

Nove terapije u liječenju Alzheimerove bolesti

Novel Therapeutic Agents in Treatment of Alzheimer's Disease

Romana Perković^{1, 2*}, Lovro Hrvoić³, Ema Gudelj³, Stjepan Jurić^{1, 2}, Svetlana Tomić^{1, 2}

¹ Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek, Osijek, Hrvatska

² Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

³ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Sažetak. Razvoj medicine produžio je ljudski životni vijek, ali povećanjem udjela starog stanovništva raste i incidencija neurodegenerativnih bolesti kao što je Alzheimerova bolest. Donedavno je jedina opcija za liječenje Alzheimerove bolesti bila simptomatska terapija u obliku inhibitora kolinesteraze (rivastigmin, donepezil, galantamin) ili antagonista NMDA receptora (memantin). Pokušaji pronalaska potencijalne terapije koja ne ublažava samo kliničku sliku, već može i usporiti ili potpuno zaustaviti progresiju neurološkog i kognitivnog propadanja, usmjereni su na dvije osnovne morfološke karakteristike bolesti – amiloidne plakove i hiperfosforilirane tau neurofibrilarne snopiće, zbog čega se naziva antiamiloidnom i antitau terapijom. Taj se terapijski pristup temelji na inhibiciji sinteze beta-amiloida ili proteina tau, sprječavanju njihova taloženja u agregate ili uklanjanju nastalih patoloških oblika primjenom specifičnih protutijela. Jedan takav lijek, aducunumab (originalno ime Aduhelm), nedavno je odobrio FDA za liječenje blage Alzheimerove bolesti.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest; beta-amiloid; imunoterapija; protein tau

Abstract. The developments in the field of medicine have led to an increase in human lifespan, but with it comes the growth of older population which is followed by an increase in incidence of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. Until recently, the only available therapy for Alzheimer's disease was symptomatic in nature, such as the cholinesterase inhibitors (rivastigmine, donepezil, galantamine) and the NMDA receptor antagonist memantine. Current attempts to find the potential disease-modifying therapy are targeting two typical morphological features of the disease, amyloid plaques and tau protein neurofibrillary tangles, which is why they are classified as anti-amyloid and anti-tau therapy. This approach is based on inhibition of beta-amyloid or tau protein synthesis, prevention of their aggregation or promotion of their clearance through use of specific antibodies. One such drug, aducunumab (brand name Aduhelm), has recently been approved by the FDA for treatment of mild Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease; amyloid beta-peptides; immunotherapy; tau proteins

***Dopisni autor:**

Romana Perković, dr. med.
Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek,
Medicinski fakultet
J. Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska
E-mail: romana.per@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Alzheimerova bolest (AB) sve je značajniji javnozdravstveni problem. Prema *Alzheimer Europe* procijenjeno je da je 2018. godine bilo 9 780 678 oboljelih diljem Europe, a 65 876 oboljelih u Hrvatskoj. Zbog trenda starenja stanovništva pretpostavlja se da će se do 2050. godine ta brojka gotovo udvostručiti (18 846 286 oboljelih)¹.

Do sada su od Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*; EMA) bila odobrena samo četiri lijeka za liječenje Alzheimerove bolesti: tri inhibitora kolinesteraze (donepezil, rivastigmin i galantamin) te jedan antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (memantin). Oni djeluju isključivo simptomatski. Velik je interes za pronalazak lijekova koji bi modificirali tijek bolesti djelujući na njezinu patogenezu, a istraživanja su usmjerena na ulogu upale u patogenezi bolesti te na dva temeljna morfološka obilježja AB-a: amilo-

idne plakove i neurofibrilarne snopiće. Kako je pretpostavljeno da je poremećaj metabolizma β -amiloida ($A\beta$) ključan za nastanak bolesti, te zajedno s neurofibrilarnim vlaknima proteina tau koja su posljedica abnormalne hiperfosforilacije proteina tau, posreduje neurodegenerativne promjene u središnjem živčanom sustavu, novi terapijski pristupi zamišljeni su kao korekcija tih metaboličkih poremećaja, te ih stoga, ovisno o metabolitu na koji djeluju, dijelimo na antiamiloidnu i antitau terapiju² (Tablica 1).

Amiloidne plakove dugo se smatralo ključnima za proces neurodegeneracije i kognitivnog propadanja u Alzheimerovoj bolesti. Danas se zna da dio $A\beta$ ostaje smješten i intraneuronalno u obliku topljivih oligomera i da bi upravo ta frakcija mogla biti glavni uzrok neurotoksičnosti.

Tablica 1. Pregled potencijalne terapije i kliničkih istraživanja za etiološko liječenje Alzheimerove bolesti

PROTUUPALNA TERAPIJA	
GV-971	– 2019. odobren u Kini za liječenje kognitivne disfunkcije u blagoj do umjerenoj Alzheimerovoj bolesti – u tijeku faza III (GREEN MEMORY trial)
sargramostim	– svibanj 2022. – planirana faza II (SESAD trial)
ANTIAMILOIDNA TERAPIJA	
BACE1 inhibitori	
verubecestat	– 2017. prekinuta faza III (EPOCH trial) zbog neučinkovitosti – 2018. prekinuta faza III (APECS trial) zbog neučinkovitosti
atabecestat	– 2018. prekinuta faza IIB/III (EARLY trial) zbog adverznoznog povišenja jetrenih enzima, uz opaženo kognitivno pogoršanje
lanabecestat	– 2018. prekinuta faza II (AMARANTH trial) zbog predviđenog neuspjeha ostvarenja primarnog cilja
elenbecestat	– 2020. prekinuta faza III (MissionAD1 trial) zbog nedovoljnog učinka i znatnih nuspojava
Inhibitori γ -sekretaze	
tarenflurib	– 2008. završena faza III; nije uspjela dokazati učinak na kognitivnu funkciju
semagacestat	– 2011. prekinuta faza III (Identity XT trial)
Amiloidni antiagregacijski lijekovi	
tramiprosat	– 2007. završena faza III (ALZHEMED trial); bez dokazanog statistički značajnog učinka
skilo-inozitol	– 2015. završena faza II
Antiamiloidna imunoterapija	
Aktivna imunoterapija	
AN-1792	– 2003. prekinuta faza II zbog povećanog rizika od meningoencefalitisa
amilomotid	– 2020. prekinuta faza II/III
CAD106	– 2020. prekinuta faza II/III
Abvac40	– u tijeku faza II; očekivani završetak u prosincu 2022.

