

Received: 13.03.2020
Accepted: 15.01.2021
Published: 21.06.2021

Nowe strategie terapeutyczne choroby Alzheimera

New therapeutic strategies for Alzheimer's disease

Dominika Nowak, Wojciech Słupski, Maria Rutkowska

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie:

Choroba Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) opisywana jako przewlekłe i nieodwracalne schorzenie neurodegeneracyjne pozostaje najczęstszą przyczyną demencji. Ze względu na obserwowane od dłuższego czasu zjawisko starzenia się populacji, nieuleczalność AD stała się narastającym problem medycyny XXI w. Obecne metody leczenia mają wyłącznie charakter objawowy, zapewniają minimalne, czasowe usprawnienie funkcji poznawczych pacjentów. W pracy przedstawiono najnowsze kierunki poszukiwań skutecznej farmakoterapii zdolnej do zapobieżenia lub zahamowania progresji AD. Ze względu na to, iż nie jest znana dokładna patogenezę choroby Alzheimera główne strategie terapeutyczne opierają się jedynie na hipotezach: kaskady amyloidowej, białka tau, stresu oksydacyjnego, neurozapalenia oraz tych związanych z dysfunkcją układu cholinergicznego, jak również glutaminianergicznego. Większość związków obecnie testowanych w badaniach klinicznych nakierowana jest na patologiczny amyloid β ($A\beta$), będący narzędziem sprawczym neurodegeneracji, według opisywanej dotychczas najszerzej teorii kaskady amyloidowej. Z toksycznym $A\beta$ próbuje się walczyć za pośrednictwem: immunoterapii (szczepionki, przeciwciała monoklonalne), związków hamujących jego powstanie: inhibitorów/modulatorów γ -sekreazy i inhibitorów β -sekreazy. Immunoterapię próbuje się wykorzystać również do nasilenia klirensu hiperfosforylowanego białka tau, którego obecność jest nieodzowną cechą choroby Alzheimera. Oprócz przedstawicieli immunoterapii, przedmiotem prac badawczych stały się również związki o działaniu przeciwzapalnym, metabolicznym i neuroprotektynym. W fazę badań klinicznych zostały wprowadzone ponadto związki działające objawowo, które wyrównując deficyty cholinergiczne, noradrenergiczne i glutaminianergiczne poprawiają funkcje poznawcze.

Słowa kluczowe:

choroba Alzheimera, amyloid β , białko tau, badania kliniczne, immunoterapia

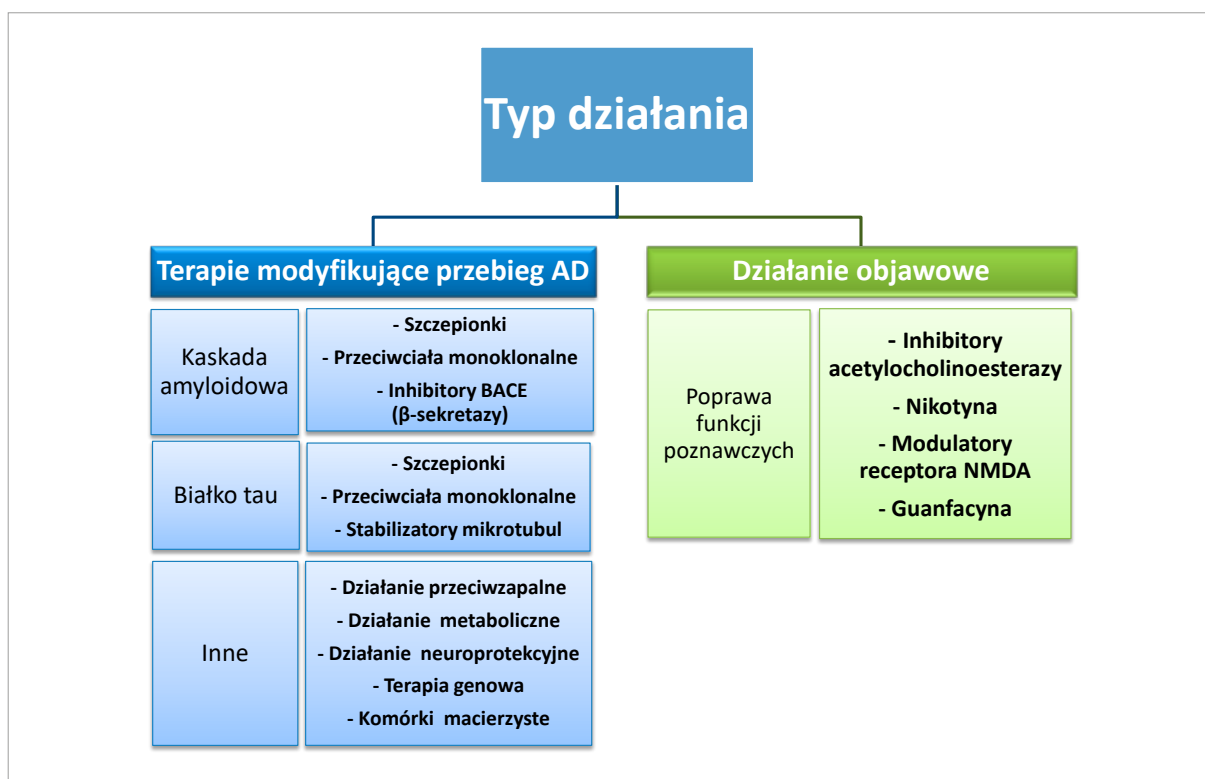
Summary:

Alzheimer's disease (AD) described as a chronic and irreversible neurodegenerative disease remains the most common cause of dementia. Due to the aging of the population, the incurability of AD has become a growing problem of medicine in the 21st century. Current treatment is only symptomatic, providing minimal, temporary improvement in the patient's cognitive function. This paper presents the latest trends in the search for effective pharmacotherapy capable of preventing or inhibiting AD progression. Since the exact pathogenesis of Alzheimer's disease is not known, the main therapeutic strategies are based only on the following hypotheses: amyloid cascade, tau protein, oxidative stress, neuroinflammation and those associated with dysfunction of the cholinergic system as well as glutamatergic. Most of the compounds currently tested in clinical trials are targeted at pathological amyloid β ($A\beta$), which is considered the cause of neurodegeneration, according to the most widely described cascade theory. Most of the compounds currently tested in clinical trials are targeted at pathological amyloid β ($A\beta$), which is the main cause of neurodegeneration according to the widely described theory of the amyloid cascade. Attempts to fight the toxic $A\beta$ are based on the following: immunotherapy (vaccines, monoclonal antibodies), compounds that inhibit its formation: γ -secretase inhibitors/modulators and β -secretase. Immunotherapy can also be used to increase the clearance of hyperphosphorylated tau protein, the occurrence of which is another feature of Alzheimer's disease. In addition to immunotherapy, anti-inflammatory, metabolic and neuroprotective compounds have been the subject of a number

Keywords:	of studies. A range of symptomatic compounds that improve cognitive functions by compensating cholinergic, noradrenergic and glutamatergic signaling deficits have also been investigated in clinical trials. Alzheimer's disease, amyloid β, tau protein, clinical trials, immunotherapy
GICID	01.3001.0014.9532
DOI:	10.5604/01.3001.0014.9532
Word count:	8 760
Tables:	6
Figures:	1
References:	73

Adres autora: dr n. farm. Wojciech Słupski, Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Jana Mikulicza-Radeckiego 2, 50-345 Wrocław, e-mail: wojciech.slupski@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów: **AAIC** - Międzynarodowa Konferencja Stowarzyszenia Alzheimera (Alzheimer's Association International Conference), **AAV** - wirus związany z adenowirusami (adeno-associated virus), **AChE** - acetylocholinoesteraza, **AD** - choroba Alzheimera (Alzheimer's disease), **ADAD** - autosomalnie dominująca postać choroby Alzheimera (autosomal dominant Alzheimer's disease), **ADHD** - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (attention-deficit hyperactivity disorder), **APH-1** - białko APH-1 (anterior pharynx-defective 1), **APOE** - apoliproteina E, APP - białko prekursorowe amyloidu (amyloid precursor protein), **ARIA-E** - zaburzenia związane z nagromadzeniem amyloidu w postaci obrzęku mózgu (amyloid related imaging abnormality-edema), **ATP** - adenozyntotryfosforan, **A β** - amyloid β , **BACE-1** - β -sekretyaza (β -amyloid cleaving enzyme 1), **BDPP** - bioaktywny preparat polifenolowy (bioactive dietary polyphenol preparation), **cAMP** - cykliczny adenozynto-3',5'-monofosforan, **COX** - cyklooksygenaza, **DHA** - kwas dokozaheksaenowy, **FDA** - Urząd ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration), **FLNA** - filamina A, **GLP-1** - glukagonopodobny peptyd-1 (glucagon-like-peptide-1), **GSK-3 β** - kinaza syntazy glikogenu 3 β (glycogen synthase kinase3 β), **hHERT** - katalityczna podjednostka ludzkiej telomerazy (human telomerase reverse transcriptase), **HHV-6A** - ludzki herpeswirus typu 6A (human herpesvirus 6A), **HIV-1** - ludzki wirus nabytego niedoboru odporności typu 1 (human immunodeficiency virus-1), **HMG-CoA** - reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA), **HSV-1** - wirus opryszczki pospolitej typu 1 (herpes simplex virus 1), **IACH** - inhibitory acetylocholinoesterazy, **IgE** - immunoglobulina E, **IGF-1** - insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (insulin-like growth factor 1), **IL** - interleukina, **LDL** - lipoproteiny o małej gęstości (low-density lipoprotein), **mAb** - przeciwciało monoklonalne (monoclonal antibody), **MCI** - łagodne zaburzenia poznawcze (mild cognitive impairment), **MMSE** - krótka skala oceny stanu psychicznego (Mini-Mental State Examination), **MSCs** - mezenchymalne komórki macierzyste (allogeneic human mesenchymal stem), **NLPZ** - niesteroidowe leki przeciwzapalne, **NMDA** - N-metylo-D-asparaginin, **NNRT** - nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), **OUN** - ośrodkowy układ nerwowy, p38MAPK - kinaza białkowa p38 aktywowana mitogenem (p38 mitogen-activated protein kinase), **PDE4** - fosfodiesteraza typu 4 (phosphodiesterase 4), **Pg** - Porphyromonas gingivalis, **PPAR- γ** - receptory aktywowane przez proliferujący peroksisomów typu gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **PGRMC1** - błonowy receptor progesteronowy 1 (progesterone receptor membrane component 1), **PSP** - postępujące porażenie nadjądrowe (progressive supranuclear palsy), **RCT** - randomizowane badanie kliniczne (randomized controlled trial), **RIPK1** - receptor oddziałujący na kinazę serynowo-treoninowo-białkową (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase1), **SAD** - postać sporadyczna choroby Alzheimera (sporadic Alzheimer's disease), **SNRI** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor), **SSRI** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor), **SGLT2** - kotransporter glukozy typu 2 zależny od jonów sodowych (sodium-glucose co-transporter 2), **SIGLEC3 (CD33)** - lektyny typu immunoglobulin wiążące kwas sialowy (sialic acid binding immunoglobulin-like lectin-3), **TNF- α** - czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α), **TREM2** - receptor obecny na komórkach mieloidalnych typu 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells2), **ZOMR** - zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.



