavljeni rezultati velikog direktnog poređenja biomarkera za A β i tau patologiju, neuroinflamaciju, sinaptičku disfunkciju i neurodegeneraciju u švedskoj kohorti BioFINDER². Kao što je predviđeno prethodno objavljenim hipotetičkim modelima i hipotezom amiloidne kaskade, najranije promene u studiji BioFINDER pronađene su u A β 42, a zatim slede fosforilisani tau (F-tau) i totalni tau (T-tau), kao markeri A β odgovora^{3,4}. Tačke promene pozitivnosti amiloida bile su slične, bez obzira na to da li je korišćena CSF ili plazma, ali u oba slučaja abnormalnosti amiloida u CSF i krvi prethodile su u amiloidnom PET⁵.

Neurodegeneracija, indeksirana zapreminom hipokampusu i neurofilamentima lakih lanaca (NfL) u CSF i sinaptička disfunkcija, sa neurograninom u CSF, pojavljuju se nakon pozitivnog amiloidnog PET. U toku je provera markera inflamacije hitinazi 3 sličnog proteina (YKL-40), glikoproteina eksprimiranog u astrocitima i mikroglijama i rastvorljivog oblika TREM 2 (sTREM 2). YKL-40 se povećava nakon produkcije A β , F-tau i razvoja neurodegeneracije. Najverovatnije da i glijalni fibrilarni kiseli protein (GFAP) prati sličan obrazac, iako nam još uvek nedostaju longitudinalni podaci za ovaj marker⁶. Posebno treba napomenuti da F-tau u CSF i plazmi ima slične dinamičke opsege², što ukazuje da F-tau u plazmi može biti vodeći biomarker AB iz krvi. Čini se da sTREM 2 dostiže vrhunac u ranim stadijumima bolesti i opada kasnije u stadijumu AB demencije⁷.

Biomarkeri za A β patologiju

Ekstracelularno taloženje A β u plakove, koje nastaje cepanjem amiloidnog prekursora proteina (APP) od strane BACE 1 i γ -sekretaze, je ključna patološka karakteristika AB i predstavlja glavni patogeni događaj u bolesti⁸. U CSF karakteristično je smanjen A β za približno 50% od normalnih nivoa koncentracije A β (A β 42) 42 aminokiselinskog dugog lanca sklonog agregaciji⁹. A β 42 je izlučeni proizvod razgradnje APP koji se normalno mobilise iz moždane intersticijalne tečnosti u cerebrospinalni likvor i krv⁹. U AB, agregira se u moždanom parenhimu, što dovodi do smanjenja nivoa u CSF. Dijagnostička tačnost za A β patologiju može se povećati korišćenjem količnika koncentracije A β 42 (sklone agregaciji) i rastvorljivog A β 40 oblika (A β 42/A β 40); oba su proizvodi istog puta obrade APP, ali za razliku od A β 42, A β 40 ostaje rastvorljiv u AB. Odnos A β 42/A β 40 u CSF, koji objašnjava međusobne razlike je 100% u skladu sa nalazom na amiloidnoj PET¹⁰.

Amiloidna PET metoda, u proteklih 15 godina prošla je niz provera: a) potvrđena je u odnosu na neuropatologiju; b) prošla je opsežnu standardizaciju u pogledu kvantifikacije A β patologije; c) u definisanju graničnih tačaka za abnormalnost; d) ima odgovarajuće kriterijume za upotrebu¹¹. Amiloidni PET je biomarker koji se najčešće koristi u aktuelnim kliničkim ispitivanjima; verovatno će biti prvi izbor za kliničku upotrebu, posebno u SAD i Evropi, kada se odobri antiamiloidna terapija. Međutim, i pored svih navedenih prednosti, ne sme se zaboraviti da dostupnost PET skenera i objekata sa ciklotronom nije svuda ista, te da postoje velike razlike u dostupnosti između zemalja. Što se tiče imidžinga, tri amiloidna PET obeleživača markera odobrena su i od Američke administracije za hranu i lekove (FDA) i od Evropske agencije za lekove (EMA) za snimanje *in vivo* amiloidnih plakova kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjem koji se klinički procenjuju na AB: [18F] florbetapir (Amivid); [18F] flutemetamol (Vizamil) i [18F] florbetaben (Neuracek) [11C]. PET se široko koristi u istraživanjima, ali s obzirom na kratko vreme poluraspada ugljenika-11 (otprilike 20 minuta), za proizvodnju je potreban ciklotron na licu mesta⁵. U upotrebi