Pasivna imunoterapija	
bapinezumab	– 2012. završena faza III istraživanja; bez dokazanog statistički značajnog učinka
solanezumab	– 2017. prekinuta faza III istraživanja na ispitanicima s prodromalnom Alzheimerovom bolesti – u tijeku faza III u svrhu primarne prevencije; planirani završetak u prosincu 2022.
krenezumab	– 2019. prekinute dvije faze III (CREAD i CREAD2 trial) zbog predviđenog neuspjeha ostvarenja primarnog cilja
aducanumab	– 2021. odobren od američkog FDA za liječenje blagog AB-a
lecanemab	– u tijeku faza III (Clarity AD trial)
gantenerumab	– lipanj 2022. – planirana faza III (SKYLINE trial)
ANTITAU TERAPIJA	
LMTM	– 2015. i 2016. završena dva istraživanja u fazi III koja su pokazala obećavajuće djelovanje u obliku monoterapije
Stabilizatori mikrotubula	
epotilon D	– prekinuto u fazi I istraživanja
Tau-imunoterapija	
Aktivna imunoterapija	
Aadvac1	– 2019. završena faza II (ADAMANT trial) koja je demonstrirala dobru podnošljivost i sigurnost lijeka
ACI-35	– u tijeku faza I; planirani završetak 2023. god.
Pasivna imunoterapija	
gosuranemab	– 2021. prekinuta faza II (TANGO trial) zbog manjka učinka u odnosu na placebo skupinu
tilavonemab	– 2021. završena faza II istraživanja; daljnji razvoj lijeka je obustavljen
semorinemab	– 2021. prekinuta faza II istraživanja na ispitanicima s blagim do prodromalnim AB-om zbog manjka učinka u odnosu na placebo skupinu; u tijeku faza II na ispitanicima s umjerenim AB-om
zagotenemab	– 2021. završena faza II istraživanja; nije ostvaren primarni cilj i daljnji razvoj lijeka je obustavljen
OSTALO	
AGB101	– u tijeku faza III (HOPE4MCI trial); planirani završetak 2023. god.
Inhibitori kinaza	
tideglusib	– 2012. završena faza II
sarakatinib	– 2018. završena faza II a; nije dokazan statistički značajan učinak
neflamapimod	– 2019. završena faza II (REVERSE-SD trial); nije postignut primarni cilj
masitinib	– 2020. završena faza III
nilotinib	– u tijeku faza III (NILEAD); planirani završetak 2025. god.

Izvor: ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/>; AlzForum.org <https://www.alzforum.org/>

PROTUUPALNA TERAPIJA

U osoba s AB-om detektirana je povećana razina upalnih biljega u krvnoj plazmi, cerebrospinalnom likvoru (CSL) i mozgu, zbog čega se pretpostavlja da i upala igra ulogu u patogenezi bolesti te bi stoga mogla biti dobra meta za farmakoterapiju³. Primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) nije se pokazala učinkovitom⁴. ADAPT istraživanje koje je ispitivalo djelovanje dva NSAIL-a, naproksena i celekoksiba, na kogniciju i kognitivno propadanje u starijih ispitanika te

daljnje praćenje tih ispitanika nakon završetka studije, u sklopu ADAPT-FS, nije uspjelo demonstrirati značajnu razliku u učinku u usporedbi s placebo skupinom. Primjena naproksena i celekoksiba nije uspjela djelovati na početak demencije niti je usporavala propadanje kognitivnih funkcija tijekom desetogodišnjeg praćenja.

Sargramostim

Faktor stimulacije kolonija granulocita i monocita (engl. *granulocyte-monocyte colony stimulating factor*; GM-CSF) jest hematopoetski čimbenik,

djeluje kao modulator prirođenog imunskog sustava te proupalni citokin⁵. Sargramostim je rekombinantni oblik GM-CSF.

Primjena sargramostima na transgeničnim mišjim modelima za AB dovela je do povećane aktivacije mikroglije, smanjenja amiloidnih nakupina te normalizacije prostorne memorije. U drugoj fazi kliničkog istraživanja pokazano je da sargramostim modificira tijek AB-a te povoljno djeluje na kognitivne funkcije. Detektirana je povećana razina A β 40 te smanjene vrijednosti t-Tau i ubikvitin C-terminalne hidrolaze L1 (UCH-L1), još jednog biljega neurodegeneracije. Ispitanici koji su primali sargramostim imali su 70 % poboljšanje rezultata mini mental testa (engl. *mini mental state examination*; MMSE) u usporedbi s 35 % kod placebo skupine.

GV-971

2019. godine u Kini je odobren natrijev oligomuranat ili GV-971, mješavina kiselih nerazgrananih oligosaharida izoliranih iz smeđih algi za indikaciju poboljšanja kognitivne funkcije u blagom do umjerenom AB-u^{6,7}.

Točan mehanizam djelovanja je nepoznat, no predloženo je da se učinak ostvaruje djelovanjem na crijevnu mikrobiotu⁸. Na mišjem modelu zamijećena je promjena razine fenilalanina i izoleucina u krvi i fecesu, a obje se aminokiseline povezuju s diferencijacijom i proliferacijom perifernih pomaćućih limfocita T1 koji usmjeravaju diferencijaciju mikroglije u proupalnu subpopulaciju M1. GV-971 je normalizirao profil crijevnog mikrobioma, smanjio infiltraciju i upalu u mozgu. Uz to je detektirano smanjeno nakupljanje A β u moždanom tkivu, smanjena tau-hiperfosforilacija te poboljšanje kognitivne funkcije.

U trećoj fazi kliničkog istraživanja zamijećeno je pozitivno djelovanje na kognitivnu funkciju pacijenata, osobito onih s nižim početnim MMSE rezultatom. Dobro se podnosi, a incidencija nuspojava odgovarala je onoj u placebo skupini.

ANTIAMILOIDNA TERAPIJA

Antiamiloidni pristup liječenju AB-a temelji se na „hipotezi amiloidne kaskade“⁹.

