

Súčasnosť a budúcnosť terapie Alzheimerovej choroby

Šutovský Stanislav

Alzheimerova choroba

- nielen ochorenie starnúcej populácie ?

- Ak by človek žil 100 a viac rokov, u každého by sa pravdepodobne vyvinula „alzheimerovská“ patológia
- Prečo ale u niektorých ochorenie začína už v 7., 6., alebo v piatej dekáde života?

Otázky súčasnosti

- Aká je etiológia ochorenia?
- Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)
- Ako hodnotiť demenciu vo veku nad 80 a 85 rokov?
- Ako posudzovať vaskulárnu zložku pri Alzheimerovej chorobe?

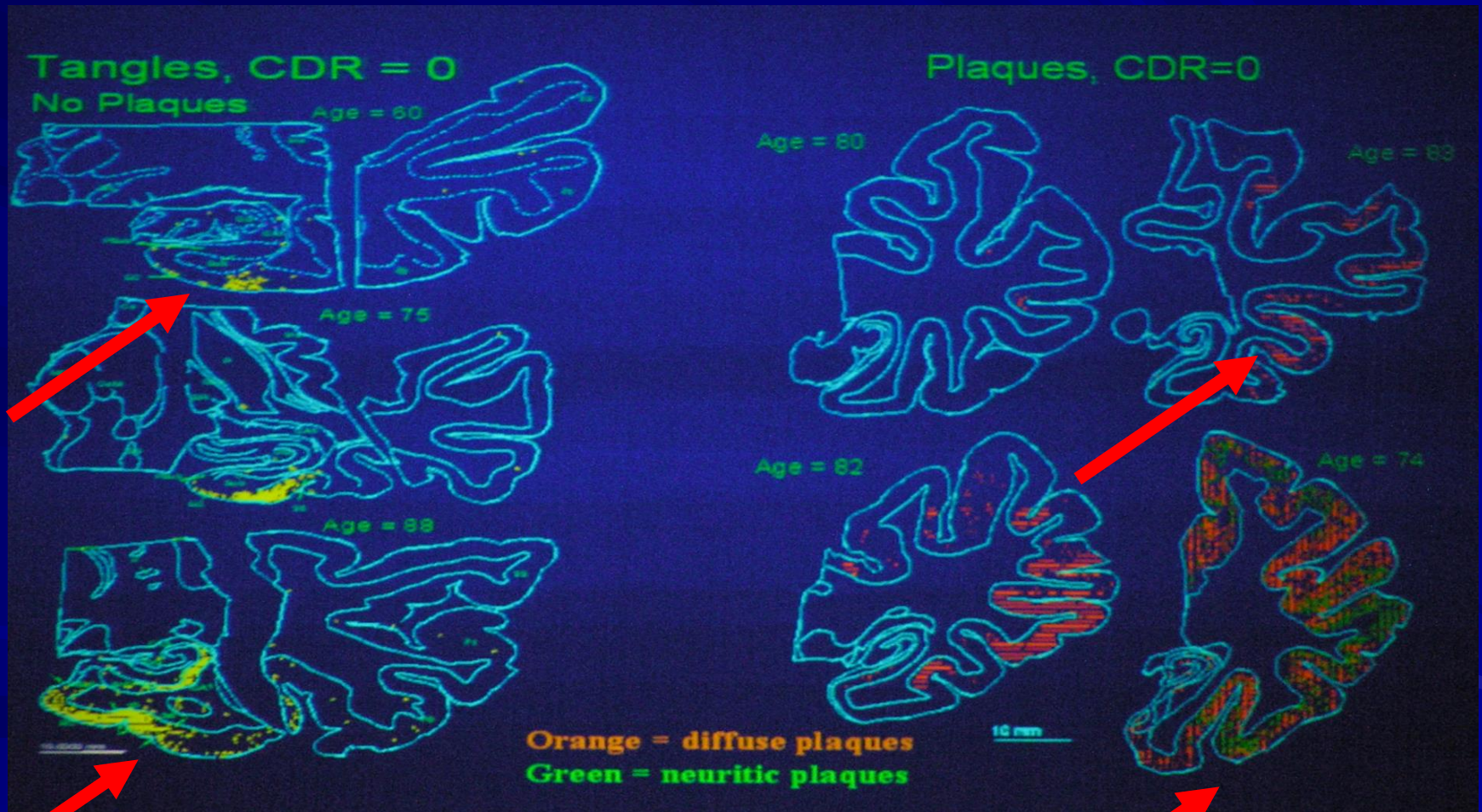
Otázky súčasnosti

- Aká je etiológia ochorenia?
- Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)
- Ako hodnotiť demenciu vo veku nad 80 a 85 rokov?
- Ako posudzovať vaskulárnu zložku pri Alzheimerovej chorobe?

Kedy ochorenie začína na molekulárnej a celulárnej úrovni ? (o koľko predchádza prvé klinické príznaky?)

- Prvé patologické zmeny na molekulárnej a celulárnej úrovni sa pravdepodobne vyvíjajú rádovo roky až desaťročia pred nástupom prvých klinických príznakov, (Doody et.al. 2003)
- Histopatológia pacientov ktorý zomreli v štádiu Mierneho kognitívneho deficitu vykazovala obraz Alzheimerovej choroby v skorších štádiách, (Morris et al. 2001)