su referentne metode i materijali za standardizaciju A β 42 testova u CST, kao i testovi kliničke hemije visoke preciznosti koji se izvode na potpuno automatizovanim instrumentima, što omogućava primenu ovih biomarkera u kliničkoj laboratorijskoj praksi, sa jedinstvenim referentnim granicama širom sveta¹². U mnogim evropskim zemljama, biomarkeri iz likvora se već koriste u kliničkoj laboratorijskoj praksi u skladu sa propisima specifičnim za određenu zemlju.

S obzirom na to da se uzorkovanje CST može smatrati invazivnim, a amiloidni PET je skup, ima ograničenu dostupnost, a izloženost zračenju nije zanemarljiva, biomarker iz krvi za cerebralnu A β patologiju bi bio važan korak ka preciznom određivanju u kliničkim ispitivanjima pacijenata sa kognitivnim problemima. Za razliku od ranijih izveštaja, nedavna otkrića sugerišu da odnos A β 42 i A β 40 u plazmi (A β 42/A β 40), meren imuno-precipitacionom masenom spektrofotometrijom ili ultra-osetljivim enzimskim imuno-sorbentnim testovima odražava cerebralnu A β patologiju sa relativno visokom preciznošću¹³. Odnos A β 42/A β 40 kod pacijenata sa AB smanjen je za samo 14-20% u plazmi, u poređenju sa 50% u CST, sa većim preklapanjem A β -pozitivnih i negativnih pojedinaca. Korelacija sa CST je slaba, što bi se moglo objasniti proizvodnjom A β peptida u trombocitima i drugim necerebralnim tkivima¹⁴.

Biomarkeri za tau patologiju

Agregacija hiperfosforilisanih oblika aksonskog proteina tau u neuronskoj somi, kod neurofibrilarne klubadi, ključna je patološka karakteristika AB, iako se tau inkluzije u neuronima ili glijalnim ćelijama nalaze i kod drugih neurodegenerativnih bolesti^{1, 2}. Koncentracije T-tau i F-tau u CST odražavaju patofiziologiju povezanu sa AB kroz neurodegenerativne demencije. Povećani nivoi tau proteina u CST najverovatnije su posledica povećane fosforilacije i sekrecije tau proteina iz neurona, kao neuronski odgovor na izlaganje A β ^{15, 16}. T-tau i F-tau u CST se stoga mogu smatrati prediktivnim markerima neurodegeneracije tipa AB i formiranja klubadi, ali ne i direktnim markerima drugih ne-Alchajmerovih bolesti sa tau patologijom. Potpuno automatizovani testovi dostupni su za kliničku upotrebu^{13, 17}.

Ultrasenzitivni testovi na T-tau u plazmi mogu otkriti neuronska oštećenja u akutnim moždanim poremećajima, kao što su moždani udar i traumatska povreda mozga^{18, 19}. Relativno su manje precizni u AB, a korelacija sa T-tau u CST je slaba. Nasuprot ovakvog nalaza, nedavno je pokazano da je test na F-tau 181 u plazmi, koji je u korelaciji sa amiloidnim i tau PET, dobar prediktor AB patologije mozga^{2, 20}. Zanimljivo je da F-tau 181 u plazmi prethodi nalazu pozitivnog amiloidnog PET, može biti koristan i za otkrivanje ranog poremećaja tau-metabolizma povezanog sa A β patologijom, kao i za određivanje stadijuma bolesti iako bez anatomske preciznosti²¹. Nedavne velike studije validacije pokazuju veoma slične rezultate i potvrđuju da je F-tau u plazmi robustan krvni biomarker za patologiju AB, koji bi trebalo da bude relativno

iako standardizovan i implementiran u svakodnevnoj kliničkoj laboratorijskoj praksi²².