U fiziološkim uvjetima transmembranski amiloidni prekursor protein (APP) razgrađuje se pomoću

enzima α -sekretaze pri čemu nastaju neuroprotektivni α -sAPP i C-terminalni fragment (α CTF)¹⁰. Nastali C-terminalni fragment cijepa se γ -sekretazom i stvara se p83 koji se brzo uklanja. U Alzheimerovoj bolesti dolazi do metabolizma APP-a drugim, amiloidogenim putem. APP se cijepa β -sekretazom (najzastupljeniji pripadnik te obitelji enzima je BACE1; engl. *β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1*), a pritom nastaje β CTF i drugačiji topljivi polipeptid, β -sAPP, koji se od α -sAPP razlikuje samo u nedostatku A β (1-16) regije na C-terminalnom kraju, ali zbog toga ne djeluje neuroprotektivno, već kao ligand za *death* receptor 6 i sudjeluje u aksonalnom obrezivanju i neuronalnoj smrti. Proteolitičkim cijepanjem β CTF pomoću γ -sekretaze nastaje A β . Prekomjernim stvaranjem A β pokreće se „amiloidna kaskada“. A β peptidi formiraju dimere, trimere, oligomere, protofibrile i, na kraju, velike netopljive fibrile. Veći dio A β izlučuje se ekstracelularno gdje se taloži tvoreći amiloidne plakove. Dosadašnji pokušaji antiamiloidne terapije pristupali su zaustavljanju „amiloidne kaskade“ na jedan od sljedećih triju načina: inhibicijom ključnih enzima u amiloidogenom putu, sprječavanjem taloženja A β u plakove ili poticanjem uklanjanja nastalog A β .

BACE1 inhibitori

Inhibicijom BACE1 enzima nastojala se spriječiti sinteza A β zaustavljanjem amiloidogenog metaboličkog puta.

Oralni BACE1 inhibitori su *in vivo* smanjivali razinu A β , što se određivalo mjerenjem njegove koncentracije u cerebrospinalnom likvoru (CSL) s opaženim smanjenjem i do 90 %, no mogućnost njihove kliničke primjene ograničio je slab učinak na već formirane amiloidne plakove te nepovoljan sigurnosni profil¹¹. Predlagala se primjena BACE1 inhibitora u kombinaciji s imunoterapijom kako bi se istodobno djelovalo i na slobodan A β i A β istaložen u plakovima.

Iako su neki BACE1 inhibitori poput atabecestata, lanabecestata, verubecestata i elenbecestata došli do druge ili treće faze kliničkog istraživanja, ona su bila zaustavljena, ili zbog znatnih nuspojava (npr. atabecestat zbog naglog porasta jetrenih enzima pri dugotrajnoj primjeni) ili manjka učinka

na kognitivnu funkciju (npr. verubecestat). Od nuspojava su, između ostalog, bile prijavljene toksičnost jetre i mozga te patološke promjene na retini.

Inhibitori γ -sekretaze

Sličan pristup pokušao se ostvariti inhibicijom γ -sekretaze, drugog enzima uključenog u amiloidogeni put. Klinička istraživanja na jednom takvom lijeku, semagacestatu, bila su prekinuta nakon što se pokazalo da pogoršava demenciju te dovodi do teških nuspojava poput produljenja QT intervala, povišenja koncentracije jetrenih enzima, hipogamaglobulinemije i povećane incidencije infekcija te bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kože, što je bilo povezano s interferencijom aktivnosti notch proteina koji je također supstrat za γ -sekretazu¹². Paradoksalno pogoršanje kliničke slike naknadno je objašnjeno. Otkrilo se da kad su primijenjeni u nižoj dozi inhibitori γ -sekretaze, uzrokuju povećanje, umjesto očekivanog smanjenja, A β -42 frakcije¹³.

Osmišljeni su i selektivni inhibitori (ili modulatori) γ -sekretaze poput tarenfluriba koji inhibira djelovanje samo aktivnog mjesta za APP bez učinka na ϵ -proteolitičko mjesto za notch protein i druge supstrate¹⁴. Učinkovitost na životinjskim modelima nije bila utvrđena i na čovjeku – većina inhibitora koji su došli do kliničke faze istraživanja nije pokazivala statistički značajan učinak na kognitivnu funkciju i dnevnu aktivnost pacijenta, ili je bila popraćena neprihvatljivim nuspojavama.

Amiloidni antiagregacijski lijekovi

Djelovanje ove skupine lijekova temelji se na vezanju aktivne supstancije za A β peptide, čime se onemogućava njihovo međusobno povezivanje i tvorba netopljivih polimera. Dva lijeka s ovim mehanizmom djelovanja koja su bila istraživana za primjenu u bolesnika s AB-om, jesu skilo-inozitol i tramiprosat.

Fosfatidilinozitol je sastavni dio stanične membrane. Osim što sudjeluje u staničnoj signalizaciji, igra ulogu u poticanju fibrilogeneze izazivajući konformacijsku promjenu strukture A β u β -ploču koja je sklona agregaciji. Skilo-inozitol, jedan od stereioizomera inozitola, na mišjim je modelima imao povoljan učinak na kognitivni deficit interferirajući s agregacijom i formacijom amiloidnih

plakova¹⁵. Pritom je bilo zabilježeno smanjenje plakova svih veličina što sugerira da skilo-inozitol djeluje i na već formirane agregate A β , kao i one koji su tek u fazi nukleacije ili propagacije. Primjena na pacijentima oboljelim od AB-a nije bila uspješna – nije bila zamijećena promjena u kognitivnom statusu u usporedbi s *placebo* skupinom, a visoke su doze bile povezane s teškim nuspojavama.

Tramiprosat također nije pokazao statistički značajno djelovanje pri primjeni na pacijentima¹⁶. Ipak, opaženo je da je bio djelotvoran u smanjenju kognitivne disfunkcije u osoba koje su APOE4/4 homozigoti pa bi mogao biti potencijalno koristan za primjenu u toj populaciji. Ne izaziva teške nuspojave i dobro se podnosi – najčešće registrirane nuspojave bile su mučnina, povraćanje i gubitak tjelesne mase.

Generalna neučinkovitost ovog pristupa liječenju Alzheimerove bolesti dovela je do zaključka kako topljivi oligomeri A β amiloida imaju veću toksičnost od već formiranih amiloidnih plakova¹⁷. Iako su amiloidni plakovi glavna morfološka karakteristika AB-a, oni ne pokazuju korelaciju sa stupnjem ili trajanjem demencije. Na mišjim modelima oligomeri su uzrokovali smanjenje dugotrajne potencijacije (engl. *long-term potentiation*; LTP) i povećanje dugotrajne depresije (engl. *long-term depression*; LTD) u hipokampalnim sinapsama. Uz to, s oligomerima je povezana i indukcija tau-patologije, inzulinska rezistencija, poremećaj aksonalnog transporta te neuronalna smrt.