Ryc. 1. Kierunki poszukiwań nowych leków na AD

Choroba Alzheimera (AD, Alzheimer's disease) jest przewlekłym, nieodwracalnym i stosunkowo powolnym w swej progresji schorzeniem neurodegeneracyjnym, stanowiącym najczęstszą przyczynę demencji. Głównymi objawami AD są zaburzenia poznawcze z postępującym upośledzeniem pamięci, mowy, orientacji w czasie i przestrzeni, a także spowolnienie ruchowe, zaburzenia zachowania i zmiany osobowości. Ze względu na to, iż najpoważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju tego schorzenia jest zaawansowany wiek, obserwowane od dłuższego czasu zjawisko starzenia się populacji ogólnej sprzyja coraz częstszym zachorowaniom na tę postać otępienia. Szacuje się, że cierpi na nią około 44 milionów ludzi na całym świecie, jednak jedynie u 11 mln spośród nich choroba ta została zdiagnozowana. Pojawia się najczęściej wśród mieszkańców Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. W Polsce, jak się ocenia, różne postacie otępienia dotyczą nawet do 500 000 osób, a 50% tej populacji chorych stanowią pacjenci z AD. Przewiduje się, że do 2050 r. zachorowalność na AD wzrośnie ponad trzykrotnie, a liczba chorych przekroczy 115 mln [4, 17].

AD jest ogromnym problemem zdrowotnym i wyzwaniem dla medycyny XXI w., nie tylko ze względu na wzrost średniej długości życia, ale także z powodu niedostępności leków wpływających w istotny sposób na naturalny przebieg choroby. Jest to w dużej mierze związane z tym, że początki procesu neurodegeneracyjnego AD prawdopodobnie wyprzedzają o 10-20 lat ujawnienie się pierwszych objawów klinicznych choroby. Nie poznano też dokładnie mechanizmów leżących u podstaw zwyrodnienia alzheimerowskiego [5, 6]. Mimo intensywnych badań od 2003 r.,

w którym to memantyna została zatwierdzona do stosowania w AD, nie udało się wprowadzić żadnego nowego leku. Poza memantyną, która jest niekompetycyjnym antagonistą receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginy), o działaniu neuroprotekcyjnym, podstawą współczesnej terapii są inhibitory acetylocholinoesterazy (IACHÉ): donepezyl, rywastygmina i galantamina, wyrównujące charakterystyczne dla AD niedobory cholinergiczne. Ich działanie ma charakter głównie objawowy i jedynie okresowo usprawnia funkcjonowanie poznawcze chorych [14, 18].

Obecnie, w różnych fazach badań klinicznych, znajduje się ponad 100 preparatów, z których większość to terapie modyfikujące przebieg AD. Drugą grupę tworzą związki nakierowane na leczenie objawów klinicznych: redukujące deficyty poznawcze lub przeciwdziałające zaburzeniom zachowania i objawom psychiatrycznym [14, 17, 18, 37]. Kierunki poszukiwań nowych leków na AD przedstawiono na ryc. 1.

W artykule przedstawiono nowe strategie terapeutyczne, ze szczególnym uwzględnieniem metod ściśle powiązanych z podłożem patogenetycznym AD, które, ograniczając akumulację β amyloidu ($A\beta$) i białka tau, mogą modyfikować naturalny przebieg choroby.

TERAPIE ANTYAMYLOIDOWE

Zgodnie z hipotezą „kaskady amyloidowej”, jej czynnikiem inicjującym proces uszkodzenia neuronów i rozwój otępienia jest nadmierne gromadzenie się patologicznych form $A\beta$, będącym głównym składnikiem zewnątrzkomórkowych

płytek starczych. Jest to wynikiem wielu nieprawidłowości w sekrecji oraz przetwarzaniu białka prekursorowego amyloidu (APP, amyloid precursor protein), które prowadzą do znaczącej dysproporcji między wytwarzaniem, a usuwaniem A β [45, 57].

W warunkach prawidłowych APP podlega obróbce proteolitycznej z udziałem α -sekreazy, która tnie to białko na dwie części: większą – rozpuszczalną oraz mniejszą, związaną z błoną komórkową. Fragment połączony z błoną komórkową jest dalej rozszczepiany przez γ -sekretazę. Drugi, alternatywny sposób cięcia APP, angażuje β -sekretazę (BACE-1, β -amyloid cleaving enzyme 1) oraz γ -sekretazę, a wynikiem tego procesu jest utworzenie gorzej rozpuszczalnych peptydów A β z tendencją do agregacji. Obydwa sposoby defragmentacji APP zachodzą w optymalnych warunkach w organizmie człowieka, z tą różnicą, iż cięcie z udziałem β - i γ -sekreazy odbywa się w endosomach, a drugi proces, w którym uczestniczy α -sekreaza odbywa się w obrębie błony komórkowej. Niemniej jednak, udział β -sekreazy w proteolizie APP stwarza większe prawdopodobieństwo tworzenia się złożeń amyloidowych, które mogą się przyczyniać do neurodegeneracji [15, 29, 45].

A β wpływa neurotoksycznie poprzez wiele mechanizmów, takich jak: dysfunkcja mitochondriów, stres oksydacyjny, zaburzenia hemostazy wapnia i rozwój odpowiedzi zapalnej [7, 22, 69]. A β może też indukować zmiany w szlakach sygnałowych, które, regulując aktywność kinazy syntazy glikogenu 3 β (GSK-3 β , glycogen synthase kinase 3 β), odpowiadają za hiperfosforylację białka tau. Hiperfosforylacja i polimeryzacja białka tau powoduje utratę jego powinowactwa do mikrotubul, a to destabilizuje cytoskielet. Hiperfosforylowane białko tau ma ponadto tendencję do agregacji i tworzenia wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrylarnych, których obecność, oprócz zewnątrzkomórkowych blaszek starczych składających się z A β , należy do podstawowych zmian histopatologicznych obserwowanych w AD [8, 20, 47]. Następstwem tych postępujących zaburzeń jest obumieranie neuronów, utrata połączeń synaptycznych i spadek zdolności poznawczych [20, 55].

Mimo iż dokładne miejsce i rola A β w patogenezie choroby Alzheimera nie zostały dotąd poznane, a hipoteza kaskady amyloidowej ma zarówno swoich zwolenników, jak i przeciwników, to jednak stanowi ona podstawę badań nad etiologią i patomechanizmem AD oraz poszukiwań nowych, skutecznych metod leczenia, opartych przede wszystkim na immunoterapii [17, 36, 57, 67].

Immunizacja czynna

Badanie kliniczne pierwszej szczepionki AN-1792, zawierającej wstępnie zagregowany A β , o pełnej długości (A β 1-42) zostało przerwane w II fazie, ze względu na działania niepożądane – aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne ZOMR) obserwowane u około 6% zaszczepionych pacjentów. Odpowiedź immunologiczna również nie była zadowalająca. Jedynie u 20% pacjentów pojawiły się właściwe przeciwciała, a finalny efekt kliniczny

szczepionki był porównywalny z rezultatem placebo [33]. Obecnie w badaniach klinicznych fazy II/III znajduje się szczepionka CAD106, której sekwencją immunogenną jest mały N-końcowy fragment A β (A β 1-6), przyłączony do nośnika pełniącego rolę adiuwantu, utworzonego z białkowego płaszcza bakteriofaga Q β . Jest zaprojektowana tak, aby zapewnić odpowiednią, powtarzalną prezentację antygeny i silną odpowiedź limfocytów B, wyrażającą się wytwarzaniem swoistych przeciwciał anti-A β , przy jednoczesnym braku stymulacji limfocytów T, która prowadzi do wystąpienia autoimmunologicznego ZOMR. W badaniach klinicznych II fazy CAD106 nie zaobserwowano działań niepożądanych charakterystycznych dla szczepionki AN-1792, a odpowiednie wytwarzanie przeciwciał rozwinęło się prawie u 75% pacjentów [26, 33, 67].

Do szczepionek II generacji zaliczany jest preparat UB-311, będący równomolową mieszaniną dwóch syntetycznych peptydów sprzężonych przez oligonukleotydową sekwencję z A β 1-14 [4]. Projektanci szczepionki zakładali uzyskanie uogólnionej odpowiedzi limfocytów B, preferencyjnej aktywacji limfocytów Th2, z pominięciem prozapalnej odpowiedzi limfocytów Th1. Wyniki fazy IIa badań klinicznych są zachęcające: przy dobrej tolerancji i bezpieczeństwie stosowania, szczepionkę charakteryzuje wysoka immunogenność (wskaźnik odpowiedzi immunologicznej wynosił 96%) [58].

Na podstawie przesłanek, iż nie tylko postać A β 42 może odgrywać istotną rolę w rozwoju demencji alzheimerowskiej, ale również postać o krótszym łańcuchu – A β 40, firma Araclon Biotech zaprojektowała szczepionkę ABvac40. Jest to pierwsza aktywna szczepionka, pod wpływem której generowane są immunoglobuliny skierowane przeciwko C-końcowemu odcinkowi peptydu A β 40 [41]. Trwa rekrutacja pacjentów w łagodnym stadium AD lub z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (MCI, mild cognitive impairment) do II fazy badań klinicznych, które mają zakończyć się w lutym 2022 r. [17].