Osnovni nedostatak biomarkera iz krvi i likvora je nemogućnost da se pomoću njih odrede promene specifične za region mozga, što ograničava određivanje stadijuma težine bolesti (npr. Brakovih stadijuma)²³ i ograničava njihovu upotrebu kao markera progresije. Iako zaostaje za amiloidnim PET, nedavni razvoj PET liganada za vizuelizaciju, mapiranje i kvantifikaciju Tau patologije pružio je nove informacije o vremenskoj i prostornoj akumulaciji tau u mozgu²⁴.

U pogledu pristupačnosti i standardizovane upotrebe, tau snimanje je još uvek u povelju u poređenju sa amiloidnim PET, ali bi moglo da postane dragoceno kliničko sredstvo za procenu efikasnosti amiloidne, tau ili kombinovane terapije. Rezultati dobijeni do sada putem PET snimanja, potvrđuju Brakov model²³ različitih faza progresije tau patologije u mozgu u prostoru i vremenu AB²⁵, a tau PET metoda se već pokazala korisna u kliničkim ispitivanjima za otkrivanje farmakodinamičkih efekata lekova koji modifikuju tok bolesti koji su usmereni protiv A β (za praćenje nizvodnih tau promena) i tau patologije.

Biomarkeri za neurodegeneraciju

Volumetrijska magnetna rezonanca (vMR) i tau u CST obično se koriste kao biomarkeri za neurodegeneraciju u AB²⁶. Tipične mere zasnovane na vizuelizaciji (MR) uključuju: atrofije celog mozga, atrofije sive mase, regionalne atrofije (npr. medijalna temporalna područja, hipokampus i hipokampalna podpolja)²⁷, kao i površinske atrofije na osnovu debljine korteksa mozga. Napredne sekvence MR snimanja i naknadne softverske obrade nalaza, takođe su olakšale karakterizaciju kortikalnih mikrostrukturnih promena, koje predstavljaju osetljivu meru neurodegeneracije i prethode očiglednom gubitku ćelija²⁸. Klinički, volumetrijsko snimanje se već koristi za praćenje progresije neurodegeneracije i dostupno je kao deo komercijalnih paketa za skeniranje.

T-tau u CST je predložen kao snažan biomarker neurodegeneracije. S obzirom na to da odražava povećano lučenje tau iz neurona zahvaćenih A β patologijom, pre nego gubitak neuronskih ćelija, T-tau u CST može biti prediktivan, ali ne i direktan biomarker neurodegeneracije²¹. Neurofilamenti lakih lanaca (NfL) se često koriste kao opšti biomarker neuroaksonalne degeneracije i povreda, bez obzira na uzrok²⁹. Ovaj biomarker se može određivati iz CST i iz plazme (ili seruma), ali je osetljivim testovima pokazano da se nalazi iz CST i krvi - poklapaju³⁰. Najviši nivoi NfL primećeni su kod frontotemporalnih i vaskularnih demencija, kao i kod demencija u sklopu HIV infekcije³¹. Nalazi u porodičnoj AB su takođe vrlo jasni: nosioci mutacije pokazuju iznenadnu promenu nivoa NfL u krvi oko deceniju pre očekivanog kliničkog početka, što verovatno označava početak neurodegeneracije. Što je veći porast - to je klinička progresija bolesti brža. Kod sporadične AB, postoji jasna povezanost između A β i

tau pozitivnosti, sa neurodegeneracijom u razvoju i sa povećanom koncentracijom NfL u plazmi. Najverovatnije zbog mnoštva neurodegenerativnih promena koje mogu dovesti do povećanja NfL kod ljudi starijih od 70 godina, ova preklapanja su veća u sporadičnoj nego u porodičnoj formi AB³².

Biomarkeri za sinaptičku disfunkciju

Sinaptička disfunkcija je rani događaj u AB. Smatra se da sinaptički gubitak najbolje korelira sa kognitivnim oštećenjem. Fluorodeoksiglukozna (FDG) PET se dugo koristi u kliničkoj praksi za diferencijalnu dijagnozu u AB. Pacijenti sa AB demencijom pokazuju karakteristični obrazac hipometabolizma u prekuneusu, zadnjem delu cinguluma, parijetalnom korteksu, lateralnom temporalnom korteksu, frontalnom korteksu i medijalnom temporalnom režnju³³.