Antiamiloidna imunoterapija

Ovaj pristup etiološkom liječenju AB-a trenutno najviše obećava. Aktivnom ili pasivnom imunizacijom pacijenta potiče se uklanjanje nastalog A β iz središnjeg živčanog sustava.

Prvo antiamiloidno intramuskularno cjepivo AN-1792 sadržavalo je sintetizirani neagregirani A β -42¹⁸. Druga faza kliničkog istraživanja prekinuta je zbog teških nuspojava, poput aseptičkog meningoencefalitisa, koje su bile izazvane aktivacijom limfocita T (LT). Unatoč nuspojavama učinkovito je smanjivao amiloidne plakove u mozgu. Novija generacija cjepiva (amilomotid, CAD106, Abvac40) sadrži kraće fragmente A β kojima nedostaje aktivirajuća sekvencija za LT pa imaju povoljniji sigurnosni profil.

Osim aktivne imunoterapije, sintetizirana su i gotova protutijela protiv slobodnog i/ili fibrilnog oblika A β . Bapinezumab, solanezumab, krenezumab, gantenerumab, aducanumab te lecanemab (BAN2401) stigli su do treće faze kliničkih istraživanja¹⁹. Istraživanje bapinezumaba bilo je prekinuto zbog povećane incidencije tzv. patoloških nalaza na MR-u povezanih s amiloidom (engl. *amiloid-related imaging abnormalities*; ARIA), poput cerebralnog edema (ARIA-E) ili mikrohemoragija te površinske kortikalne sideroze (ARIA-H)²⁰. Solanezumab, krenezumab i gantenerumab imali su manje nuspojave, no nisu znatnije poboljšavali kognitivnu funkciju. Gantenerumab primijenjen u obliku supkutanih injekcija pri visokoj dozi od 1200 mg mjesečno imao je statistički značajan učinak na CSL vrijednosti p-Tau i t-Tau tijekom četiri godine praćenja, no zbog manjka kliničkog učinka istraživanje je zaustavljeno. Farmaceutska kompanija *Roche* u ožujku 2022. godine objavila je SKYLINE istraživanje, novu treću fazu koja će istraživati učinak supkutane primjene gantenerumaba u visokoj dozi u svrhu sekundarne prevencije AB-a, koje će početi u lipnju iste godine²¹. Lecanemab je trenutno u trećoj fazi istraživanja, a u drugoj je fazi pokazao statistički značajan učinak pri najvišoj dozi, s boljom učinkovitošću u nosilaca APOE4 alela²². Za razliku od aducanumaba i gantenerumaba koji primarno ciljaju netopljive plakove i fibrile i samo parcijalno djeluju i na oligomere, lecanemab primarno cilja netopljive amiloidne oligomere.

Aducanumab (originalno ime Aduhelm), monoklonsko protutijelo tvrtke Biogen, u lipnju 2021. godine odobren je za liječenje Alzheimerove bolesti od američke *Food and Drug Administration* (FDA) putem „*fast track*“ programa²³. Takva vijest nije bila očekivana jer je Biogen u 2019. godini objavio da aducanumab nije uspio ostvariti željeni terapijski ishod ni u jednom od dvaju napravljenih kliničkih istraživanja (EMERGE i ENGAGE studije). Nešto kasnije je otkriveno da je aducanumab ipak imao statistički značajno djelovanje na usporavanje progresije kognitivnog i funkcionalnog propadanja u EMERGE studiji, te je Biogen podnio zahtjev za odobrenje. Vijesti o odobrenju Aduhelma naišle su na glasno neodobravanje i kritike tog poteza, između ostaloga zbog manjka

jasnih dokaza njegove kliničke učinkovitosti, upitnosti važnosti amiloidnih plakova u patogenezi AB-a, nepristupačne cijene od 56 000 dolara godišnje, kao i u jeku odbijanja prethodnih antiamiloidnih protutijela zbog sličnih razloga.

Aducanumab

Aducanumab je humano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže i uklanja agregate A β ²⁴. Indiciran je za primjenu u pacijenata s Alzheimerovom bolesti s blagim kognitivnim deficitom²⁵. Nema kontraindikacija. Primjenjuje se intravenski jednosatnom infuzijom svaka četiri tjedna (razmak između dviju infuzija treba biti barem 21 dan). Doza se polako titrira do maksimalne preporučene doze od 10 mg/kg nakon šeste infuzije. Kako ne cilja slobodnu frakciju, već samo A β u amiloidnim plakovima, primjena aducanumaba ne mijenja koncentraciju A β u plazmi i CSL-u²⁶. PET snimanjem uz primjenu F-florbetapira bilo je utvrđeno smanjenje amiloidnih plakova ovisno o dozi i trajanju primjene aducanumaba (nakon 54 tjedna zapaženo je značajno smanjenje plakova u pacijenata liječenih dozama od 3, 6 i 10 mg/kg)¹⁸. Iako je smanjenje bilo detektirano već nakon šest mjeseci terapije, učinak na kliničku sliku u vidu usporenja progresije bolesti u usporebi s *placebo* skupinom bio je vidljiv tek nakon godinu dana. Nije potpuno jasan razlog tog „kašnjenja“ – pretpostavlja se da je ili posljedica polaganog oporavka neuronalne funkcije koji počinje u značajnijoj mjeri tek nakon uklanjanja plakova, ili je poboljšanje kliničke slike posljedica nekog drugog mehanizma neovisnog o samim plakovima, poput vezanja protutijela za oligomernu frakciju A β , što se ne može direktno dokazati PET-om.

Od nuspojave najznačajnije je izazivanje ARIA-E (vidljivih na MR-u kao cerebralni edem) i ARIA-H (mikrohemoragije i površinska sideroza) i reakcija preosjetljivosti. Privremeni prekid terapije pri detekciji ARIA ovisit će o težini radiološkog nalaza. Ukoliko se opazi 10 ili više novih mikrohemoragija ili dvije fokalne regije površinske sideroze, s terapijom se smije nastaviti, uz oprez, tek nakon radiološke stabilizacije. U slučaju reakcije preosjetljivosti nužno je odmah prekinuti infuziju. Još nije utvrđena sigurnost primjene Aduhelma u pacijenata s mikrohemoragijama i hemoragijama većim

od 1 cm te nedavnim površinskim hemosiderozama u anamnezi prije početka terapije. Veća incidencija ARIA-E opažena je u APOE4 nositelja (42 % nasuprot 20 % u nenasitelja). Druge opažene nuspojave su glavobolja, infekcije urogenitalnog i gornjeg respiratornog sustava. Zbog detekcije ARIA, prije započinjanja terapije Aduhelmom nužan je nedavan nalaz magnetske rezonancije (unutar godinu dana), a ponovljen nalaz potrebno je napraviti nakon 7. (prve infuzije pri dozi od 10 mg/kg) i 12. infuzije (šeste infuzije pri dozi od 10 mg/kg).