Immunoterapia bierna

Bierna immunizacja, za pomocą humanizowanych przeciwciał monoklonalnych (mAbs, monoclonal antibodies), wydaje się obiecującą i bliską perspektywą terapii AD. W tym roku firma Biogen planuje bowiem wystąpić do amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) o rejestrację pierwszego mAb – aducanumabu [1]. Jest to przeciwciało wyselekcjonowane z ludzkich klonów limfocytów B, wyzwalanych przez neoepitopy obecne w rozpuszczalnych oligomerach A β i nierozpuszczalnych włóknach amyloidowych. Skierowane jest jedynie przeciwko patologicznym formom A β . Monomery amyloidu β , które pełnią główną rolę w procesach, takich jak: przeżywalność neuronów, uczenie się czy zapamiętywanie nie wchodzą w interakcję z aducanumabem [5]. Dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania III fazy z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo: EMERGE i ENGAGE zostały przerwane w oparciu o analizę nieskuteczności prognozującą małe prawdopodobieństwo osiągnięcia pierwszorzędowych punktów końcowych. Niemniej

jednak nowa analiza szerszego zakresu danych pochodzących z badania EMERGE wskazała, że aducanumab znacząco redukuje blaszki amyloidowe w obrębie mózgu i stężenie białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z łagodną postacią choroby, w sposób zależny od dawki i czasu, poprawiając funkcje poznawcze i ogólną sprawność życiową. Najczęstszą reakcją niepożądaną były, widoczne w badaniu obrazowym, zaburzenia związane z nagromadzeniem amyloidu, w postaci obrzęku mózgu (ARIA-E, amyloid related imaging abnormality-edema) oraz ból głowy. Uwzględniając częstość ARIA-E, w lutym 2020 r. Biogen rozpoczęła otwarte badania kliniczne fazy IIIb, których celem jest wyłącznie ocena tolerancji tego mAb [1]. Aducanumab może być zatem pierwszym zarejestrowanym lekiem redukującym postępy objawów klinicznych AD i pierwszą terapią, która potwierdziłaby tezę, że usunięcie złogów A β doprowadzi do uzyskania lepszych wyników klinicznych.

Innym przeciwciałem znajdującym się w próbach klinicznych jest gantenerumab, w pełni ludzkie mAb (IgG1), zdolne do swoistego oddziaływania z postacią zagregowaną A β . Gantenerumab zawiera dwa miejsca wiążące, z których jedno interferuje z N-końcem A β , podczas gdy drugie wiąże się ze środkową domeną peptydu. Badania kliniczne wykazały, że gantenerumab, w sposób zależny od dawki, redukuje liczbę blaszek amyloidowych w obrębie mózgu. Zjawisko to jest powiązane z wewnątrzkomórkowym wychwytem depozytów amyloidowych przez zaktywowany mikroglej [33]. W badaniach klinicznych fazy II/III (DIAN-TU-001, Dominantly Inherited Alzheimer Network Trials Unit-001), którego wyniki zaprezentowano w lutym tego roku, stwierdzono, że gantenerumab nie spowalnia procesu pogarszania się funkcji poznawczych u osób z ryzykiem autosomalnie dominującej postaci AD (ADAD, autosomal dominant Alzheimer's disease). Nie mniej jednak gantenerumab pozostaje nadal w badaniach klinicznych III fazy oceniających jego skuteczność u pacjentów ze sporadyczną postacią AD (SAD, sporadic Alzheimer's disease), bez uwraunkowań rodzinnych [28]. W badaniach III fazy znajduje się również BAN2401 – mAb, które selektywnie wiąże się z dużymi, rozpuszczalnymi agregatami A β (protofibrilami). W 2019 r. przerwano badania III fazy dwóch kolejnych mAb: crenezumabu [16] i solanezumabu [59], ze względu na prognozowany brak skuteczności u pacjentów z AD. Oba te przeciwciała, a także gantenerumab, są oceniane w badaniach prewencyjnych w myśl hipotezy, że przyczyną dotychczasowych niepowodzeń biernej immunoterapii przeciwyamyloidowej jest zbyt późny początek wdrażania terapii. Crenezumab testowany jest w badaniu ADAD, u osób ze zmutowanym genem preseniliny-1 (E280A), bez objawów choroby, a z podwyższonym ryzykiem jej rozwoju. Profilaktyczny potencjał przeciwciał monoklonalnych: solanezumabu oraz gantenerumabu, jest poddawany analizie w badaniu DIAN-TU oceniającym zdolność różnych leków do spowolnienia lub zapobieżenia ADAD.

W 2019 r. zakończyła się I faza badań klinicznych dwóch nowych mAbs: LY3372993 i NPT088, jednak wyniki badań nie zostały opublikowane. W listopadzie 2021 r. mają się zakończyć badania II fazy LY3002813 [17].

Hamowanie produkcji amyloidu β

Inhibitory i modulatory γ -sekreazy

Enzymy proteolityczne: β -sekreaza oraz γ -sekreaza, które pełnią zasadniczą rolę w powstawaniu agregatów amyloidowych, stanowią jeden z celów nowych, przeciwołędpiennych strategii terapeutycznych [13, 17].

Sekreaza- γ to wielopodjednostkowy, transbłonowy kompleks proteazowy, składający się z czterech elementów: nikastryny, preseniliny, białka APH-1 (anterior pharynx – defective1), a także wzmacniacza presenilinowego-2. Kompleks γ -sekreazy, oprócz cięcia APP, jest fizjologicznie zaangażowany w proteolizę ponad dziesięćdziesięciu innych śródbłonowych białek sygnałowych [13, 44].

Dotychczasowe badania kliniczne inhibitorów i modulatorów γ -sekreazy nie przyniosły zadowalających rezultatów. Badania pierwszego nieselektywnego inhibitora γ -sekreazy – semagacestatu zostały przerwane na poziomie fazy III ze względu na, zależne od dawki, pogorszenie się pamięci i funkcjonowania pacjentów oraz liczne działania niepożądane: infekcje, objawy żołądkowo-jelitowe czy nieczerniakowe raki skóry. Wydaje się, że przyczyną tych obserwowanych działań był cechujący semagacestat brak wybiórczości, skutkujący zaburzeniem funkcji białka Notch, będącego również substratem γ -sekreazy. W celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych wynikających z interakcji z białkiem Notch stworzono nową, II generację inhibitorów γ -sekreazy, o selektywnym działaniu.

Opracowano także alternatywę dla inhibitorów w postaci tzw. modulatorów γ -sekreazy, których mechanizm działania wiąże się ze zmianą aktywności proteolitycznej enzymu [33]. Badania kliniczne selektywnych inhibitorów γ -sekreazy: avagacestatu i begacestatu zostały przerwane, odpowiednio w fazie II i I ze względu na niezadowalającą skuteczność, a w przypadku avagacestatu poważne działania niepożądane.

Badania modulatorów aktywności proteolitycznej γ -sekreazy przerwano na etapie II fazy (EVP-0962) lub III (tarenflurbil, itanapraced) fazy. W przypadku tarenflurbilu, który jest R-enancjomerem flurbiprofenu pozbawionym, w przeciwieństwie do S-flurbiprofenu, działania przeciwzapalnego związanego z hamowaniem cyklooksygenazy (COX), u pacjentów obserwowano pogorszenie funkcji poznawczych i ogólnej sprawności w zakresie czynności życiowych [44]. Obecnie nie ma żadnych nowych zarejestrowanych badań klinicznych dotyczących tego kierunku badań.

Modulatory/aktywatory α -sekreazy

Jedynym aktywatorem antyamyloidogenego szlaku trawienia APP prowadzonego przez α -sekreazę poddawany obecnie próbom klinicznym jest APH-1105. W badaniach II fazy oceniana jest tolerancja, bezpieczeństwo i skuteczność donosowej aplikacji nanocząstek APH-1105 u pacjentów z łagodną do umiarkowanej AD [17, 18].

Tabela 1. Preparaty o działaniu anty-amyloidowym w badaniach klinicznych

Nazwa produktu	Faza badań klinicznych	Numer identyfikacyjny badania klinicznego (clinicalTrials.gov)	Sponsorzy badań	Planowana data zakończenia badań
Immunoterapia czynna (szczepionki)				
ABvac40	II	NCT03461276	Araclon Biotech S.L.	Luty, 2022
CAD106	II/III	NCT02565511	Novartis Pharmaceuticals	Marzec, 2025
Immunoterapia bierna (przeciwciała monoklonalne)				
BAN2401	III	NCT03887455	Eisai Inc., Biogen	Marzec, 2024
Crenezumab	II	NCT03977584	Genentech, Inc.	Luty, 2022
Gantenerumab	III	NCT01224106 NCT02051608 NCT03443973 NCT03444870	Hoffmann-La Roche	Sierpień, 2020 Kwiecień, 2021 Marzec, 2023 Marzec, 2023
Solanezumab (LY2062430)	III	NCT02008357	Eli Lilly and Company	Lipiec, 2022
Gantenerumab i Solanezumab	II/III	NCT01760005	Washington University School of Medicine	Marzec, 2021
LY3002813	II	NCT03367403	Eli Lilly and Company	Listopad, 2021
Modulatory/aktywatory α-sekreazy				
APH-1105	II	NCT03806478	Aphios	Grudzień, 2022
Związki o różnych mechanizmach działania				
Efawirenz	I	NCT03706885	Case Western Reserve University	Grudzień, 2020
Elayta	I	NCT03522129	Cognition Therapeutics	Marzec, 2021

Inhibitory β -sekreazy

β -Sekretaza (BACE1) jest enzymem z grupy proteaz aspartylowych i podobnie jak γ -sekreaza, oprócz cięcia APP, pełni istotną rolę w metabolizmie wielu innych białek, m.in. neureguliny-1, odpowiedzialnej za mielinizację neuronów [34]. Chociaż BACE1 wydaje się atrakcyjnym celem do tworzenia nowych leków na AD, w dotychczasowych dużych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, nie stwierdzono korzystnego działania kilku inhibitorów tego enzymu (lanabecestat, verubecestat, atabacestat) ani u pacjentów z AD, ani u zdrowych osób z ryzykiem rozwoju tego schorzenia. A niektóre z tych inhibitorów, np. verubecestat, powodowały pogorszenie pamięci i zdolności codziennego funkcjonowania u pacjentów z prodromalnym AD, wywołując jednocześnie poważne działania niepożądane [15, 23, 32, 50].