Hipometabolizam verovatno odražava kombinaciju sinaptičke disfunkcije, gubitka neuronskih ćelija i metaboličke disfunkcije, pored toga što može biti pod uticajem transporta astrogljalnog glutamata³⁴. Uprkos složenosti signala, FDG PET ostaje atraktivan biomarker, s obzirom na njegovu široku kliničku primenu u diferencijalnoj dijagnozi AB, verovatnu osetljivost na sinaptičku disfunkciju i sposobnost otkrivanja abnormalnosti u pretkliničkom asimptomatskom stadijumu AB.

U biofluidima, biomarker koji najviše obećava kada je reč o sinaptičkoj disfunkciji u AB je dendritski protein neurogranin (Ng). Koncentracija Ng u CST je povećana u AB i korelira sa koncentracijama T-tau i F-tau, kao i sa kognitivnim pogoršanjem tokom vremena. Koncentracija Ng u CST je normalna ili blago smanjena kod neurodegenerativnih demencija bez AB³⁴. Ovakav nalaz sugeriše da to nije opšti biomarker za sinaptički gubitak, već da odražava Alchajmerovu specifičnu patologiju i verovatno A β promenu u njegovom metabolizmu i sekreciji (slično tau). Čini se da je koncentracija Ng u CST u boljoj korelaciji sa kognitivnim funkcionisanjem u poređenju sa drugim biomarkerima³⁵. Ng se može meriti u plazmi, ali bez korelacije sa nivoima CST, verovatno zbog ekstracerebralne proizvodnje proteina.

Biomarkeri za glijalnu aktivaciju i neuroinflamaciju

Nalazi većine istraživanja sprovedenih na obolelima od AB ukazuju da su neuroinflamacija, kao i aktivacija mikrogljalnih ćelija i astrocita ključne karakteristike neurodegenerativnih demencija. Tokom poslednje decenije, raspravljalo se o tome da li su neuroinflamacija i astrogljoza važni pokretači neurodegeneracije ili nizvodni efekti akumulacije A β i tau. Utvrđeno je da varijeteti u genu za pokretački receptor ekspimiran na mijeloidnim ćelijama 2 (tzv. TREM 2), koji je visoko ekspimiran u mikrogliji, povećavaju rizik od kasnog početka AB dva do četiri puta, slično nalazu koji je registrovan kod pacijenata sa jednom kopijom APOE ϵ 4³⁶. Ovo

sugeriše da urođeni imuni sistem može biti aktivan igrač u procesu AB, potencijalno kao posrednik A β toksičnosti.

U vezi sa zapaljenskom/astrogljalnom aktivacijom kod neurodegenerativnih demencija, ispitivani su brojni markeri, među kojima su se najperspektivnijim^{36,37} pokazali hitinazi 3 sličan protein (YKL-40), glikoprotein ekspimiran u astrocitima i mikroglijama i rastvorljivi oblik TREM 2 (sTREM 2). Nekoliko studija preseka, kao i longitudinalnih praćenja poslednjih godina, pokazalo je da su nivoi YKL-40 u CST i sTREM 2 umereno povećani kod pacijenata sa AB, te da koreliraju sa tau nivoima u CST kod A β -pozitivnih pojedinaca. Podaci iz studije praćenja biomarkera u dominantno naslednoj Alchajmerovoj bolesti (DIAN) sa porodičnim nosiocima AB mutacija, sugerišu da se koncentracija sTREM 2 u CST povećava pre početka kliničkog ispoljavanja bolesti i neposredno nakon što su A β 42 i T-tau u CST postali pozitivni.