Antidijabetici

Zbog nekih zajedničkih patogenetskih mehanizama u *diabetesu mellitusu* i Alzheimerovoj bolesti – poput poremećaja signalizacije inzulina, mitohondrijske disfunkcije, poremećaja homeostaze energije te neuroinflamacije, smatra se kako bi i lijekovi za liječenje šećerne bolesti mogli biti prikladna opcija za liječenje AB-a²⁷. Tom razmišljanju dodatno pridonosi saznanje da inzulin višestruko modulira odlaganje amiloidnih agregata: smanjenjem fosforilacije APP-a, poticanjem transporta A β -40 i A β -42 iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor, povećanjem koncentracije proteina koji sudjeluju u uklanjanju A β poput IDE (*insulin-degrading enzyme*), β -sekretaze te glikogen-sintaza kinaze 3 β . Zbog toga se potencijalna primjena inzulina i oralnih antidijabetika ubraja u antiamiloidnu terapiju.

Povećana plazmatska koncentracija inzulina, niže razine inzulina u CSL-u te smanjen omjer koncentracija u CSL-u i plazmi karakterističan su nalaz u pacijenata oboljelih od AB-a. Kronična periferna hiperinzulinemija smanjuje zastupljenost inzulinskih receptora na krvno-moždanoj barijeri te time smanjuje transport inzulina u mozak i aktivaciju inzulinskog receptorskog signalnog puta u središnjem živčanom sustavu²⁸. Niti povećana koncentracija inzulina u središnjem živčanom sustavu nije prikladna – dovodi do smanjenja uklanjanja A β putem IDE, zbog veće selektivnosti enzima prema inzulinu²⁹. Zbog navedenih mehanizama pretpostavljeno je da bi egzogeni inzulin mogao biti dobar dodatak u liječenju blagog kognitivnog deficita u ranoj Alzheimerovoj bolesti. Intravenska primjena nije prihvatljiva zbog rizika od hipoglike-

mije te produžene periferne hiperinzulinemije koja nije povoljna za bolesnike s AB-om. Istraživanja je intranazalna primjena kojom se inzulin direktno dostavlja u središnji živčani sustav bez promjene u plazmatskoj koncentraciji. U dozi od 20 IU pokazao je akutno poboljšanje verbalne memorije, a u dozi od 10 IU zamijećen je i učinak na odgođenu memoriju³⁰. Obje su doze pokazivale bolju očuvanost dnevne funkcionalnosti bolesnika u usporedbi s *placebo* skupinom³¹.

Istraživana je i primjena oralnih antidijabetika u bolesnika s AB-om. Glipizid (pripada skupini sulfonilureja) uzrokovao je poboljšanje verbalnog učenja, ali bez djelovanja na rizik od razvoja AB-a³². Metformin je povezan s blagim rizikom od povećanja incidencije AB-a pri dugotrajnom liječenju³³. Pioglitazon iz skupine tiazolidindiona pokazao je povoljan učinak na kogniciju te krvni protok u parijetalnom režnju u pacijenata oboljelih i od AB-a i dijabetesa tipa 2, ali isti rezultat nije bio ponovljen kod nedijabetičara³⁴. Za inhibitor dipeptidil peptidaze-4 (DPP4) sitagliptin utvrđeno je da bi mogao imati nepovoljan učinak zbog hiperfosforilacije proteina tau u hipokampusu na životinjskim modelima³⁵. U jednoj 26-tjednoj studiji agonist receptora za glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*; GLP1) liraglutid imao je učinak na smanjenje kognitivnog propadanja, ali bez promjene u amiloidnim plakovima³⁶.

ANTITAU TERAPIJA

Protein tau bitan je za proces polimerizacije i stabilizacije citoskeletnih mikrotubula³⁷. U AB-u dolazi do hiperfosforilacije i skraćivanja proteina tau, a taj je oblik sklon agregaciji u parne helikalne filamente (PHF) koji tvore neurofibrilarne snopiće. Pretpostavlja se da bi poremećaj metabolizma A β mogao uzrokovati povećanu fosforilaciju i otpuštanje proteina tau. Na životinjskim modelima pojavu A β plakova pratila je povećana koncentracija ukupnog tau (t-tau) i hiperfosforiliranog oblika (p-tau) proteina tau. Za razliku od A β , akumulacija proteina tau u središnjem živčanom sustavu razmjerna je stupnju neurološkog propadanja³⁸. Pokušaji modificirajuće terapije usmjerene na protein tau temelje se, slično antiamiloidnoj terapiji, na jednom od triju sljedećih pristupa: sprje-

čavanju hiperfosforilacije i agregacije proteina tau, stabilizaciji mikrotubula ili uklanjanju sintetiziranog proteina tau.

Metiltionin klorid

Metiltionin klorid *in vitro* sprječava agregaciju proteina tau blokiranjem tau-tau interakcije, čime PHF-ovi postaju osjetljivi na razgradnju proteazama³⁹. Koncentracije potrebne za postizanje takvog učinka *in vivo* klinički su bile neostvarive. Stoga je sintetiziran sličan spoj, leukometiltioninmesilat (LMTM). Treća faza kliničkog istraživanja pokazala je da bi LMTM mogao biti učinkovit kao monoterapija u blagom kognitivnom poremećaju već u dozi od 4 mg dva puta dnevno, dok u kombinaciji s inhibitorima kolinesteraze poput rivastigmina njegov učinak varira⁴⁰. Pritom je njegovo djelovanje u politerapiji bilo obrnuto razmjerno stupnju atrofije *ncl. basalis* i *ncl. accumbens*.