Z powodu negatywnej oceny stosunku korzyści do ryzyka (benefit/risk ratio) w 2019 r. zaprzestano badań dwóch kolejnych inhibitorów BACE1. W lipcu, firma Novartis

przerwała badanie prewencyjne fazy II/III (Generation S1 i S2), z użyciem umibecestatu (CNP520), którego uczestnikami były osoby z prawidłowymi funkcjami poznawczymi, obciążone wysokim ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera (posiadających allel $\epsilon 4$ (ApoE4), w wieku 60–70 lat) [43, 63]. We wrześniu firmy Biogen i Eisai zaprzestały badań III fazy (MISSION AD1 i AD2) oceniających bezpieczeństwo i skuteczność elenebecestatu (E2609) u chorych z wczesnym stadium AD [25].

Związki o innych mechanizmach działania

W badaniach I fazy oceniany jest efawirenz, będący nie-nukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy (NNRT, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) HIV-1 (human immunodeficiency virus-1, ludzki wirus nabytego niedoboru odporności-1) [17].

Podstawą działania leku jest zdolność do aktywacji 24-hydroksylazy cholesterolowej (CYP46A1), przekształcającej mózgowy cholesterol do 24-hydroksycholesterolu.

Tabela 2. Preparaty o działaniu anty-tau w badaniach klinicznych

Nazwa produktu	Faza badań klinicznych	Numer identyfikacyjny badania klinicznego (clinicalTrials.gov)	Sponsorzy badań	Planowana data zakończenia badań
Inhibitory fosforylacji				
ANAVEX 2-73	II	NCT02756858	Anavex Life Sciences Corp.	Listopad, 2020
	II/III	NCT03790709		Grudzień, 2021
Nikotynamid	II	NCT03061474	University of California, Irvine	Czerwiec, 2020
Inhibitory agregacji				
TRx0237 (LMTX, LMTM)	III	NCT03446001	TauRx Therapeutics Ltd	Grudzień, 2022
Przeciwciała monoklonalne				
ABBV-8E12 (C2N-8E12)	II	NCT02880956	AbbVie	Lipiec, 2021
BIB092 (gosuranemab)	II	NCT03352557	Biogen	Marzec, 2024
LY3303560 (zagotenemab)	II	NCT03518073	Eli Lilly	Październik, 2021
R07105705 (semorinemab)	II	NCT03289143	Genentech Inc.	Wrzesień, 2022
	II	NCT03828747		Czerwiec, 2023

24-Hydroksylacja cholesterolu jest głównym szlakiem usuwania cholesterolu z mózgu i głównym mechanizmem regulującym jego homeostazę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). U transgenicznym myszy (5XFAD) efa-wirenz zwiększał usuwanie cholesterolu z mózgu, istotnie redukował depozyty A β i neurozapalenie, poprawiając pamięć [53].

Deficyt pamięci ma zapobiegać również Elayta (CT1812, faza I), allosteryczny antagonist receptoru sigma-2 /PGRMC1 (błonowy receptor progesteronowy-1, progesterone receptor membrane component 1), który pośredniczy w wiązaniu toksycznych oligomerów A β z błoną neuronalną [25]. Preparaty o działaniu antyamyloidowym znajdujące się obecnie w badaniach klinicznych zestawiono w tabeli 1.

TERAPIE NAKIEROWANE NA BIAŁKO TAU

Zgodnie z hipotezą wiążącą patogenezę AD z białkiem tau, istotną rolę w procesie neurodegeneracji odgrywa hiperfosforylacja, nieprawidłowe fałdowanie i następca agregacja tego białka. Akumulacja nieprawidłowego białka tau, w postaci spletków neurofibrilarnych, jest prawdopodobnie następstwem uszkodzenia neuronalnego wywołanego A β a nie procesem pierwotnym [4, 8, 12]. Ponieważ zmiany te pojawiają się później niż płytki starcze, terapie przeciwdziałające tworzeniu się agregatów białka tau mogą być szansą na skuteczne leczenie pacjentów będących już w objawowym okresie choroby. Za stopień

fosforylacji białka tau odpowiadają kinazy i fosfatazy, które w warunkach fizjologicznych regulują równowagę między fosforylacją i defosforylacją. Strategie skierowane na białko tau obejmują: hamowanie hiperfosforylacji i agregacji białka tau, stabilizację mikrotubul oraz immunoterapię [8, 12, 20, 38, 48].

Inhibitory fosforylacji białka tau

Spośród kinaz proteinowych uczestniczących w fosforylacji białka tau najważniejsza wydaje się GSK-3 β . Inhibitorem tego enzymu obecnie ocenianym w badaniach klinicznych fazy II/III jest ANAVEX 2-73, który ponadto pobudza receptory sigma-1(σ -1) i muskarynowe. Receptory σ -1 uczestniczą w neuroprotekcji i neuroplastyczności oraz podobnie jak receptor muskarynowy, w procesach pamięciowych [17]. Celem przeciwalzheimerowskich strategii terapeutycznych stała się również kinaza białkowa Fyn, z rodziny kinaz tyrozynowych. Uczestniczy w fosforylacji białka tau (w obrębie jego N-końcowej domeny) w dendrytach, a także odgrywa rolę w amyloidowym szlaku sygnałowym. Inhibitor tego enzymu sarakatynib (AZD0530) redukował deficyty pamięci u myszy transgenicznym, a w badaniu klinicznym fazy I miał dobry profil tolerancji i bezpieczeństwa [17, 18]. Jednak zakończone w sierpniu 2019 r. wielośrodkowe badanie kliniczne fazy IIa z udziałem 159 pacjentów z łagodną postacią AD nie wykazały istotnego wpływu AZD0530 na mózgowy metabolizm glukozy, funkcjonowanie poznawcze ani na zmiany neuroobrazowe mózgu.

Tabela 3. Preparaty o działaniu przeciwzapalnym w badaniach klinicznych

Związek	Mechanizm działania	Efekt leczniczy	Faza badania	Numer badania (clinicalTrials.gov)	Sponsor	Planowana data zakończenia badania
AL002	Przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorom TREM2 ¹	Działanie przeciwzapalne	I	NCT03635047	Alector Inc.	Marzec, 2020
AL003	Przeciwciała monoklonalne rozpoznające SIGLEC-3 ²	Reaktywacja mikrogleju i komórek immunologicznych w OUN ³ .	I	NCT03822208	Alector Inc.	Lipiec, 2020
ALZT-OP1a + ALZT-OP1b (kromoglikan + ibuprofen)	Stabilizator mastocytów (kromoglikan) + NLPZ ⁴ (ibuprofen)	Redukcja uszkodzeń neuronalnych- mastocyty mogą uczestniczyć w patologii AD ⁵ . Działanie anty-amyloidowe.	III	NCT02547818	AZTherapies, Inc.	Grudzień, 2020
BPN14770	Inhibitor PDE4 ⁶	Wydłużenie aktywności cAMP ⁷ (poprawa pamięci)	II	NCT03817684	Tetra Discovery Partners	Luty, 2020
COR388	Inhibitor proteaz bakteryjnych, patogenów przyzębia	Redukcja neurozapalenia i degeneracji hipokampa.	II/III	NCT03823404	Cortexyme	Grudzień, 2020
GRF6019	Frakcja białek osocza ludzkiego (i.v.)	Przeciwdziałanie zapaleniu i procesom degeneracyjnym związanych z wiekiem	II	NCT03765762	Alkahest, Inc.	Marzec, 2020
XPro1595	Inhibitor TNF-α ⁹ drugiej generacji	Działanie przeciwzapalne.	I	NCT03943264	Inmune Bio, Inc.	Grudzień, 2020
Masytynib	Selektywny inhibitor kinaz	Wpływ na mastocyty, modulacja procesów zapalnych.	III	NCT01872598	AB Science	Grudzień, 2020
Montelukast	Antagonista receptora leukotrienowego	Redukcja stanu zapalnego (poprawa pamięci).	II	NCT03402503	IntelGenx Corp.	Październik, 2020
Neflamapimod (VX-745)	Selektywny p38MAPK ¹⁰	Działania przeciwzapalne, wpływ na plastyczność synaptyczną, redukcja płytki amyloidowej	II	NCT03435861	University Hospital, Toulouse EIP Pharma Inc	Styczeń, 2021
PTI-125	Wiązanie z filaminą A	Działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne	II	NCT04079803	Cassava Sciences, Inc.	Kwiecień, 2020
Salsalat	NLPZ	Redukcja uszkodzeń neuronalnych	I	NCT03277573	Adam Boxer University of California	Październik, 2019 (status: rekrutacja)
Walacyklowir	Lek przeciwwirusowy	Działanie przeciwzapalne	II	NCT03282916	New York State Psychiatric	Sierpień, 2022
			II	NCT02997982	Institute Hugo Lovheim	Kwiecień, 2020

¹ TREM2 – receptor obecny na komórkach mieloidalnych 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2); ² SIGLEC3 (CD33) – lektyny typu immunoglobulin wiążące kwas sialowy (sialic acid binding immunoglobulin-like lectin-3); ³ OUN – ośrodkowy układ nerwowy; ⁴ NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; ⁵ AD – choroba Alzheimera (Alzheimer's disease); ⁶ PDE4 – fosfodiesteraza 4 (phosphodiesterase 4); ⁷ cAMP – cykliczny adenozyno-3',5'-monofosforan; ⁸ RIPK1 – receptor oddziałujący na kinazę serynowo-treoninowo-białkową (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1); ⁹ TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α (tumor necrosis factor α); ¹⁰ p38MAPK – kinaza białkowa p38 aktywowana mitogenem p38 (mitogen-activated protein kinase).

Poprzez inhibicję deacetylazy histonów, proces fosforylacji białka tau ma hamować nikotynamid (witamina B3/niacyna), oceniany pod tym kątem w badaniach II fazy z udziałem pacjentów z AD lub MCI [17].