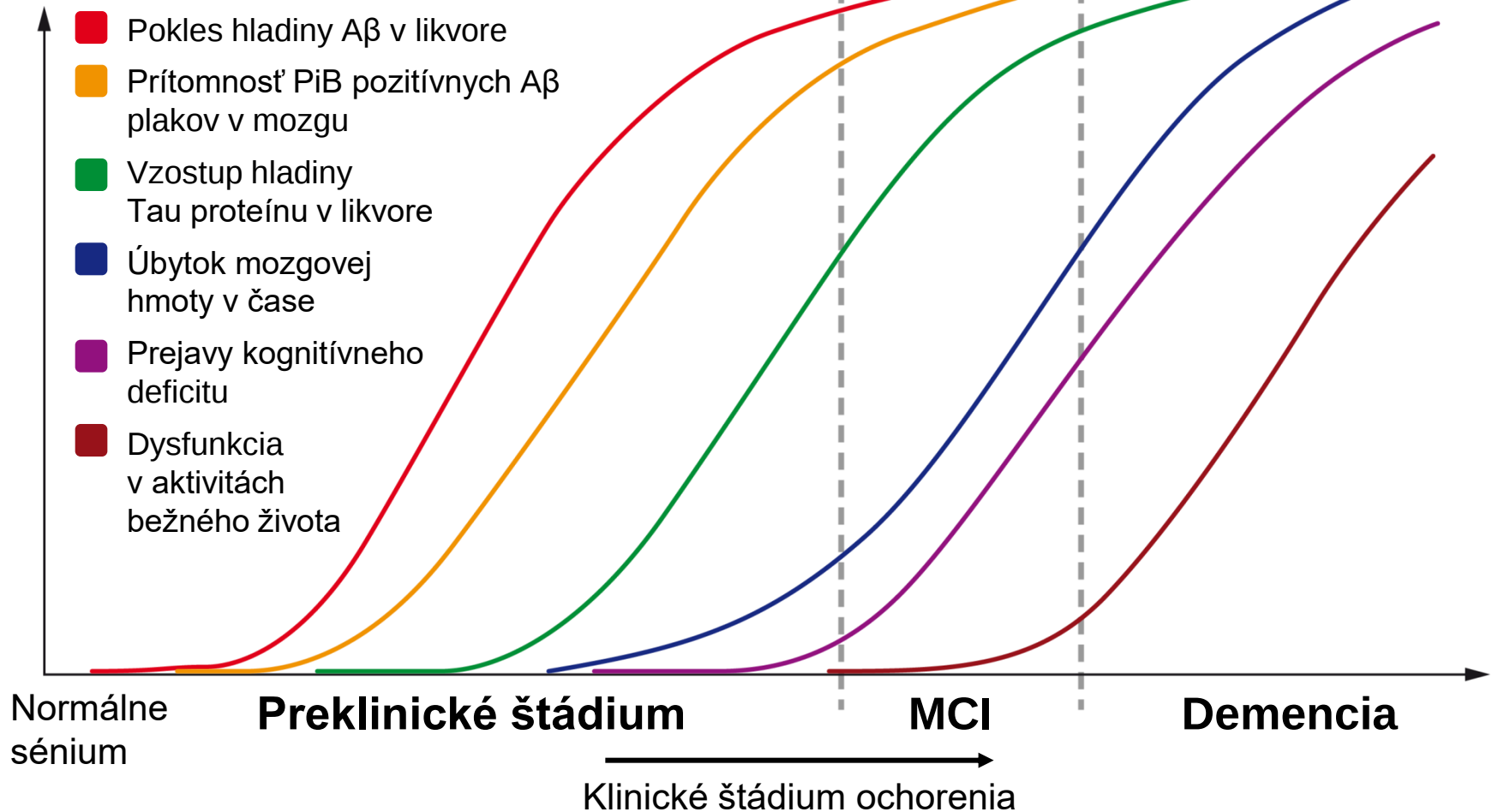
Tau proteínová a Beta amyloidná patológia v mozgu u pacientov s MCI



Price and Morris, Ann Neurol 1999; 45:358-368

Časový sled udalostí

Abnormálne
sénium



Kedy začať s liečbou ??

- 1998 – Mierna demencia
- 2002 – Mierny kognitívny deficit
- 2008 – Predklinické štádiá AD
- 2014 – Prevenciou v rizikovej populácii

Proces vývoja nových liečiv

Proces vývoja nových liečiv je relatívne pomalý, priemerný čas od identifikácie novej molekuly po jej uvedenie na trh predstavuje **10-15 rokov**



- Fáza 1 Zdraví dobrovoľníci – stanovenie farmakokinetiky - koncentrácia a distribúcia v jednotlivých kompartmentoch, vylučovanie,
- Fáza 2 Menší súbor pacientov – účinnosť, bezpečnosť, doladenie najvhodnejšej dávky
- Fáza 3 Potvrdenie účinku na veľkom súbore pacientov
- Fáza 4 Postmarketnigové štúdie

Terapia súčasnosti

- Registrovaná a kategorizovaná terapia indikovaná na liečbu AD na základe EBM
- Terapia podávaná v rámci randomizovaných klinických skúšok
- Fytoterapia, potravinové doplnky a životný štýl

Registrovaná a kategorizovaná terapia
indikovaná na liečbu AD na základe
EBM

Symptomatická liečba

Terapeutická súčasnosť

■ Inhibítory cholínesteráz

- Donepezil, Rivastigmin, Galantamin

■ NMDA modulátory

- Memantin

■ Nootropiká

- Ginko Biloba, Piracetam

Terapia podávaná v rámci
randomizovaných klinických
skúšok

Klinické štúdie na I. neurologickej klinike v Bratislave v rokoch 2003 - 2017

- Rivastigmín náplast' (2003 – 2005)
- 5HT6 agonista (2005, GSK)
- Rosiglitazon (2007, GSK)
- M7 aktivátor (2010, Abbott)
- Bapinezumab (2011-2012, Pfizer)
- Dimebon (2010, Pfizer)
- Masitinib (2012 – 2015 AB Science)
- ADAMANT (2016, Axon Neuroscience)