Na životinjskim modelima pokazano je da LMTM ima djelotvoran učinak i pri izostanku tau-patologije djelujući na kolinergičku aktivnost⁴¹. Pritom je potvrđena antagonistička interakcija između LMTM i simptomatske terapije za AB koja je prethodno bila opažena u kliničkoj studiji. LMTM nije imao učinak u miševa koji su prethodno bili liječeni rivastigminom ili memantinom. Mehanizam ove interakcije nije otkriven, ali se iz navedenih rezultata može zaključiti da LMTM *in vivo* ne modulira kolinergičku aktivnost inhibicijom acetilkolinesteraze jer je njegov učinak bio kompletno suzbijen rivastigminom. Pretpostavlja se da LMTM djeluje indirektno modulirajući glutamatergičke ili druge neurotransmitterske veze, ili možda na razini mitohondrija ili proteina koji sudjeluju u tvorbi sinaptičkog kompleksa.

Stabilizacija mikrotubula

Stabilizacijom mikrotubula osigurava se normalan aksonalni transport⁴².

Davunetid je 8 AK dug fragment neuroprotektivnog proteina ovisnog o aktivnosti (engl. *activity-dependent neuroprotective protein*; ADNP), koji je jedan od dvaju neuroprotektivnih proteina čiju sintezu i sekreciju potiče vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) u središnjem živčanom sustavu⁴³. Davunetid je *in vitro* i sam imao znatan neuroprotektivan učinak djelujući na smanjenje oksidativ-

nog stresa, A β toksičnosti i ekscitotoksičnosti. Na transgeničnim životinjskim modelima AB-a opaženo je smanjenje razine fosforiliranog proteina tau te poboljšanje kratkotrajne prostorne memorije. Predložen mehanizam tog djelovanja upravo je stabilizacija mikrotubula kojom se sprječava disfunkcija citoskeleta koja vodi u apoptozu. Intranazalna primjena davunitida *in vivo* imala je dobar sigurnosni profil bez znatnih nuspojava, ali bez željenog rezultata na kognitivnu funkciju mjerenu CCMS testom (engl. *composite cognitive*

U ENGAGE studiji, pri primjeni visoke doze Aduhelma (doze od 10 mg/kg) bilo je ostvareno statistički značajno smanjenje pogoršanja kliničke slike mjenog CDR-SB ljestvicom (*Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes*) u usporedbi s *placebom* (-0,39 [-22 %], p = 0,0120).

memory score). Visoka doza davunitida ipak je pokazivala bolje rezultate u usporedbi s *placebo* skupinom u dvama od četiriju testova (engl. *digit span forward*, *delayed-match-to-sample*; DMTS testovi), što sugerira da bi davunitid mogao imati koristan učinak na kratkotrajnu verbalnu te vizualnu radnu memoriju.

Epotilon D pokazivao je kognitivno poboljšanje na životinjskim modelima, ali je daljnje istraživanje zaustavljeno u prvoj fazi⁴⁴. Još jedan potencijalni stabilizator mikrotubula, abeotaksan, bio je povezan s teškim nuspojavama poput anafilaktoidnih reakcija⁴⁵.

Taksol je lijek koji se primjenjuje u onkologiji, a djeluje kao stabilizator mikrotubula⁴⁶. O njegovoj se primjeni u bolesnika s AB-om razmišljalo, ali nikad nije pokušana zbog velike toksičnosti i slabog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru. Ipak, od interesa je vezno mjesto za taksol na β -tubulinu i postoje pokušaji sintetiziranja odgovarajućeg oktapeptida koji bi oponašao taksol vežući se za to vezno mjesto, ali bez citotoksičnog učinka.

Tau-imunoterapija

Poput antiamiloidne imunoterapije ovaj se pristup temelji na poticanju uklanjanja proteina tau aktivnom ili pasivnom imunizacijom.

Konstruirana antitau cjepiva sadrže sintetičke peptide koji su slični određenim epitopima p-tau

proteina. Dok većina imunoterapijskih pristupa ne-selektivno cilja i patološke i fiziološke oblike ekstracelularnog proteina tau, antitau cjepivo Aadvac1 direktno cilja epitop koji sudjeluje u procesu agregacije proteina tau⁴⁷. Uspješno potiče stvaranje specifičnih antitau protutijela u velike većine pacijenata (98,2 %), uz dobru podnošljivost i bez znatnih nuspojava. Jedine nuspojave koje su bile jasno uzročno povezane s cjepivom, bile su lokalne reakcije na mjestu injekcije poput eritema, nodula, pruritusa, a bile su blage i reverzibilne. Tijekom 96-tjednog praćenja zabilježen je pozitivan učinak na kognitivnu funkciju. Još jedno antitau cjepivo, ACI-35, imalo je povoljan učinak u pretkliničkoj fazi, a rezultati prve faze još nisu objavljeni⁴⁸.

Sljedeća monoklonska protutijela pokazala su se sigurnima za primjenu i došla su do druge faze kliničkih istraživanja: gosuranemab, tilavonemab, semorinemab i zagotenemab. Gosuranemab, tilavonemab i zagotenemab nisu uspjeli postići statistički značajan učinak u usporedbi s placebom niti ostvariti primarne ciljeve istraživanja, zbog čega je njihov daljnji razvoj obustavljen⁴⁹⁻⁵¹. U tijeku je druga faza istraživanja za primjenu semorinemaba u pacijenata s umjerenim AB-om⁵².

DRUGI FARMAKOTERAPIJSKI PRISTUPI

Levetiracetam

Levetiracetam, po kemijskoj strukturi pirolidon acetamid, atipični je antikonvulziv koji djeluje kao modulator sinaptičkog vezikularnog proteina 2A (SV2A).

Na modelima starijih štakora opaženo je da niske doze levetiracetama smanjuju hiperaktivaciju hipokampusa i poboljšavaju pamćenje. Kako su u ljudi povezani hiperaktivnost hipokampusa te nekonvulzivni napadaji s propadanjem kognitivnih funkcija, osmišljena je niskodozna formulacija levetiracetama, AGB101, koja iznosi 1/12 uobičajene doze za liječenje epilepsije, a trebala bi biti dovoljna da djeluje na hiperaktivnost hipokampusa. Trenutno je HOPE4MCI u trećoj fazi kliničkog istraživanja koje bi trebalo biti gotovo u jesen 2022. godine⁵³.

Jednogodišnje istraživanje primjene levetiracetama u dozama 500-2000 mg dnevno u pacijenata oboljelih od AB-a s napadajima pokazalo je poboljšanje pažnje i verbalne fluentnosti, no nije

bilo utvrđeno je li to posljedica smanjenja broja napadaja ili izravnog učinka lijeka na kognitivnu funkciju⁵⁴.