Spośród inhibitorów agregacji białka tau badany jest obecnie TRX0237, będący zredukowaną postacią błękitu metylenowego (chlorek metylotioninowy, MTC), który charakteryzuje się lepszą biodostępnością i tolerancją. Uważa się, że TRX0237 może zarówno zapobiegać agregacji białka tau, jak i rozpuszczać istniejące już agregaty. Dwa badania kliniczne III fazy nie spełniły zakładanego pierwszorzędowego punktu końcowego. Niemniej jednak niedawno rozpoczęły się nowe badania III fazy testujące skuteczność TRX0237 w AD [17].

Jako stabilizator mikrotubul testowano wiążący się z tubuliną, syntetyczny taksan trzeciej generacji – TPI 287 (abetaotaxane). I faza badań klinicznych wykazała jednak, że związek jest nieefektywny i źle tolerowany [61].

Immunoterapia

Pomimo niezadowalających wyników kilku zaawansowanych badań klinicznych oceniających możliwość zastosowania immunoterapii antyamyloidowej w leczeniu AD, kierunek ten pozostaje obiecującym podejściem terapeutycznym do walki z akumulacją patologicznych białek, która prowadzi do neurodegeneracji.

Pierwsza testowana szczepionka przeciwko białku tau – AADvac-1 zawiera syntetyczny peptyd (tau294-305) odpowiadający naturalnie występującemu, skróconemu i nieprawidłowo sfałdowanemu białku tau. Badania na transgenicznym myszku wykazały, że AADvac-1 w 95% redukuje hiperfosforylację białka tau i poprawia pamięć. W badaniu klinicznym I fazy AADvac-1 miała korzystny profil bezpieczeństwa i indukowała wysoki poziom przeciwciał antytau [48]. W 2016 r. wszczęto wieloosrodkowe badanie kliniczne kolejnej – II fazy oceniające bezpieczeństwo i skuteczność AADvac-1 w umiarkowanym stadium AD. Wstępne rezultaty ogłoszone we wrześniu 2019 r. wykazały, że u 98,2% pacjentów otrzymujących szczepionkę wytworzyły się przeciwciała przeciwko białku tau, a leczenie było dobrze tolerowane. Analiza zmian poziomu różnych markerów AD sugeruje, że AADvac1 może spowalniać progresję schorzenia. Bazując na tych danych firma Axon poszukuje globalnego partnera do realizacji kolejnego etapu badań klinicznych [6].

Próby kliniczne dotyczące immunoterapii biernej są bardziej liczne. Testowane są (w II fazie) przeciwciała monoklonalne: ABBV-8E12, BIIB092 – gosuranemab, LY3303560 – zagotenemab i RO7105705 – semorinemab [17]. ABBV-8E12 w badaniach na myszku transgenicznym znacząco redukował poziom patologicznego białka tau, zapobiegał utracie neuronów i deterioracji kognitywnej. W I fazie badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z PSP (postępujące porażenie nadjądrowe, progressive supranuclear palsy) ABBV-8E12 był bezpieczny i dobrze tolerowany. Wieloosrodkowe badania II fazy dotyczące AD mają się

zakończyć w lipcu 2021 r. W 2024 r. mają się również zakończyć badania BIIB092 (gosuranemab), który, podobnie jak ABBV-8E12, odznaczał się dobrym profilem bezpieczeństwa w badaniach I fazy u chorych z PSP [12, 17, 47]. W latach 2017 i 2019 rozpoczęły się badania II fazy RO7105705 z udziałem pacjentów z prodromalną lub umiarkowaną AD, których zakończenie planowane jest odpowiednio w 2022 i 2023 r. [17]. Preparaty o działaniu antytau znajdujące się obecnie w badaniach klinicznych zestawiono w tabeli 2.

ZWIĄZKI O DZIAŁANIU PRZECIWZAPALNYM

Zgodnie z hipotezą „zapalną” sformułowaną przez Krstic i Knuesel [40], główną rolę w patogeniezie AD odgrywa stan zapalny w mózgu (neurozapalenie), wynikający z nadmiernej indukcji astrocytów oraz komórek mikrogleju. Poparciem tej koncepcji były dane epidemiologiczne sugerujące ochronne działanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [22]. Chociaż efekt protekcyjny NLPZ nie został potwierdzony w randomizowanych badaniach klinicznych i metaanalizach, jak też w dotychczasowych próbach klinicznych u pacjentów z AD, obecnie testowany jest ibuprofen (ALZT-OP1a), będący inhibitorem cyklooksyzgenaz i agonistą receptora PPAR-γ (receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów, peroxisome proliferator-activated receptor gamma) w połączeniu z kromoglikanem (ALZT-OP1b) – lekiem przeciwalergicznym, hamującym degradację komórek tłuszczowych [17]. W zależności od stanu aktywacji mikroglej może albo fagocytować Aβ, wykazując tym samym charakter przeciwzapalny, albo wydzielać prozapalne cytokiny i wolne rodniki, prowadząc do zapalenia neuronalnego [7, 22]. W badaniach przedklinicznych wykazano, iż kromoglikan (zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z ibuprofenem) promował aktywację mikrogleju nakierowaną na fagocytozę Aβ42, ponadto oba leki (podawane osobno, jak i w skojarzeniu) znacząco obniżały poziom Aβ40 oraz Aβ42 w obrębie mózgu myszy transgenicznym Tg2576. Dane te sugerują, że testowane związki mają właściwości antyagregacyjne lub też mogą nasilać klirens Aβ. Te obiecujące rezultaty pochodzące z badań doświadczalnych muszą zostać jednak potwierdzone w badaniach klinicznych [70].

W czerwcu 2019 r. opublikowano wstępne wyniki III fazy badań masytynibu, stosowanego jako terapia dodana do IACHe i/lub memantyny. Zaobserwowano pozytywny trend zarówno w poprawie pamięci, jak i funkcjonowania w życiu codziennym. Masytynib jako inhibitor kinazy C-Kit Lyn blokuje mastocyty, które po przekroczeniu bariery krew-mózg, uwalniają mediatory zapalne. Ponadto, przez blokadę kinazy tyrozynowej Fyn może zakłócać kaskadę sygnalizacyjną Aβ i modulować fosforylację białka tau [1].

W fazie II/III badań klinicznych testowany jest małowadziowy związek – COR388, będący inhibitorem gingipain, enzymów wytwarzanych przez *Porphyromonas gingivalis* (Pg), beztlenowej Gram-ujemnej bakterii o podstawowym znaczeniu w rozwoju zapalenia przyzębia (paradontozy). Badania sugerują, że przewlekłe zapalenie przyzębia jest czynnikiem ryzyka rozwoju AD, gdyż zarówno Pg, jak i toksyczne gingipainy występują w mózgach chorych. Poziom tych enzymów może korelować z obecnością dwóch

Tabela 4. Związki o działaniu metabolicznym w badaniach klinicznych

Związek	Mechanizm działania	Efekt terapeutyczny	Faza badań	Nr badania (clinicalTrials.gov)	Sponsor	Przewidywana data zakończenia badania
Atorwastatyna [#]	Statyna	Działanie hipolipemizujące	II/III	NCT02913664	University of Texas Southwestern Medical Center	Marzec, 2022
Benfotiamina	Syntetyczna tiamina (witamina B1)	Zwiększenie mózgowego wykorzystania glukozy Usprawnienie wielu procesów komórkowych (poprawa pamięci)	II	NCT02292238	Burke Medical Research Institute	Listopad, 2019 (status: aktywne)
Dapagliflozyna	Inhibitor SGLT2 ¹	Zwiększenie insulinowrażliwości (poprawa pamięci)	I/II	NCT03801642	Jeff Burns, MD	Październik, 2020
Insulina aspart (donosowa)	Zwiększenie sygnału insulinowego w mózgu	Neuroprotekcja, nasilenie funkcji neuronalnej, ochrona przed toksycznością amyloidu	I	NCT02462161	Wake Forest University Health Sciences	Kwiecień, 2019 zakończone
Insulina glulizynowa (donosowa)	Zwiększenie sygnału insulinowego w mózgu	Nasilenie sygnału komórkowego, promowanie metabolizmu	II	NCT02503501	HealthPartners Institute	Luty, 2020
Liraglutyd	Agonista GLP-1 ²	Nasilenie sygnalizacji komórkowej (poprawa pamięci)	II	NCT01843075	Imperial College London	Grudzień, 2019
Leuporelina	Agonista receptora hormonu uwalniającego gonadotropinę	Hamowanie mózgowej produkcji hormonu uwalniającego gonadotropinę (poprawa pamięci)	II	NCT03649724	Weill Medical College of Cornell University	Luty, 2026
Symwastatyna	Statyna	Działanie hipolipemizujące, obniżenie poziomu Aβ	IV	NCT00842920	Charite University,	Luty, 2021

[#] + amlodypina + losartan + aerobik; ¹ SGLT2- kotransporter glukozy typu 2 zależny od jonów sodowych (sodium-glucose co-transporter 2); ² GLP-1 - glukagonopodobny peptyd-1 (glucagon-like-peptide-1).

innych białek powiązanych z rozwojem AD: tau i ubikwityny. W modelach zwierzęcych AD wykazano, że COR388 zmniejsza obecność Pg w mózgu po zakażeniu tą bakterią, redukuje wytwarzanie Aβ42 i neurozapalenie oraz działa ochronnie na neurony hipokampa [21].

W maju 2019 r. z powodzeniem zakończono II fazę jednego z dwóch badań klinicznych dotyczących skuteczności w AD frakcji białek osocza ludzkiego (GRF6019). Preparat spowalniał proces pogarszania się funkcji poznawczych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej AD, przeciwdziałając procesom zapalnym i neurodegeneracyjnym związanym z wiekiem [52]. Obecnie trwają badania II fazy z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną AD i zawansowaną demencją.

Nie opublikowano jeszcze wyników I fazy badań klinicznych DNL747, których zakończenie zaplanowano na

sierpień 2019 r. Jest to inhibitor receptora RIPK1 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase-1, receptor oddziałujący na kinazę serynowo-treoninowo-białkową), uznawanego za kluczowe białko sygnalizacyjne w zależnym od receptora TNF-α (tumor necrosis factor α – czynnik martwicy nowotworu α) szlaku apoptozy i neuroza palenia [20]. Podobnie, nie są jeszcze znane wyniki zakończonej w lipcu 2019 r. II fazy badań klinicznych neflamapimodu (VX-745), selektywnego inhibitora izoformy α kinazy białkowej p38 aktywowanej mitogenem (p38 MAPKα, p38 mitogen-activated protein kinase) – „kinazy stresu”. p38 MAPKα jest obecna w mikrogleju, gdzie stymuluje wydzielanie prozapalnych cytokin: TNF-α i interleukiny-1β (IL-1β) w odpowiedzi na różne stresory, w tym Aβ42. Występuje też w neuronach, wpływając na plastyczność synaptyczną i lokalizację białka tau [2, 7, 42].