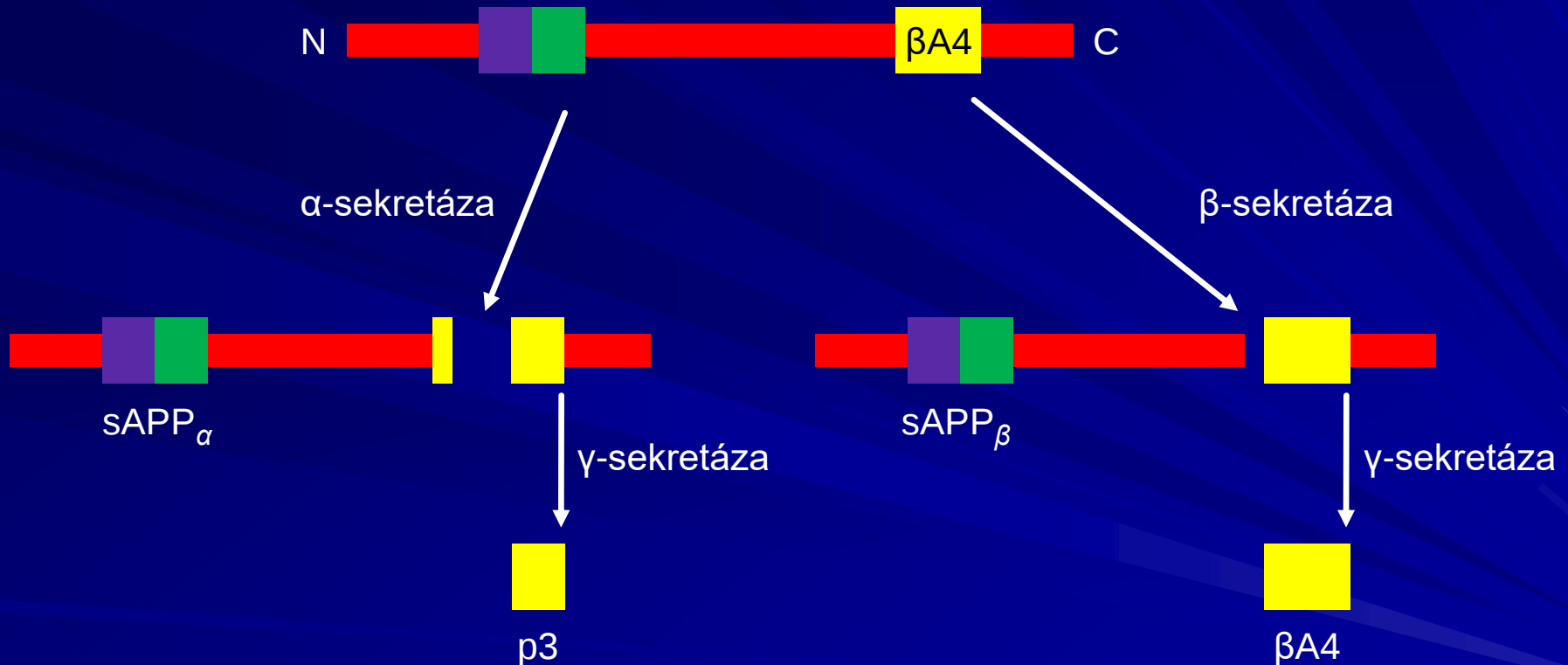
Liečba ovplyvňujúca priebeh ochorenia

- Terapia zameraná na inhibíciu produkcie **beta amyloidu** a na rozpúšťanie beta amyloidných plakov
- Terapia zameraná na inhibíciu agregácie **Tau proteínu** a na rozpúšťanie tau proteínových klbiek

β amyloid

Terapia zameraná na inhibíciu
produkcie beta amyloidu a na
rozpúšťanie beta amyloidných plakov

Metabolizmus amyloidového prekurzorového proteínu (APP) a tvorba β -amyloidu



Neamyloidogénna dráha

Amyloidogénna dráha

Terapia zameraná na inhibíciu produkcie beta amyloidu a na rozpúšťanie beta amyloidných plakov

- Aktívna imunizácia
- Pasívna imunizácia: Bapinezumab, Solanezumab, Ganterumab, Aducanumab
- Malé molekuly – inhibítory β -sekretázy (BACE)

Aktívna imunizácia

- Klinické skúšky s vakcínou AN-1792 boli pozastavené pre výskyt subakútnej meningoencefalitídy
- Predpokladá sa že sa jednalo o T-bunkami mediovanú autoimúnnu odpoveď na vakcináciu
- Aktuálne je v klinických skúškach niekoľko vakcín
- Orálna A β vakcína sa skúša na zvieracích modeloch

Pasívna imunizácia proti β amyloidu

- Bapineuzumab
- Humanizovaná monoklonálna protilátka proti N-koncu β amyloidu
- V roku 2008 bola ukončená fáza 2B, ktorá **nenaplnila** primárny endpoint **u ApoE4 nositeľov**
- V roku 2014 bola ukončená randomizovaná multicentrická placebom kontrolovaná dvojito zaslepená štúdia po dobu 18 mesiacov **u 1121 ApoE4 nositeľov a u 1331 ApoE4 nenositeľov**
- **Bapinezumab nezlepšil klinický „outcome“**

(Salloway et al. N Engl J Med. 2014; 370(4):322-33.)

The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease

Jeff Sevigny^{1*}, Ping Chiao^{1*}, Thierry Bussière^{1*}, Paul H. Weinreb^{1*}, Leslie Williams¹, Marcel Maier², Robert Dunstan¹, Stephen Salloway³, Tianle Chen¹, Yan Ling¹, John O'Gorman¹, Fang Qian¹, Mahin Arastu¹, Mingwei Li¹, Sowmya Chollate¹, Melanie S. Brennan¹, Omar Quintero-Monzon¹, Robert H. Scannevin¹, H. Moore Arnold¹, Thomas Engber¹, Kenneth Rhodes¹, James Ferrero¹, Yaming Hang¹, Alvydas Mikulskis¹, Jan Grimm², Christoph Hock^{2,4}, Roger M. Nitsch^{2,4§} & Alfred Sandrock^{1§}

Alzheimer's disease (AD) is characterized by deposition of amyloid- β (A β) plaques and neurofibrillary tangles in the brain, accompanied by synaptic dysfunction and neurodegeneration. Antibody-based immunotherapy against A β to trigger its clearance or mitigate its neurotoxicity has so far been unsuccessful. Here we report the generation of aducanumab, a human monoclonal antibody that selectively targets aggregated A β . In a transgenic mouse model of AD, aducanumab is shown to enter the brain, bind parenchymal A β , and reduce soluble and insoluble A β in a dose-dependent manner. In patients with prodromal or mild AD, one year of monthly intravenous infusions of aducanumab reduces brain A β in a dose- and time-dependent manner. This is accompanied by a slowing of clinical decline measured by Clinical Dementia Rating—Sum of Boxes and Mini Mental State Examination scores. The main safety and tolerability findings are amyloid-related imaging abnormalities. These results justify further development of aducanumab for the treatment of AD. Should the slowing of clinical decline be confirmed in ongoing phase 3 clinical trials, it would provide compelling support for the amyloid hypothesis.