Inhibitori kinaza

Lijekovi koji djeluju kao inhibitori specifičnih protein-kinaza imaju značajnu ulogu u onkologiji, a interes za primjenu tih lijekova proširio se i na područje autoimunih te inflamatornih bolesti, kao i neurodegenerativnih bolesti⁵⁵. Djelovanje brojnih kinaza na neuronalnu funkciju ostaje nedefinirano, no pretpostavlja se da bi unutarstanični signalni putevi koji reguliraju metabolizam ili proliferaciju neurona i mikroglije, mogli biti učinkovita meta u liječenju AB-a. Identificirano je nekoliko protein-kinaza koje sudjeluju u A β -posredovanoj neurotoksičnosti i poremećaju metabolizma proteina tau. Nekoliko inhibitora tih kinaza došlo je do kliničkih istraživanja za primjenu u liječenju AB-a.

Sarakatinib, inhibitor Fyn kinaze, nije imao statistički značajan učinak na poboljšanje kognitivne funkcije. Tideglusib, selektivni *non*-ATP kompetitivni inhibitor GSK-3 čija je hiperaktivacija u AB-u povezana s kognitivnom disfunkcijom, hiperfosforilacijom proteina tau, povećanim stvaranjem A β te neuronalnom smrću, također nije pokazivao značajnu razliku u usporedbi s placebom. Neflamapimod, inhibitor p38 MAPK α enzima koji sudjeluje u modulaciji regulacije mikroglije te neuroinflamacije, doveo je do smanjenja razine p-tau i t-tau u CSF-u, ali bez značajne promjene u kliničkoj slici. Smatra se kako bi njegovo djelovanje moglo biti ovisno o dozi pa se predlaže testiranje većih doza.

Hiperaktivacija c-Abl signalnog puta u AB-u također je povezana s A β neurotoksičnošću te tau-fosforilacijom. Nilotinib, inhibitor Bcr-Abl tirozin-kinaze primijenjen tijekom šest mjeseci doveo je do 30 % redukcije u aktivaciji c-Abl praćene kognitivnim poboljšanjem te smanjenjem razine t-tau i p-tau u CSL-u. Iako se smatra relativno sigurnim, zbog opaženih teških nuspojava (angina pectoris, infarkt miokarda, psihoza, ortostatska hipotenzija) nužna su daljnja istraživanja sigurnosti njegove primjene⁵⁶.

Masitinib, inhibitor tirozin-kinaza sa širokim spektrom djelovanja, u oboljelih od blage ili umjerene Alzheimerove bolesti pokazao je usporenje kogni-

tivnog propadanja tijekom 24 tjedna primjene. Taj je učinak objašnjen modulacijom neuroinflammacije inhibicijom SCF/c-Kit signalnog puta. Masitinib bi mogao, preko inhibicije Fyn i FAK unutarstaničnih signalnih puteva, imati dvostruki učinak, djelujući i na tau-fosforilaciju.

Unatoč obećavajućim rezultatima na životinjskim modelima, većina kliničkih istraživanja nije uspjela ostvariti jednako uspješan učinak i na ljudima. Pretpostavlja se kako zbog kompleksnosti patogeneze bolesti nije dovoljno inhibirati samo jednu kinazu, već je potrebno djelovati na više ciljnih molekula uključenih u unutarstaničnu signalizaciju, bilo primjenom jednog inhibitora širokog spektra ili politerapijom s nekoliko različitih inhibitora kinaza.

ZAKLJUČAK

Već nekoliko desetljeća traje potraga za novim lijekom za Alzheimerovu bolest koji ne bi djelovao samo simptomatski, već bi mogao usporiti, ili čak obrnuti, daljnju progresiju bolesti. Velike su se nade polagale u antiamiloidnu terapiju jer se smatralo kako su amiloidni plakovi ključan faktor u patogenezi AB-a, no s napuštanjem „hipoteze amiloidne kaskade“ i sve većim brojem zagovaratelja važnosti topljivih amiloidnih oligomera, sam značaj amiloidnih plakova u kliničkoj slici i liječenju ostaje upitan. Nedavno odobrenje Aduhelmata od FDA glasno je odjeknulo znanstvenim krugovima. Dok dio stručnjaka strahuje da će ta odluka usmjeriti daljnja istraživanja u pogrešnom smjeru, dalje prema antiamiloidnoj terapiji, drugi dio smatra kako je bilo krajnje vrijeme za sljedeći korak u liječenju AB-a i otvaranju novih terapijskih mogućnosti.

Sve se veća pažnja posvećuje i terapiji usmjerenoj na tau-patologiju, a kliničke studije mnogih od navedenih lijekova još uvijek traju. I dok se trenutno i antiamiloidna i antitau terapija primarno sagledavaju u obliku monoterapije, potrebno je razmisliti i o potencijalnom sinergističkom djelovanju.

U Hrvatskoj se provode studije na novim lijekovima, no problem je logistički i financijski. Dugo se čekaju nalazi analize biomarkera iz likvora koji se rade samo u Zagrebu i Rijeci. Budućnost dijagnosticiranja Alzheimerove bolesti jest razvoj testova

za testiranje biomarkera u krvi bolesnika, rana diferencijalna dijagnoza prema Alzheimerovoj bolesti te uvođenje dijagnostičkih testova u sve kliničke centre.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Alzheimer-Europe.org [Internet]. Luxembourg: Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe, c2021 [cited 2021 Dec 15]. Available from: https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf.
2. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol* 2020;887:173554.
3. Frost GR, Jonas LA, Li YM. Friend, Foe or Both? Immune Activity in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* 2019;11:337.
4. ADAPT-FS Research Group. Follow-up evaluation of cognitive function in the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial and its Follow-up Study. *Alzheimers Dement* 2015;11:216-25.
5. Potter H, Woodcock JH, Boyd TD, Coughlan CM, O'Shaughnessy JR, Borges MT et al. Safety and efficacy of sargramostim (GM-CSF) in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* [Internet]. 2021;7. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/trc2.12158>.
6. Ettcheto M, Busquets O, Cano A, Sánchez-Lopez E, Manzine PR, Espinosa-Jimenez T et al. Pharmacological Strategies to Improve Dendritic Spines in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2021;82:91-107.
7. Lozupone M, Solfrizzi V, D'Urso F, Di Gioia I, Sardone R, Dibello V et al. Anti-amyloid- β protein agents for the treatment of Alzheimer's disease: an update on emerging drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020;25:319-35.
8. Wang X, Sun G, Feng T, Zhang J, Huang X, Wang T et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Res* 2019;29:787-803.
9. Dennis J Selkoe, John Hardy. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.
10. Zhang Y, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain* 2011;4:3.
11. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Piccininni C, Dibello V et al. BACE inhibitors in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2018;18:847-857.
12. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;369:341-50.
13. Agholme L, Clarin M, Gkanatsiou E, Kettunen P, Chebli J, Brinkmalma G et al. Low-dose γ -secretase inhibition increases secretion of A β peptides and intracellular oligomeric A β . *Mol Cell Neurosci* 2017;85:211-219.
14. Xia W. γ -Secretase and its modulators: Twenty years and beyond. *Neurosci Lett* 2019;701:162-169.