W badaniach II fazy oceniany jest m.in.: PTI-125 i BPN14770. PTI-125 – to małowcząsteczkowy związek, który łącząc się z nieprawidłową postacią białka zwanego filaminą A (FLNA), przywraca jej prawidłową strukturę i aktywność. Nieprawidłowo sfałdowana FLNA obecna jest w mózgu wielu chorych z AD i, jak się uważa, odgrywa istotną rolę w rozwoju neurozapalenia i wewnątrzneuronalnej depozycji Aβ i białka tau. BPN14770 hamuje fosfodiesterazę 4D (PDE4, phosphodiesterase-4), enzym odgrywający ważną rolę w formowaniu pamięci, procesie uczenia się, jak również w neurozapaleniu i pourazowym uszkodzeniu mózgu [17].

W fazie I znajduje się AL002, przeciwciało monoklonalne aktywujące receptory TREM2 (receptor obecny na komórkach mieloidalnych-2, triggering receptor expressed on myeloid cells 2), które moduluje odpowiedź zapalną. Z rzadką mutacją genu kodującego ten receptor (R47H) związane jest istotnie większe ryzyko rozwoju AD. AL002 przez stymulację receptorów TREM2 zwiększa fagocytyczne właściwości makrofagów i ogranicza procesy zapalne [17, 34].

Uważa się, że infekcje wirusowe, poprzez indukcję przewlekłego stanu zapalnego, mogą być czynnikiem wyzwalającym procesy neurodegeneracyjne. W mózgach pacjentów z AD wykrywane są herpeswirusy: HSV-1 (herpes simplex virus 1, wirus opryszczki pospolitej typu 1), HHV-6A (human herpesvirus 6A, ludzki herpeswirus typu 6A) i HHV-7, które mogą promować odkładanie się płytki amyloidowej i sprzyjać progresji tego schorzenia. Wstępne wyniki II fazy badań walacyklowiru (VALZ - Pilot – Valaciclovir Treatment to Individuals with Early Alzheimer's Disease), z udziałem pacjentów z wczesnym stadium AD, nosicieli allelu APOEε4 oraz z wykrytymi przeciwciałami IgG (immunoglobulina G) anty-HSV1, wydają się potwierdzać ten związek. Po czterotygodniowej kuracji walacyklowirem zaobserwowano poprawę sprawności psychicznej chorych w skali MMSE (Mini-Mental State Examination, Krótka Skala Oceny Stanu Psychicznego) przy dobrej tolerancji leku [10, 17].

Preparaty o działaniu przeciwwzapalnym znajdujące się w badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli 3.

ZWIĄZKI O DZIAŁANIU METABOLICZNYM

Cukrzyca, zwłaszcza cukrzyca typu 2, zwiększa ryzyko rozwoju MCI i AD. Osłabienie sygnału insulinowego i funkcji receptora IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu-1, insulin-like growth factor-1) zwiększa bowiem akumulację Aβ w uszkodzonych obszarach mózgu, nasila stres oksydacyjny, neurozapalenie i dysfunkcje mitochondriów, osłabia integralność neuronów powodując neurodegenerację. Istnieje pogląd, że AD może być swoistą, charakterystyczną dla mózgu postacią cukrzycy („cukrzycą typu 3”), która łączy patogenetyczne cechy cukrzycy typu 1 i 2 [46]. W oparciu o te przesłanki przypuszcza się, że insulina i inne leki przeciwcukrzycowe mogą modyfikować przebieg AD.

W lipcu 2019 r. na Międzynarodowej Konferencji Stowarzyszenia Alzheimer'a (Alzheimer's Association Interna-

tional Conference, AAIC) przedstawiono wyniki II/III fazy badań Humuliny R. Stwierdzono, że donosowa aplikacja tej krótko działającej insuliny ludzkiej, z użyciem nowego modelu inhalacyjnego, zapewniającego bezpośrednią penetrację do mózgu z ominięciem płuc, spowalnia tempo narastania zaburzeń funkcji poznawczych o 1–2 lata. Pozytywny wpływ insuliny na procesy pamięci jest związany z usprawnieniem komunikacji komórkowej, zwiększeniem mózgowego przepływu krwi, ochroną synaps przed toksycznym działaniem Aβ i białka tau, zwiększeniem neurogenezy i plastyczności synaptycznej [3].

W 2019 r. zakończono badania I fazy insuliny aspart, jednak wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. W fazie II znajduje się inny analog szybko i krótko działający – insulina glulizynowa, podawana również donosowo [17].

Badaniom klinicznym II fazy z udziałem chorych z łagodną i umiarkowaną postacią AD poddawany jest liraglutyd – agonista receptorów GLP-1 (glukagonopodobny peptyd-1, glucagon-like-peptide-1) i modulator kanałów jonowych, stosowany w terapii cukrzycy typu 2. W modelu zwierzęcym AD (u APP/PS1 myszy) GLP-1 i jego analogi, obniżały poziom Aβ, hamowały neurozapalenie i stres oksydacyjny, zmniejszały tempo utraty neuronów, poprawiając funkcje poznawcze [27].

W październiku 2020 r. miały się zakończyć badania fazy I/II dapagliflozyny, która reprezentuje najnowszą klasę leków przeciwcukrzycowych – inhibitorów kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2). Dapagliflozyna poza inhibicją SGLT2, zmniejsza insulinooporność i hamuje acetylocholinoesterazę [56].

Pośród innych leków o działaniu metabolicznym, w badaniach klinicznych znajdują się dwie lipofilne statyny: symwastatyna i atorwastatyna. Działanie protekcyjne symwastatyny, która w badaniach pacjentów z AD obniżała poziom Aβ w płynie mózgowo-rdzeniowym, oceniane jest w badaniu SIMaMCI (Trial of Simvastatin in Amnesic Mild Cognitive Impairment, NCT00842920 faza IV). Miarą skuteczności leku w tym badaniu jest czas konwersji MCI w demencję, a jego wstępne wyniki mają być dostępne w sierpniu tego roku. Atorwastatyna testowana jest w badaniu prewencyjnym (faza II/III), które łączy polifarmakoterapię z aktywnością fizyczną. Poza atorwastatyną stosowane są leki hipotensyjne: losartan i amlodypina, które w połączeniu z aerobikiem mają przeciwdziałać czynnikom ryzyka AD, jakimi są: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i brak aktywności fizycznej [17].

Związki o działaniu metabolicznym znajdujące się w badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli 4.

PREPARATY O DZIAŁANIU NEUROPROTEKCYJNYM I NEUROREGENERACYJNYM

Wśród licznych substancji, które poprzez różne mechanizmy, mogą hamować charakterystyczny dla AD postępujący

Tabela 5. Związki o działaniu neuroprotektynym w badaniach klinicznych

Związek	Mechanizm działania	Efekt leczniczy	Faza badania	Numer badania (clinicalTrials.gov)	Sponsor	Planowana data zakończenia badania
AMX0035	Blokuje stres mitochondrialny	Hamuje obumieranie neuronów i neurozapalenie	II	NCT03533257	Amylyx Pharmaceuticals Inc.	Wrzesień, 2020
AGB101 (mała dawka lewetiracetamu)	SV2A ¹ modulator	Zmniejsza indukowaną Aβ ² nadpobudliwość neuronalną	III	NCT03486938	AgeneBio	Listopad, 2022
Allopregnanolon (Allo-IM)	Modulator receptora GABA ³	Promuje neurogenezę	I	NCT03748303	University of Arizona	Październik, 2020
BHV4157 (troryluzol)	Modulator glutaminianu	Redukuje poziom glutaminianu w synapsach mózgowych	II/III	NCT03605667	Biohaven Pharmaceuticals, Inc.	Grudzień, 2020
Cilostazol	Inhibitor PDE3 ⁴	Redukuje akumulację Aβ i fosforylację białka tau, poprawia krążenie mózgowe	II	NCT02491268	National Cerebral and Cardiovascular Center	Grudzień, 2020
Dabigatran	Bezpośredni inhibitor trombiny	Redukuje uszkodzenia nerwowo-naczyniowe	I	NCT03752294	University of Rhode Island	Grudzień, 2021
DHA5	Kwasy tłuszczowe omega-3 w dużych stężeniach w mózgu	Redukuje produkcję Aβ, usprawnia funkcję synaps	II	NCT03613844	University of Southern California	Wrzesień, 2024
Etyloiekozapentaenian (Icosapent etylowy, IPE)	Ester etylowy kwasu eikozapentaenowego – EPA	Działa neuroprotektynnie	II/III	NCT02719327	VA Office of Re-search and Devel-opment	Listopad, 2021
J147	Inhibitor mitochondrialnego ATP ⁶	Chroni neurony przed wieloma czynnikami toksycznymi związanymi z wiekiem	I	NCT03838185	Abrexa Pharmaceuticals, Inc.	Styczeń, 2020 (status: rekrutacja)
LM11A-31-BHS	Ligand receptora dla neurotrofiny p75	Hamuje fosforylację białka tau i dysfunkcję synaptyczną, zapobiega toksyczności indukowanej przez Aβ	I/II	NCT03069014	Pharmatrophix Inc.	Październik, 2019 (status: rekrutacja)
L-seryna	Aminokwas	Stabilizuje nieprawidłowe fałdowanie białek	II	NCT03062449	Aleksandra Stark	Grudzień, 2020
Kandesartan	Antagonista receptora angiotensynowego (AT1)	Poprawia funkcjonowanie naczyń, redukuje poziom Aβ	II	NCT02646982	Emory University	Wrzesień, 2021
PTI-125	Inhibitor FLNA ⁷	Redukuje poziom Aβ, zapobiega fosforylacji białka tau i toksyczności procesu zapalnego	II	NCT04079803	Cassava Sciences, Inc.	Kwiecień, 2020
Ryluzol	Antagonista receptora glutaminergicznego	Zmniejsza transmisję glutaminergiczną	II	NCT01703117	Icahn School of Medicine at Mount Sinai	Wrzesień, 2020
RPh201	Niesklasyfikowany	Promuje neurogenezę	II	NCT03462121	Regenera Pharma Ltd	Lipiec, 2020
Telmisartan	Antagonista receptora angiotensynowego (AT1), agonista receptora PPAR-γ	Usprawnia funkcjonowanie naczyń, wpływa na patologię amyloidu	I	NCT02471833	Emory University	Czerwiec, 2020