Aducanumab

- Vyvinutý firmou Biogen, aktuálne prebieha fáza 3
- Vo fáze 1b Aducanumab spôsobil redukciu beta-amyloidných plakov, ktorá bola dávkovo závislá
- U viac ako tretiny pacientov sa vyskytol fenomén ARIA (amyloid related imaging abnormalities), vazogénny edém, mikrohemorágie

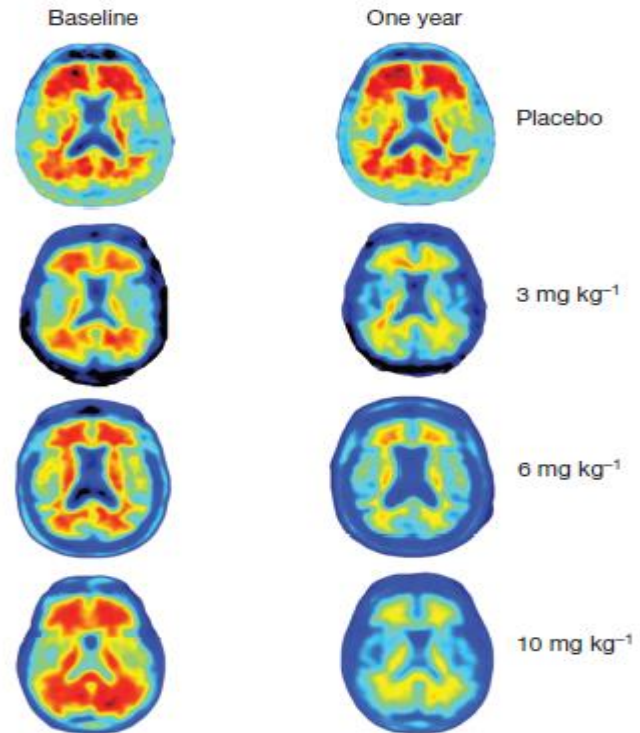


Figure 1 | Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET images at baseline and week 54. Individuals were chosen based on visual impression and SUVR change relative to average one-year response for each treatment group ($n = 40, 32, 30$ and 32 , respectively). Axial slice shows anatomical regions in posterior brain putatively related to AD pathology. SUVR, standard uptake value ratio.

Nevýhody A β imunoterapie

■ Nedostatočná účinnosť

- Amyloidné plaky sú odstraňované ale CAA ostáva
- Nemá vplyv na Tau proteínovú patológiu (klbká a párové špirálové vlákna /PHF/)

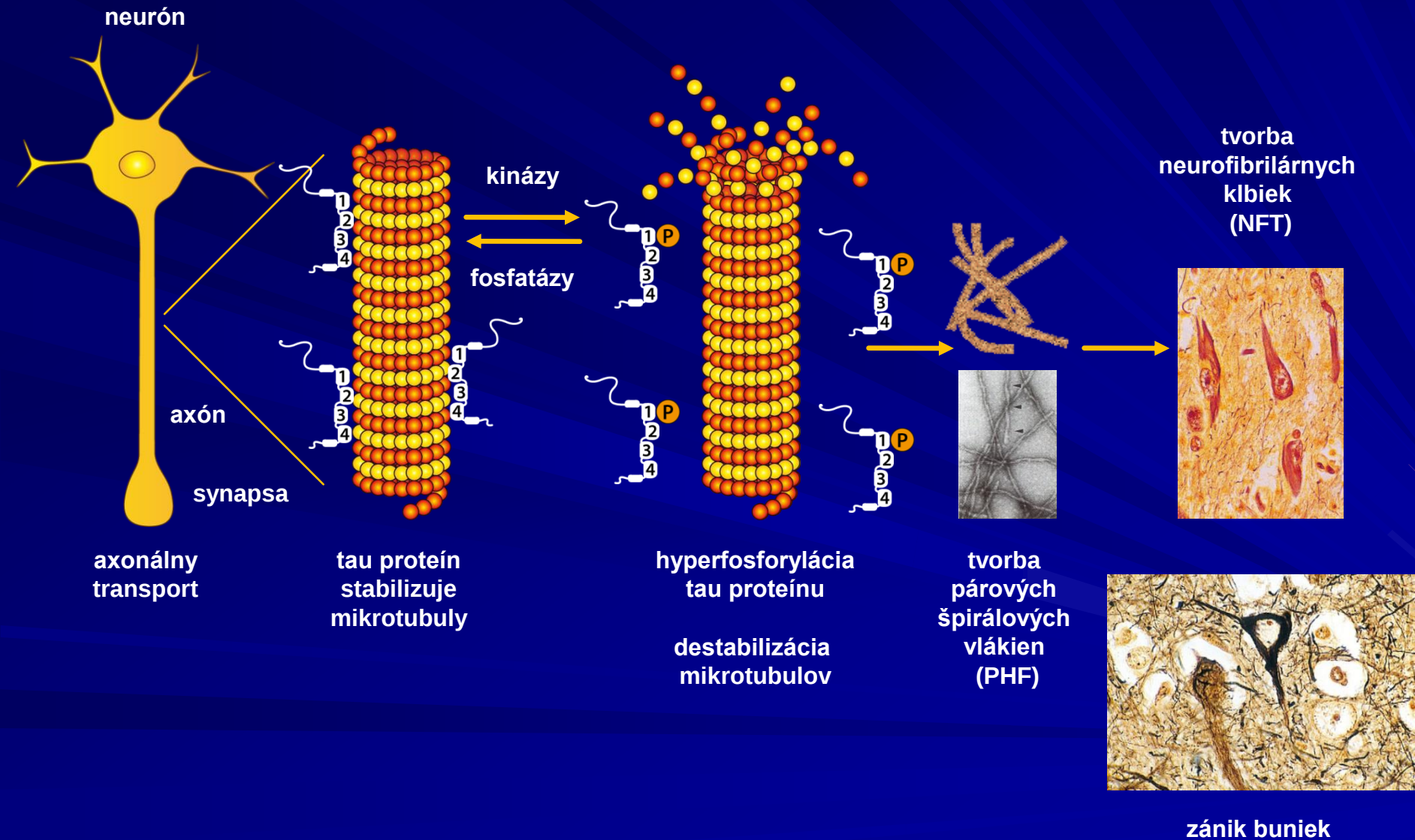
■ Nežiadúce účinky

- Prítomný je výrazný vasogénny edém (ARIA), hlavne u ApoE4 nositeľov

Tau proteín

Terapia zameraná na inhibíciu
agregácie Tau proteínu a na
rozpúšťanie tau proteínových klbiek