15. Dasilva KA, Shaw JE, McLaurin J. Amyloid-beta fibrillogenesis: structural insight and therapeutic intervention. *Exp Neurol* 2010;223:311-321.
16. Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA et al. Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect". *J Prev Alzheimers Dis* 2016;3:219-228.
17. Chen X, Mobley WC. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric A β and Tau Species. *Front Neurosci* 2019;13:659.
18. Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, Vostiar I, Vitaliti A, Sovago J et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:23.
19. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801-the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* [Internet] 2020;12. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424995/>.
20. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M et al. Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gantenerumab in Participants at Risk for or at the Earliest Stages of Alzheimer's Disease (AD) (SKYLINE), c2022 [cited 2022 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05256134>.
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): AHEAD 3-45 Study: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment With Lecanemab in Participants With Preclinical Alzheimer's Disease and Elevated Amyloid and Also in Participants With Early Preclinical Alzheimer's Disease and Intermediate Amyloid, c2022 [cited 2022 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468659>.
23. Esang M, Gupta M. Aducanumab as a Novel Treatment for Alzheimer's Disease: A Decade of Hope, Controversies, and the Future. *Cureus* [Internet]. 2021;13. [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8483432/>.
24. FDA.gov [Internet]. Maryland: Aducanumab (marketed as Aduhelm) information. [cited 2021 Dec 17]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/aducanumab-marketed-aduhelm-information>.
25. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:398-410.
26. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-56.
27. Cholerton B, Baker LD, Craft S. Insulin, cognition, and dementia. *Eur J Pharmacol* 2013;719:170-179.
28. Schwartz MW, Foglewicz DF, Kahn SE, Baskin DG, Greenwood MR, Porte D Jr. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides* 1990;11:467-472.
29. Roriz-Filho JS, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009;1792:432-443.
30. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis* 2008;13:323-331.
31. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69:29-38.
32. Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1305-1312.
33. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:2421-2429.
34. Desouza CV, Shivaswamy V. Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: safety and efficacy review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2010;3:43-51.
35. Kim DH, Huh JW, Jang M, Suh JH, Kim TW, Park JS et al. Sitagliptin increases tau phosphorylation in the hippocampus of rats with type 2 diabetes and in primary neuron cultures. *Neurobiol Dis* 2012;46:52-58.
36. Gejl M, Gjedde A, Egeffjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci* 2016;8:108.
37. Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. *Brain Res Bull* 2016;126:238-292.
38. Mattsson-Carlgen N, Andersson E, Janelidze S, Ossenkoppele R, Insel P, Strandberg O et al. A β deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive Tau PET in Alzheimer's disease. *Sci Adv* [Internet]. 2020;6. [cited 2021 Dec 18] Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz2387>.
39. Wischik CM, Edwards PC, Lai RY, Roth M, Harrington CR. Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11213-11218.
40. Wilcock GK, Gauthier S, Frisoni GB, Jia J, Harlund JH, Moebius HJ et al. Potential of Low Dose Leuco-Methylthionium Bis(Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's Disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial. *J Alzheimers Dis* 2018;61:435-457.
41. Kondak C, Riedel G, Harrington CR, Wischik CM, Klein J. Hydromethylthionine enhancement of central cholinergic signalling is blocked by rivastigmine and memantine. *J Neurochem* 2022;160:172-184.
42. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C et al. Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front Aging Neurosci* 2019;11:204.
43. Morimoto BH, Schmechel D, Hirman J, Blackwell A, Keith J, Gold M et al. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose, randomized study to evaluate the safety, tolerability and effects on cognition of AL-108 after 12 weeks of intranasal administration in subjects with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013;35:325-336.

44. Zhang B, Carroll J, Trojanowski JQ, Yao Y, Iba M, Potuzak JS et al. The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and Alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice. *J Neurosci* 2012;32:3601-3611.
45. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkov PA, Rosen HJ et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77:215-224.
46. Mondal P, Das G, Khan J, Pradhan K, Ghosh S. Crafting of Neuroprotective Octapeptide from Taxol-binding Pocket of β -Tubulin. *ACS Chem Neurosci* 2018;9:615-625.
47. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:108.
48. Theunis C, Crespo-Biel N, Gafner V, Pihlgren M, López-Deber MP, Reis P et al. Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau.P301L mice that model tauopathy. *PLoS One* [Internet]. 2013;8. [cited 2021 Dev 18]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0072301>.
49. AlzForum.org [Internet]. Cambridge: Gosuranemab, c2022 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/gosuranemab>.
50. AlzForum.org [Internet]. Cambridge: Tilavonemab, c2022 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/tilavonemab>.
51. AlzForum.org [Internet]. Cambridge: Zagotenemab, c2022 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.alzforum.org/therapeutics/zagotenemab>.
52. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): A Study of Semorinemab in Patients With Moderate Alzheimer's Disease, c2022 [cited 2022 May 27]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828747>.
53. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): Study of AGB101 in Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease (HOPE4MCI), c2022 [cited 2022 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03486938>.
54. Cumbo E, Ligori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav* 2010;17:461-466.
55. Fagian F, Lanni C, Racchi M, Govoni S. Targeting dementia through cancer kinases inhibition. *Alzheimers Dement (N Y)* [Internet]. 2020;6. [cited 2021 Dec 31]. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/trc2.12044>.
56. Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, Lawler A, Mundel EE et al. Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Potential Biomarkers in Parkinson Disease. A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77:309-17.