Trenutno ne postoje široko prihvaćeni testovi iz krvi za neuroinflamaciju, astrocitnu i mikrogljalnu aktivaciju. Nedavni podaci o glijalnom fibrilarnom kiselom proteinu u plazmi (GFAP - protein srednjih filamenata koji se selektivno ekspimiru u astrocitima u centralnom nervnom sistemu), pokazuju povećane koncentracije kod pacijenata sa AB u poređenju sa kognitivno normalnim kontrolama⁶.

Klinička interpretacija nalaza biomarkera

Kao što je gore navedeno, patološki nalazi povezani sa AB, pojavljuju se mnogo godina pre kliničkog početka bolesti. Dok pozitivni A β i tau biomarkeri sugerišu da pacijent već ima patologiju plaka i klubadi, pred kliničarima stoji izazov da utvrde da li patološki nalazi objašnjavaju simptome pacijenata ili ne. Starost je još jedan razlog koji se uzima u obzir, posebno kod „najstarijih starih“. Među starijim odraslim osobama koje su kognitivno neoštećene, poznavanje amiloidnog statusa može samo delimično uticati na doživotni rizik od demencije. Na primer, žena od 60 do 65 godina, sa kognitivnim oštećenjima koja je pozitivna na amiloid, ima doživotni rizik od razvoja AB demencije oko 30%, dok je za amiloid pozitivnu ženu, starosti 85 godina životni rizik manji i iznosi oko 14%³⁸. Slično, čini se da veza između patoloških lezija u mozgu i kliničkog statusa slabi u poodmaklim godinama.

Postmortem procena skoro 300 starijih ispitanika bez neuroloških oštećenja, pokazala je da je taloženje A β prisutno kod približno polovine ispitanika, dok se određeni stepen tau patologije mogao evidentirati u mozgovima skoro svih ispitanika^{39,40}. Slično tome, volumetrijske promene MRI tipične za AB obično se primećuju kod kognitivno zdravih subjekata starijih od 80 godina^{40,41}.

Biomarkeri za AB u eri novih terapija koje modifikuju bolest

Rezultati nedavnih kliničkih ispitivanja sugeriraju da uklanjanje cerebralnih A β plakova terapijom zasnovanom na antitelima može, eventualno, da uspori stvaranje neurofibrilarnih klubadi i da uspori kognitivni pad u AB⁴². Iako je još nepoznato da li će ova terapija biti odobrena od regulatornih

agencija u SAD ili u Evropi (EMA), istraživanja AB su ponovo oživela. Imperativ je da se zdravstveni sistemi širom sveta pripreme za terapije koje modifikuju prirodni tok bolesti. Biomarkeri za AB će biti od suštinskog značaja za ovaj proces, kao i poboljšana interpretacija rezultata biomarkera, uzimajući u obzir potencijalna upozorenja o kojima se diskutovalo u ovom radu.

Zaključak

Relativno je lako zamisliti testiranje na A β i tau patologiju koristeći odnos A β ₄₂/A β ₄₀ u plazmi i F-tau u plazmi kao alate za skrining. Razlika u odnosu A β ₄₂/A β ₄₀ u plazmi A β -pozitivnih i negativnih pojedinaca prilično je skromna (smanjenje od 14-20% prati povećanje koncentracije F-tau u plazmi oko 3 puta). To ukazuje na veoma visoku dijagnostičku tačnost ovih alata za dijagnostiku AB (85-95%), što sugerira da bi se plazma F-tau mogla koristiti kao skrining test u krvi i u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Pozitivni pacijenti bi se zatim mogli uputiti u specijalizovane klinike za praćenje, kako bi bili detaljnije pregledani, podvrgnuti amiloidnom PET imidžingu (gde je to dostupno) i započeti lečenje anti beta amiloidnim antitelima. F-tau u plazmi (koji predstavlja neuronsku reakciju na A β) i nivoi NfL (koji predstavlja neurodegeneraciju) mogu se pratiti tokom terapije (npr. pri svakoj infuziji antitela ili svakog trećeg meseca), praćeno amiloidnim PET skeniranjem na godinu dana. Ponovljeni MRI će u početku biti potrebni za praćenje mogućih nuspojava povezanih sa amiloidom (ARIA), ali će u budućnosti povećanje koncentracije NfL u plazmi verovatno zameniti MRI za otkrivanje klinički relevantne ARIA. Pacijent bi tada bio lečen dok amiloidni PET ne bude negativan ili dok se koncentracija F-tau u plazmi ne normalizuje. Nakon tretmana, pacijent se može pratiti godišnjim merenjem F-tau u plazmi, kako bi se procenila potreba za dodatnom terapijom. Kako se razvijaju dodatne terapije, na primer, modulatori mikroglije ili tretmani koji poboljšavaju sinaptičku funkciju, očekuje se da će biomarkeri povezani sa ovim procesima olakšati praćenje efikasnosti terapije. Imajući u vidu potencijalne prepreke koje mogu ometati pristup terapiji AB i potrebu da se prošire mogućnosti lečenja izvan specijalizovanih centara, biomarkeri iz krvi i CST pružaju atraktivnu opciju za skrining i rano otkrivanje AB i praćenje efikasnosti lečenja. Ovaj pristup bi mogao biti scenario koji se može testirati u vezi sa načinom na koji bi predstojeća klinička ispitivanja mogla da se osmisle, a i kako bi tretmani koji su potvrđeni kao uspešni u lečenju AB mogli da se primenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi, uz podršku biomarkera.