Tau proteínová kaskáda



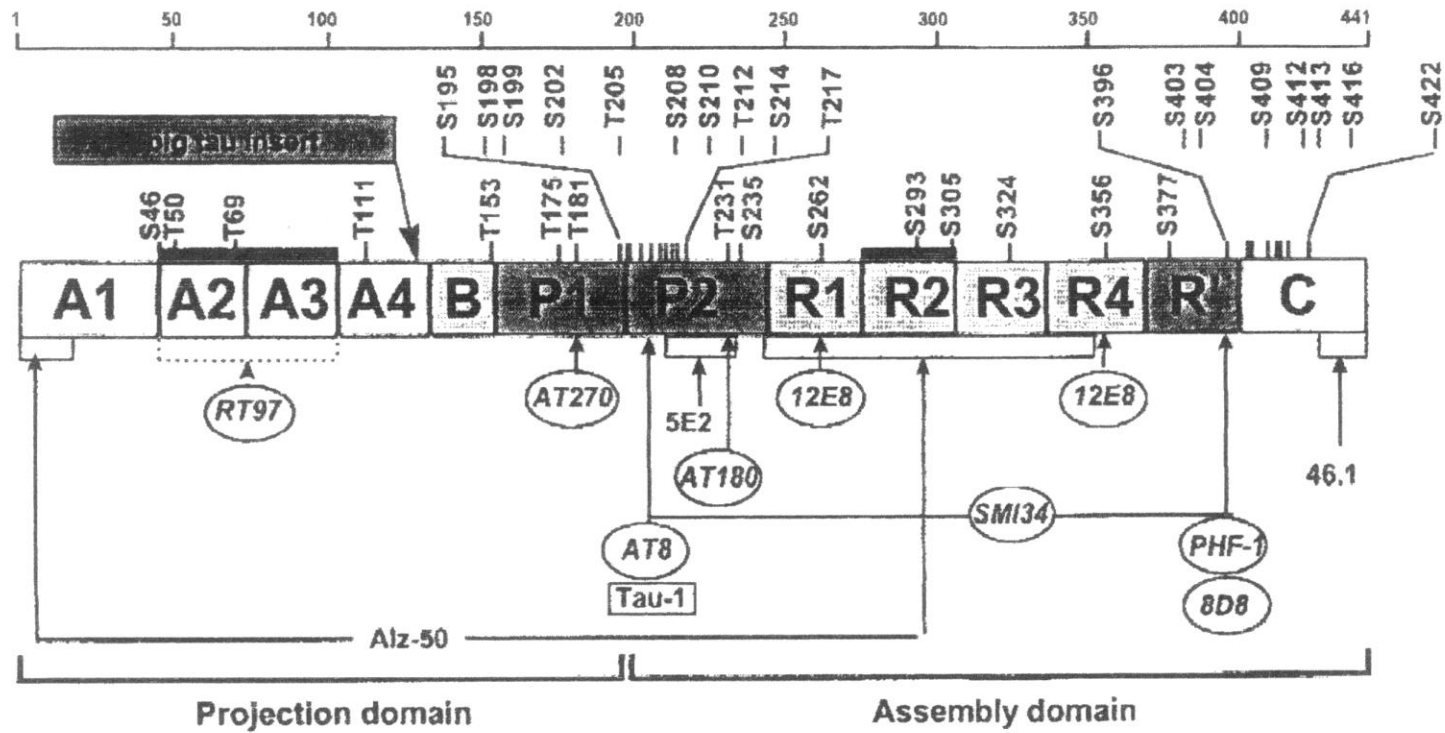
Inhibítory Tau proteínovej agregácie (TAI)

- Methylthioninium chlorid (Rember[®])
- Prvý raz predstavený C. Wischikom na ICAD 2008
- Rember[®] bol predstavený nielen ako TAI, ale aj ako liečivo schopné rozpúšťať PHF v mozgoch transgénnych myší
- Fáza 2B - Primárny endpoint nebol dosiahnutý