¹ SV2A – białko pęcherzyków synaptycznych 2A (synaptic vesicle protein 2A); ² Aβ – amyloid β; ³ GABA – kwas γ-aminomasłowy; ⁴ PDE3 – fosfodiesteraza 3 (phosphodiesterase 3); ⁵ DHA – kwas dokozahexaenowy; ⁶ ATP – adenozyntrofosforan; ⁷ FLNA – filamina A.

proces neurodegeneracji, znajdują się leki obecnie stosowane w innych wskazaniach, takich jak: lewetyracetam (padaczka, III faza), ryluzol (stwardnienie zanikowe boczne, II faza), także w postaci proleku – troryluzol (II/III faza), dabigatran (lek przeciwzakrzepowy, I faza) oraz leki hipotensyjne z grupy antagonistów receptora angiotensynowego AT1: kandesartan (II faza) i telmisartan (I faza). Badane są również substancje pochodzenia naturalnego: DHA (kwas dokozaheksaenowy, II faza), icosapent etylowy (ester etylowy kwasu eikozapentaenowego –EPA, II/III faza), aminokwas L-seryna (II-faza), RPh201 (wyciąg z żywicy mastyksowej, II faza) i bioaktywne polifenole (BDPP, bioactive dietary polyphenol preparation) [17, 49, 51].

Ryluzol, podobnie jak stosowana obecnie memantyna, zmniejsza ekscytotoksyczność glutaminianu, a ponadto blokuje kanały sodowe. W zwierzęcym modelu AD o wczesnym początku (5XFAD myszy) obniżał poziomy APP, A β 42, A β 40 i oligomerów A β , redukował blaszki amyloidowe i zapobiegał utracie pamięci przestrzennej [49].

BDPP jest polifenolowym ekstraktem z pestek winogron zawierającym resweratrol, który w modelach zwierzęcych poprawiał pamięć i plastyczność synaptyczną (w modelu zespołu metabolicznego) oraz obniżał poziom amyloidu i przeładowanie białkiem tau mózgu (w modelu AD) [51]. Celem badań klinicznych (I faza) jest ocena stopnia penetracji przez barierę krew-mózg i bezpieczeństwa BDPP u ludzi.

W lipcu 2019 r. opublikowano rezultaty fazy IIa badań NA-831 (traneurocin, NCT03538522). Wykazano, że ten małocząsteczkowy związek pochodzenia endogennego, o działaniu neuroprotektoryjnym i stymulującym neurogenezę, poprawia pamięć u pacjentów z MDI lub AD, odznaczając się przy tym dobrą tolerancją i brakiem działań niepożądanych [62].

Preparaty o działaniu neuroprotektoryjnym poddawane badaniom klinicznym przedstawiono w tabeli 5.

W 2019 r. rozpoczęła się faza Ia badań klinicznych (NCT04074837) preparatu neuroregenerującego NNI-362, który selektywnie stymuluje konwersję ludzkich neuronalnych komórek progenitorowych w dojrzałe, funkcjonujące neurony. Stymulacja neurogenезy, w znacznym stopniu upośledzonej w AD, ma odwracać deficyty poznawcze i funkcjonalne [11, 38, 57].

ANTYOKSYDANTY

Ze względu na udział stresu oksydacyjnego w rozwoju AD, badaniom klinicznym poddano wiele związków o właściwościach antyoksydacyjnych m.in. kurkuminę, koenzym Q10, galusan epigallokatechiny [70]. Badania wykazały ich ograniczoną zdolność w prewencji czy w odwracaniu deficytów poznawczych u pacjentów z AD [68, 69, 72].

Po raz kolejny badaniom klinicznym poddawany jest wyciąg z *Ginkgo biloba* (NTC03090516), który poza

działaniem antyoksydacyjnym, poprawia krążenie mózgowe i funkcje mitochondriów. Oceniana jest zarówno jego skuteczność w monoterapii (II faza), jak i z donepezilem (III faza) u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią AD. We wcześniejszych badaniach IV fazy (NCT00276510) nie stwierdzono jednak by długotrwałe stosowanie wyciągu z *Ginkgo biloba* (preparat EGb 761, Tanakan) u starszych pacjentów z zaburzeniami pamięci zmniejszało ryzyko rozwoju AD [64].

TERAPIA GENOWA I TERAPIA KOMÓRKAMI MACIERZYSTYMI

Z udziałem pacjentów z AD, będących nosicielami dwóch kopi allelu APOE ϵ 4 prowadzone są badania I fazy (NCT03634007) preparatu genowego AAVrh.10hAPOE2. Terapia kompensująca ten defekt genetyczny polega na wprowadzeniu do przestrzeni podpajęczynówkowej cDNA kodującego ludzką apolipoproteinę 2 (APOE2), z wykorzystaniem wirusa związanego z adenowirusami (AAV, adeno-associated virus) jako wektora. Uważa się, że w przeciwieństwie do APOE4, która zwiększa ryzyko AD, izoforma E2 działa ochronnie, zatem konwersja izoform APOE4/APOE4 do APOE2/APOE4 może opóźnić lub odwrócić progresję neurodegeneracji [17, 54].

W fazach I/II (NCT03186989) testowany jest antysensowny oligo-RNA: IONIS MAPTRx (BIIB080), który hamuje translację białka tau na matrycy mRNA. U tau transgenicznych myszy, preparat redukował wytwarzanie tego białka, hamował utratę neuronów i patologię neurofibrilarną [17].

W 2019 r. rozpoczęto rekrutację do I fazy badań klinicznych (NCT04133454) preparatu genowego AAV-Stert hTERT (human telomerase reverse transcriptase; katalityczna podjednostka ludzkiej telomerazy). Transdukcja (hTERT) z użyciem AAV poprzez ochronę telomerów poprawić ma pamięć i jakość życia u pacjentów z AD.

Zarejestrowane są również badania kliniczne dotyczące tolerancji i bezpieczeństwa (faza I, NCT02600130) oraz skuteczności w AD (faza II, NCT02833792) ludzkich autologicznych mezenchymalnych komórek macierzystych (allogeneic human mesenchymal stem, MSCs). W zwierzęcych modelach AD transplantacja MSCs hamowała śmierć neuronów indukowaną przez A β i białko tau, redukowała akumulację A β i formowanie blaszki amyloidowej, stymulowała neurogenezę, synaptogenezę i różnicowanie neuronów, poprawiając pamięć. Efekt terapeutyczny MSCs wiązany jest z ich działaniem przeciwzapalnym i immunomodulującym obejmującym zwiększenie stężenia neuroprotektoryjnych cytokin, w tym IL-10 i redukcję cytokin prozapalnych: TNF- α i IL-1 β [30].

WPŁYW NA MIKROBIOTĘ JELITOWĄ

Bazując na potencjalnym związku między zmianami mikrobioty jelitowej a schorzeniami neuropsychiatrycznymi, podjęto badania ryfaksyminy (faza II, NCT03856359). Zakłada się, że ten niewchłaniający się z przewodu pokarmowego antybiotyk, może poprawiać pamięć i codzienne

Tabela 6. Neuromodulatory prokognitywne w badaniach klinicznych

Związek	Mechanizm działania	Effekt leczniczy	Faza badania	Nr badania (clinicalTrials.gov)	Sponsor	Planowana data zakończenia badania
AD-35	Inhibitor AChE ¹	Nasilenie transmisji cholinergicznej	II	NCT03625401	Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd.	Lipiec, 2020
DAOI	Modulator receptora NMDA ²	Zwiększenie aktywności receptora NMDA	II	NCT03752463	Chang Gung Memorial Hospital	Grudzień, 2019 (status: rekrutacja)
Escitalopram + wenlafaksyna	SSRI ³ , SNRI ⁴	Nasilenie transmisji monoaminergicznej	I	NCT03274817	NYU Langone Health	Styczeń, 2020 (status: rekrutacja)
Guanfacyna	Agonista receptora α2-adrenergicznego	Modulacja noradrenergicznego deficytu	III	NCT03116126	Imperial College London	Marzec, 2021
Nikotyna (TTS)	Agonista receptorów nikotynowych	Nasilenie transmisji cholinergicznej	II	NCT02720445	University of Southern California	Grudzień, 2020
Oktahydroaminoakrydyna	IACHe	Nasilenie transmisji cholinergicznej	III	NCT03283059	Shanghai Mental Health Center	Luty, 2021

¹ AChE – acetylocholinoesteraza; ² NMDA – N-metylo-D-asparaginin; ³ SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor); ⁴ SNRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor).

funkcjonowanie pacjentów z AD, przez obniżenie stężenia amoniaku we krwi i/lub poziomu prozapalnych cytokin, wydzielanych przez szkodliwe bakterie jelitowe [39]. W 2019 r. rozpoczęto rekrutację do I fazy badań (NCT03998423, AMBITION), której celem jest ocena bezpieczeństwa i możliwości przeszczepiania mikroflory kałowej doustnie u pacjentów z AD. W kwietniu 2020 r. koncern Shanghai Green Valley Pharmaceuticals, uzyskał zgodę FDA na przeprowadzenie wielośrodkowych badań klinicznych III fazy oligosacharydu uzyskiwanego z alg brunatnych (Oligomannat, GV-971), zarejestrowanego w Chinach do terapii AD. Oligomannat, korzystnie modyfikując mikrobiotę jelitową, hamuje neurozapalenie oraz – jak wykazują badania na zwierzętach – zmniejsza depozycję Aβ i fosforylację białka tau, co usprawnia funkcje poznawcze [61, 67]. Jak dotąd badanie to nie zostało jednak zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov.