Abstract

In preparation for the approval of new therapies for Alzheimer's disease (AD), a key step is the selection, validation and application of screening tests for disease detection and treatment monitoring. Biomarkers for AD have significantly advanced the field in several ways and hold promise for early diagnosis, determination of pathology, and measurement of response to treatment. The classic pathophysiological features of AD (beta-amyloid A β (A), tau (T) and neurodegeneration (N)) can be determined in the cerebrospinal fluid (CSF), but their presence can also be demonstrated by different imaging techniques such as Positron Emission Tomography (PET), either with an amyloid marker or with tau-ligand as the gold standards of amyloid and tau pathology, in trials in clinical practice. Currently, there are no widely

accepted blood tests for neuroinflammation, astrocytic, microglial activation in AB. However, both methods are either invasive and/or very expensive at the same time, so great efforts have been made to determine basic and more specific biomarkers in blood as a less invasive and more accessible procedure. In the primary health care setting, diagnostic algorithms from blood could already be sufficient to improve the accuracy of the clinical diagnosis of AB dementia and to positively influence the future treatment and care of people with cognitive problems. Additional studies are needed to evaluate the optimal combination of plasma biomarkers with other accessible and cost-effective procedures, such as, for example, MRI and cognitive tests, which are necessary for further development of predictive algorithms, which will be especially important in non-demented patients with cognitive problems.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarkers, clinical diagnosis