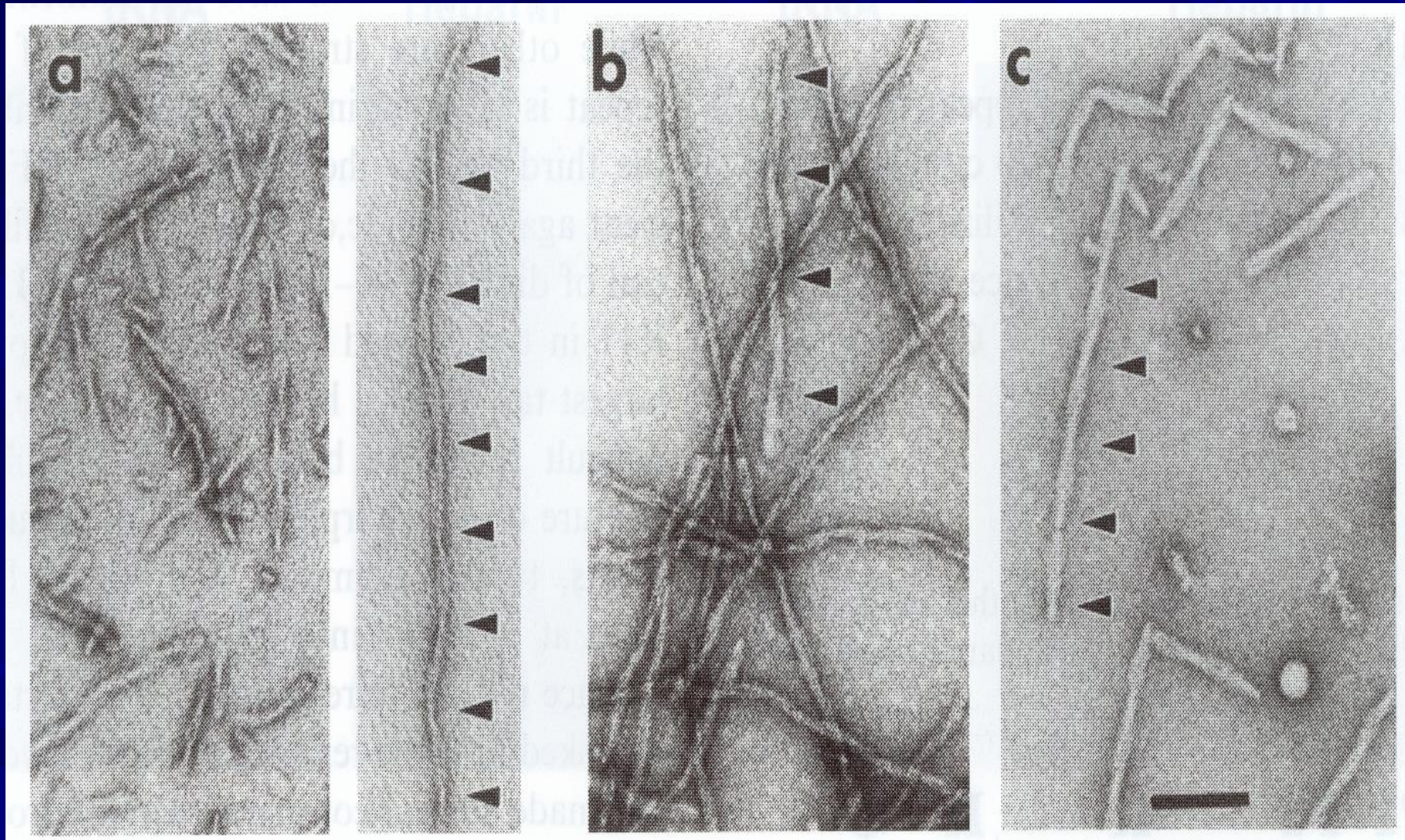
ADAMANT study

- Dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná randomizovaná štúdia zameraná na vakcináciu proti patologickým formám tau proteínu
- Zaradených je 185 pacientov
- Endpoint: spomalenie kognitívneho úpadku u liečených pacientov

Tau protein



Párové špirálové vlákno



Je terapeutická stratégia inhibujúca **Tau**
proteínovú alebo **beta-amyloidnú** kaskádu
správna?

Je vôbec možné spomaliť alebo zastaviť
patologický proces **keď už je raz**
rozbehnutý ?

Ako docieľiť aby patologický proces
nevznikol ?

Identifikáciou rizikovej populácie, jej sledovaním a
preventívnymi opatreniami

Kedy začať s liečbou ??

- 1998 – Mierna demencia
- 2002 – Mierny kognitívny deficit
- 2008 – Predklinické štádiá AD
- 2014 – Prevenciou v rizikovej populácii

Riziková populácia

Apolipoproteín E je najvýznamnejší doteraz známy rizikový faktor pre vývoj „sporadickej“ Alzheimerovej choroby

Nositelia Apo E4 izoformy v homozygotnom alebo heterozygotnom stave (ApoE4/3, ApoE 4/4)

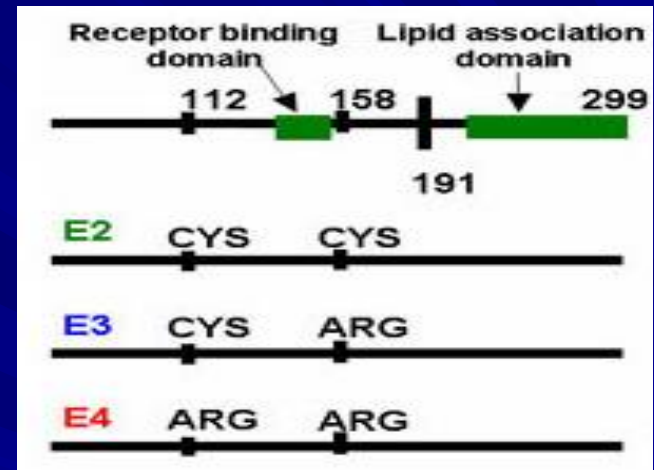
Apolipoproteín E

■ Prevalencia v populácii:

Izoforma 3 = 66%

Izoforma 4 = 20%

Izoforma 2 = 14%



■ Prevalencia u pacientov s Alzheimerovou chorobou:

Izoforma 4 = 65%

Izoforma 2+3 = 35%

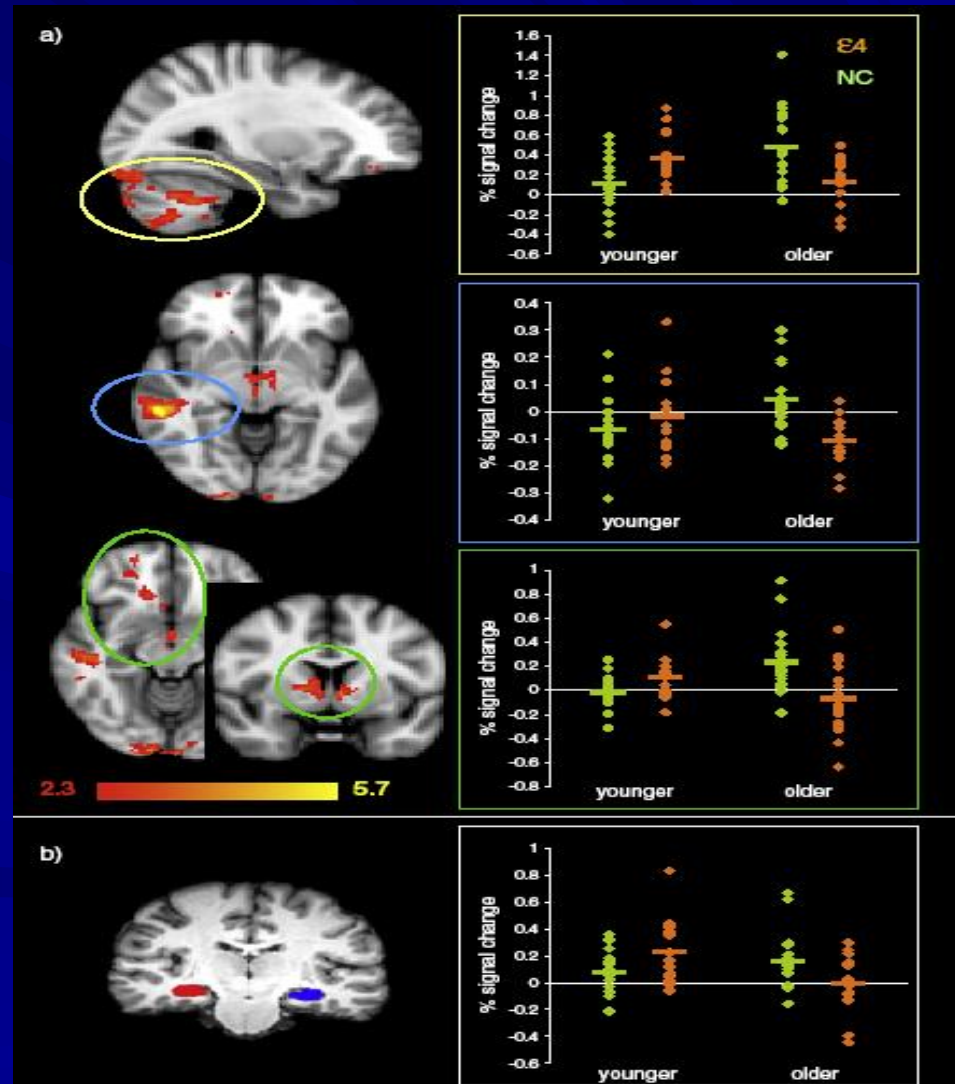
ApoE 4 nositelia

- Prevalencia AD vo veku 65 – 74 rokov je 4%
- 70 ročný každý 3. nositeľ má AD
- 75 ročný každý 2,5. nositeľ má AD
- 80 ročný každý 1,5. nositeľ má AD

ApoE 4 nositelia

Kognitívne konzekvencie

- 35 – 40 ročný nositelia ApoE4 alely majú odlišný vzorec aktivácie mozgu pri vybavovaní si pamäťových stôp

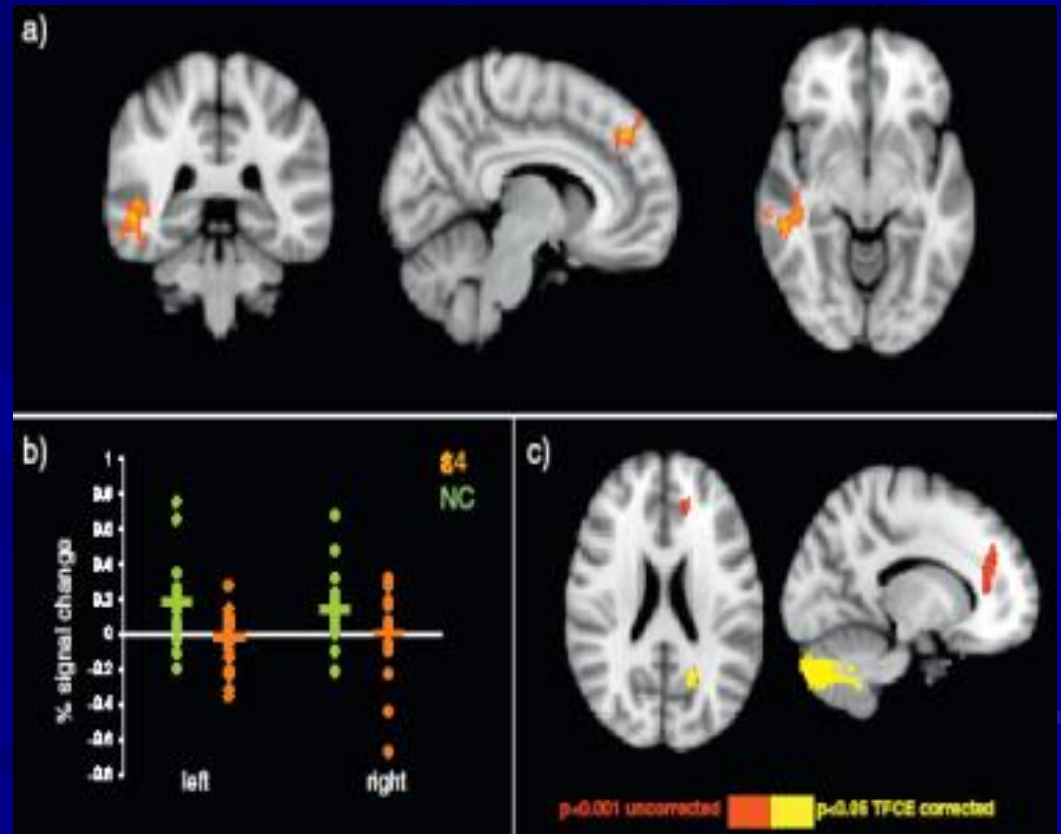


Filippini et al. 2010

ApoE 4 nositelia

Kognitívne konzekvencie

- Na vybavenie uvedených pamäťových stôp musia zapájať rozsiahlejšie oblasti ako ApoE4 nenositelia
- (hemisféry cerebella, gyrus temporalis medius vpravo a ľavý thalamus)
- 40 – 50 roční nositelia majú zhoršenú retenciu nových mien a nových tvárí



ApoE 4 nositelia

Biochemické konzekvencie

- Populácia 35 až 45 ročných nositeľov ApoE 4
- Signifikantne vyššia hladinu redukovaného glutatiónu a „up-regulované“ antioxidantné enzýmy vrátane glutatión syntázy
- Predpoklad vyššej vyťaženia glutatiónového systému ako jedného z hlavných antioxidantných systémov
- S podobnými nálezmi sa stretávame u starších jedincov a u pacientov s neurodegeneráciami