Literatura

- DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2019 Aug 2;14(1):32.
- Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2019 Dec;11(12):e11170.
- Jack CR Jr, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2013 Dec 18;80(6):1347-58.
- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992 Apr 10;256(5054):184-5.
- Cohen AD, Landau SM, Snitz BE, Klunk WE, Blennow K, Zetterberg H. Fluid and PET biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci.* 2019 Jun;97:3-17.
- Bogoslovsky T, Wilson D, Chen Y, Hanlon D, Gill J, Jeromin A, et al. Increases of Plasma Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein, Tau, and Amyloid β up to 90 Days after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2017 Jan 1;34(1):66-73.
- Suárez-Calvet M, Kleinberger G, Araque Caballero MÁ, Brendel M, Rominger A, Alcolea D, Fortea J, et al. sTREM2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early-stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol Med.* 2016 May 2;8(5):466-76.
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016 Jun 1;8(6):595-608.
- Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016 Jun;15(7):673-84.
- Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Apr 22;11(1):34.
- Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al; Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Alzheimers Dement.* 2013 Jul;9(4):e106-9.
- Leitão MJ, Silva-Spínola A, Santana I, Olmedo V, Nadal A, Le Bastard N, et al. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Nov 23;11(1):91.
- Palmqvist S, Janelidze S, Stomrud E, Zetterberg H, Karl J, Zink K, et al. Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related β -Amyloid Status. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 1;76(9):1060-9.
- Schindler SE, Bollinger JG, Ovod V, Mawuenyega KG, Li Y, Gordon BA, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology.* 2019 Oct 22;93(17):e1647-e1659.
- Skillbäck T, Farahmand BY, Rosén C, Mattsson N, Nägga K, Kilander L, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain.* 2015 Sep;138(Pt 9):2716-31.
- Sato C, Barthélemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron.* 2018 May 16;98(4):861-4.
- Blennow K, Shaw LM, Stomrud E, Mattsson N, Toledo JB, Buck K, et al. Predicting clinical decline and conversion to Alzheimer's disease or dementia using novel Elecsys A β (1-42), pTau and tTau CSF immunoassays. *Sci Rep.* 2019 Dec 13;9(1):19024.
- De Vos A, Bjerke M, Brouns R, De Roeck N, Jacobs D, Van den Abbeele L, et al. Neurogranin and tau in cerebrospinal fluid and plasma of patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2017 Aug 30;17(1):170.
- Zetterberg H. Review: Tau in biofluids - relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2017 Apr;43(3):194-9.
- Mielke MM, Hagen CE, Xu J, Chai X, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Plasma phospho-tau181 increases with Alzheimer's disease clinical severity and is associated with tau- and amyloid-positron emission tomography. *Alzheimers Dement.* 2018 Aug;14(8):989-97.
- Pereira JB, Westman E, Hansson O; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between cerebrospinal fluid and plasma neurodegeneration biomarkers with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2017 Oct;58:14-29.
- Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al; Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration (ARTFL) investigators. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med.* 2020 Mar;26(3):387-397.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
- Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, Smith R, Beach TG, Serrano GE, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nat Med.* 2020 Mar;26(3):379-86.
- Schöll M, Maass A, Mattsson N, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H, et al. Biomarkers for tau pathology. *Mol Cell Neurosci.* 2019 Jun;97:18-33.
- Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010 Feb;6(2):67-77.
- Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, Sperling RA, Killiany RJ, Albert MS, et al. Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology.* 2011 Apr 19;76(16):1395-402.
- Vogt NM, Hunt JF, Adluru N, Dean DC, Johnson SC, Athana S, et al. Cortical Microstructural Alterations in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Dementia. *Cereb Cortex.* 2020 May 14;30(5):2948-60.
- Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 Oct;14(10):577-89.
- Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019 Aug;90(8):870-81.
- Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, Tijms BM, Teunissen CE; and the NFL Group; Alvarez-Cermeño JC, Andreasson U, Axelsson M, Bäckström DC, Bartos A, Bjerke M, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 Sep 1;76(9):1035-48.

32. Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association Between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2019 Jul 1;76(7):791-9.
33. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry.* 2002 May;159(5):738-45.
34. Portelius E, Olsson B, Höglund K, Cullen NC, Kvarnström H, Andreasson U, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin concentration in neurodegeneration: relation to clinical phenotypes and neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2018 Sep;136(3):363-76.
35. Casaleto KB, Elahi FM, Bettcher BM, Neuhaus J, Bendlin BB, Asthana S, et al. Neurogranin, a synaptic protein, is associated with memory independent of Alzheimer biomarkers. *Neurology.* 2017 Oct 24;89(17):1782-8.
36. Gratuze M, Leyns CEG, Holtzman DM. New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2018 Dec 20;13(1):66.
37. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol.* 2018 Dec;136(6):821-53.
38. Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Aug;14(8):981-8.
39. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered Proteins in the Aging Brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016 Apr;75(4):316-25.
40. Mattsson N, Rosén E, Hansson O, Andreassen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology.* 2012 Feb 14;78(7):468-76.
41. Tang Y, Whitman GT, Lopez I, Baloh RW. Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people. *J Neuroimaging.* 2001 Oct;11(4):393-400.
42. Haeberlein SB, von Hehn C, Tian Y, Chalkias S, Muralidharan KK, Chen T, et al. Topline results from phase 3 aducanumab studies Clinical Trials on Alzheimer's Disease. 2019.

Konflikt interesa: Nema

Primljeno: 24. 01. 2023.

Prihvaćeno: 17. 02. 2023.

Onlajn: 01. 03. 2023.