Apolipoproteín E 4

- Zhoršuje a **spomaluje degradáciu** opotrebovaných proteínov
- **Indukuje amyloidnú kaskádu** a zvyšuje produkciu Amyloidu beta a jeho ukladanie
- **Najvulnerabilnejšie regióny** sú hippokampálna formácia, entorhinálny kortex a temporálny isokortex

Gene silencing therapy

- Primery, resp oligonukleotidy naväzujúce sa na promótory génov, inhibujúce expresiu génu
- Transgénne myši s mutáciou SOD1 pri génovej terapii mali signifikantne pomalšiu progresiu ochorenia (Katzman et al. 2016)
- Aplikácia pre ApoE4 pozitívnych nositeľov

Riziková populácia

Epigenetické faktory

DNA vulnerabilita a starnutie

- Starnutím sa zvyšuje vulnerabilita DNA
- Najviac porúch génovej expresie sa vyskytuje v temporálnom laloku
- Pravdepodobne pre jeho hustú synaptickú sieť, vysokú aktivitu a tým vysoké nároky na kyslík a energiu

Apolipoproteín E 4 a epigenetické faktory
súvisiace so starnutím sú pravdepodobne
najvýznamnejší rizikový faktor vývoja
Alzheimerovej choroby

Tau proteínová a Beta amyloidná kaskáda
sú pravdepodobne dôsledkom
patologického procesu na začiatku ktorého
stojí porucha komunikácie medzi génmi a
proteínmi

Fytoterapia, potravinové doplňky a životný štýl

Preventívne opatrenia

- Dostatok spánku a odpočinku
- Kognitívny tréning a dostatočná psychická aktivita počas celého života
- Dostatočná fyzická aktivita počas celého života
- Mediteranský typ stravy s dostatočným množstvom vitamínov a ω -3 nenasýtených kyselín
- Kalorická reštrikcia

Opatrenia zamerné na postihnutie jednotlivých úrovní patologickej kaskády

- Mitochondriálna dysfunkcia
- Oxidatívny stres a ním navodené epigenetické zmeny
- Autofágia a proteínový obrat
- Insulin a IGF signalling
- Kalorická reštrikcia

Quercetín

- Bioflavonoid nachádzajúci sa v jablkách a v ananáse
- Najlepšie sa vstrebáva v prítomnosti bromelaínu a papaínu (jablkovo-ananášová šťava)
- Aktivuje sirtuíny – transkripčné faktory podporujúce reparáciu DNA a dávane do súvisu s dlhovekosťou
- Okrem toho zvyšuje hladinu T-reg a pôsobí protizápalovo

Resveratrol

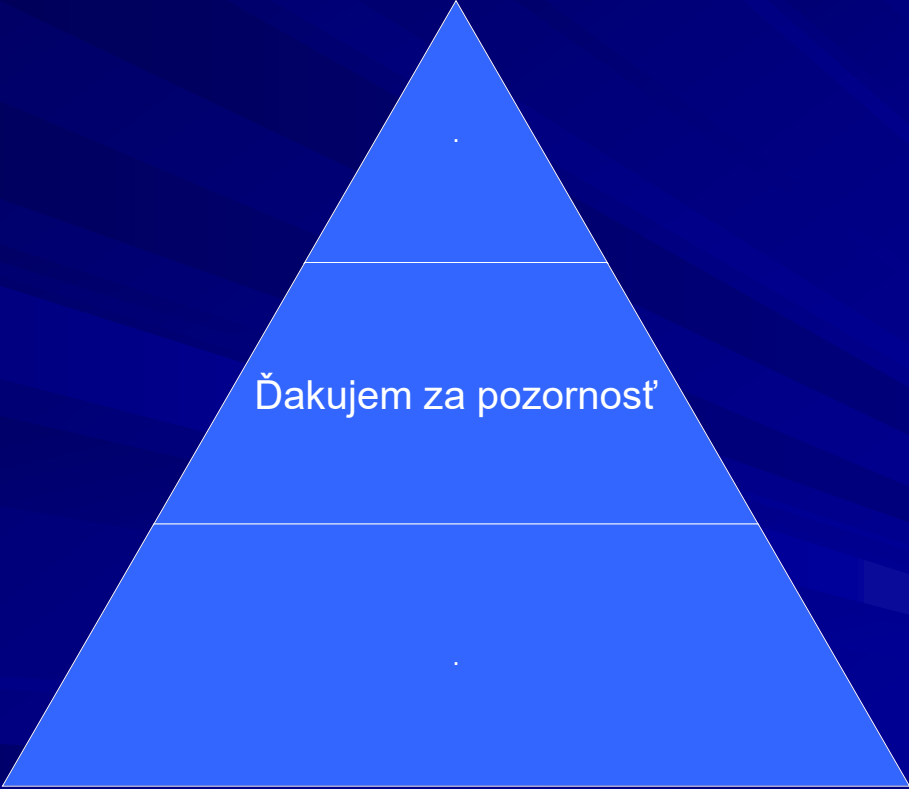
- Bioflavonoid obsiahnutý v hrozne a červenom víne
- Takisto aktivuje sirtuíny a C-KIT
- Podporuje správne fungovanie DNA a imunitného systému

Kurkumín

- Bioflavonoid (polyfenol) obsiahnutý v kurkume
- Má imunomodulačné účinky
- *Down-reguluje* prozápalové cytokíny hlavne IL-1,2,6,8, IFN- γ , TNF
- Aktivuje Treg, produkciu IL-10, vychytáva voľné radikály, inhibuje COX-2
- IL-10 je produkováný imunokompetentnými bunkami hlavne dendritickými bunkami, makrofágmi, žírnymi bunkami, lymfocytmi a neutrofilmi

Terapeutická prognóza neurodegeneratívnych ochorení

- Najbližšie roky – dobiehanie receptorovej terapie
- Ďalších 10 rokov (do roku 2025) – pravdepodobné schválenie viacerých terapií „ovplyvňujúcich priebeh ochorenia“
- Viac ako 10 rokov (od roku 2025) – snaha o identifikáciu rizikovej populácie v zrelom a strednom veku, hľadanie konkrétnych preventívnych liečiv (génová terapia zameraná na ApoE, stabilizácia mitochondrií - Koenzým Q10 ?, ovplyvnenie promótorov génov a transkripčných faktorov...)



Ďakujem za pozornosť