MODULATORY PROKOgnITYWNE

Cholinergiki

Zgodnie z hipotezą cholinergiczną, na której bazuje współczesna terapia, upośledzenie funkcji poznawczych, a zwłaszcza pamięci, w AD jest wynikiem degeneracji neuronów cholinergiczych w OUN [37]. Potencjalnych leków wyrównujących deficyty cholinergiczne poszukuje się wśród nowych IACHe (oktahydroaminoakrydyna – III faza, związek AD 35 – II faza), jak również wśród agonistów receptorów cholinergiczych [17, 37, 65].

W układzie cholinergicznym występują dwa typy receptorów: muskarynowe (mACh) i nikotynowe (nACh). Receptory muskarynowe są związane z białkiem G i – w zależności od

mechanizmu transdukcji sygnału – dzielą się na dwie grupy: M1, M3, M5 oraz M2 i M4. Pierwsza z nich aktywuje białko Gq zapoczątkowując kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych związanych z fosfatydyloinozytolem, a druga – pobudzając białka Gi/o, powoduje spadek stężenia cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). Głównym punktem uchwytu działania potencjalnych leków prokognitywnych wydaje się receptor M1, umiejscowiony w korze mózgowej, hipokampie, wzgórzu i prążkowie. Uczestniczy w procesach uczenia się i pamięci, plastyczności synaptycznej, różnicowaniu neuronów w fazie rozwoju i pobudliwości neuronalnej. W przebiegu AD aktywacja receptorów M1, poza poprawą funkcji poznawczych, zmniejsza depozycję płytki amyloidowej, przez zwiększenie aktywności γ-sekretazy, redukuje hiperfosforylację białka tau i niweluje uszkodzenia spowodowane przez stres oksydacyjny [34, 64]. W 2019 r. zakończyły się badania I fazy TAK-071, pozytywnego modulatora receptora M1, który okazał się bezpieczny i dobrze tolerowany [17].

Punktem uchwytu działania leków poprawiających pamięć może być również receptor nikotynowy α7-nACh, który jest jednym z głównych podtypów receptorów nikotynowych obecnych w mózgu. Są to receptory jonotropowe bramkowane ligandem. Uważa się, że obniżona ekspresja genu chrna7 i osłabiona funkcja receptora α7-nACh są związane z wieloma schorzeniami neuropsychiatrycznymi, w tym AD. Aktywacja receptora α7-nACh nie tylko usprawnia procesy poznawcze, ale także zmniejsza wytwarzanie Aβ promując prawidłową ścieżkę cięcia APP z udziałem α-sekretazy [9]. Korzystny wpływ nikotyny na funkcje poznawcze jest zjawiskiem znanym. Wykazano, że stosowane w leczeniu nikotynizmu plastry nikotynowe

poprawiają umiejętność skupienia uwagi u pacjentów z chorobą Alzheimera, deficyty uwagi u osób z ADHD (zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, attention-deficit hyperactivity disorder) oraz u chorych na schizofrenię. Pozytywnie wpływają również na pamięć zdrowych dorosłych osób i poprawiają pamięć osłabioną z powodu wieku [31]. Obecnie transdermalny system terapeutyczny z nikotyną poddawany jest badaniom klinicznym II fazy [17]. Przyjmuje się, że agoniści receptora $\alpha 7$ -nACh mogą usprawniać procesy kognitywne bez jednoczesnego wywoływania skutków niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją innych nAChR lub mAChR. Jednak badania kliniczne EVP-6124 (MT-4666, encenikliny) przerwano w III fazie właśnie z powodu poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Ocenę allosterycznego modulatora tych receptorów ABT-126 (nelonikliny) zakończono w fazie II b, ze względu na niezadowalającą skuteczność [35].

Związki zwiększające transmisję monoaminoergiczną

Poza deficytem cholinergicznym, proces neurodegeneracji wywołuje również niedobory noradrenaliny, co upośledza uwagę, powoduje problemy z koncentracją, deficyty pamięci i spowolnienie przetwarzania informacji u osób z AD. W badaniach III fazy oceniana jest skuteczność kombinacji standardowych leków cholinergicznymi z guanfacyną, stosowaną obecnie w ADHD, która usprawnia transmisję noradrenergiczną stymulując postsynaptyczne receptory $\alpha 2$ -adrenergiczne [17].

W listopadzie 2019 r. zakończyła się II faza badań klinicznych piromelatyny, która pobudzając receptory melatoninowe MT1/MT2 działa nasennie i neuroprotekcynie, a jako agoniści receptorów serotoninergicznymi 5-HT1A/D1 działa przeciwdepresyjnie i anksjolitycznie. Wyniki tych badań nie zostały jeszcze opublikowane, natomiast w badaniach przedklinicznych wykazano, że piromelatyna działa ochronnie na neurony, poprawia pamięć, a także zmniejsza insulinooporność i zaburzenia snu, które są czynnikami ryzyka AD [17].

Modulatory receptora NMDA

W przebiegu AD w płacie czołowym i hipokampie dochodzi do spadku gęstości receptorów NMDA, który w warunkach

fizjologicznych odgrywa kluczową rolę w plastyczności synaptycznej, w procesach uczenia się i pamięci. Stało się to podstawą wprowadzenia w fazę badań klinicznych związków nasilających aktywność tego receptora [72]. W 2019 r. zakończyła się II faza badań związku BI425809, który jest inhibitorem transportera glicynowego 1 (GlyT-1). GlyT-1 odpowiada za utrzymanie stabilnego stężenia glicyny – koagonisty receptora NMDA – w połączeniach neuronalnych. Wyniki tych badań, jak dotychczas, nie zostały opublikowane. Obecnie prowadzone są badania II fazy z wykorzystaniem innego związku zwiększającego aktywność receptora NMDA – DAOI [17]. Modulatory prokognitywne przedstawiono w tabeli 6.

PODSUMOWANIE

Trwające od wielu dekad intensywne poszukiwania nowych leków na AD, jak dotychczas nie przyniosły przełomu w terapii tego schorzenia. Jedną z przyczyn nieskuteczności preparatów poddawanych próbom klinicznym może być zbyt późny czas wdrażania terapii; zazwyczaj w łagodnym i umiarkowanym stadium, kiedy to zaistniałe zmiany neurodegeneracyjne są już nieodwracalne.

Wyniki trwających obecnie badań prewencyjnych, m.in. z wykorzystaniem immunoterapii, wykażą czy możliwa jest skuteczna profilaktyka AD. Innym problemem i jednocześnie przyczyną niepowodzenia badań klinicznych może być także złożoność AD. Większość testowanych preparatów wykazuje ściśle ukierunkowany mechanizm działania, podczas gdy wiele danych wskazuje, że w przebiegu AD, jednocześnie występuje wiele różnych zjawisk: depozycja A β i białka tau, stres oksydacyjny, neurozapalenie. Ponadto dysregulacji ulega układ cholinergiczny, adrenergiczny i glutaminianergiczny.

Chociaż wiele badań z użyciem szczepionek i przeciwciał monoklonalnych przeciwko A β lub białku tau zakończyło się niepowodzeniem, to immunoterapia wydaje się najbardziej obiecującym kierunkiem poszukiwań nowych leków na AD. Potwierdzeniem tej tezy jest spodziewana rejestracja aducanumabu, który może być pierwszym lekiem redukującym postęp objawów klinicznych AD. Warte uwagi są również związki o działaniu przeciwzapalnym, ze względu na zyskującą na znaczeniu hipotezę „zapalną” AD.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aducanumab. <https://www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab> (03.03.2020)
- [2] Alam J., Blackburn K., Patrick D.: Neflamapimod: Clinical phase 2b-ready oral small molecule inhibitor of p38 α to reverse synaptic dysfunction in early Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.*, 2017; 4: 273–278
- [3] Amirrad F., Bousoik E., Shamloo K., Al-Shiyab H., Nguyen V.H., Montazeri Aliabadi H.: Alzheimer's disease: Dawn of a new era? *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2017; 20: 184–225
- [4] Arndt J.W., Qian F., Smith B.A., Quan C., Kilambi K.P., Bush M.W., Walz T., Pepinsky R.B., Bussi re T., Hamann S., Cameron T.O., Weinreb

- P.H.: Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Sci. Rep.*, 2018; 8: 6412
- [5] Axon announces positive results from phase II ADAMANT trial for AADvac1 in Alzheimer's disease. <https://www.prnewswire.com/news-releases/axon-announces-positive-results-from-phase-ii-adamant-trial-for-aadvac1-in-alzheimers-disease-300914509.html> (03.03.2020)
- [6] Bachstetter A.D., Xing B., de Almeida L., Dimayuga E.R., Watterson D.M., Van Eldik L.J.: Microglial p38 α MAPK is a key regulator of pro-inflammatory cytokine up-regulation induced by toll-like receptor (TLR) ligands or beta-amyloid (A β). *J. Neuroinflammation*, 2011; 8: 79

- [7] Bakota L., Brandt R.: Tau biology and tau-directed therapies for Alzheimer's disease. *Drugs*, 2016; 76: 301–313
- [8] Baranowska U., Wiśniewska R.J.: Receptor nikotynowy $\alpha 7$ -nACh i jego znaczenie w funkcjonowaniu pamięci oraz wybranych chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2017; 71: 633–648
- [9] Bearer E.L., Wu C.: Herpes simplex virus, Alzheimer's disease and a possible role for Rab GTPases. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2019; 7: 134
- [10] Boese A.C., Hamblin M.H., Lee J.P.: Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.*, 2020; 324: 113112
- [11] Buee L.: Dementia therapy targeting tau. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019; 1184: 407–416
- [12] Bursavich M.G., Harrison B.A., Blain J.F.: Gamma secretase modulators: New Alzheimer's drugs on the horizon? *J. Med. Chem.*, 2016; 59: 7389–7409
- [13] Caraci F., Leggio G.M., Salomone S., Drago F.: New drugs in psychiatry: Focus on new pharmacological targets. *F1000Res.*, 2017; 6: 397
- [14] Cebers G., Alexander R.C., Haeberlein S.B., Han D., Goldwater R., Ereshefsky L., Olsson T., Ye N., Rosen L., Russell M., Maltby J., Eketjäll S., Kugler A.R.: AZD3293: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in healthy subjects and patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2017; 55: 1039–1053
- [15] Crenezumab. <https://www.alzforum.org/therapeutics/crenezumab> (03.03.2020)
- [16] Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K.: Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimers Dement.*, 2019; 5: 272–293
- [17] Cummings J.L., Tong G., Ballard C.: Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options. *J. Alzheimers Dis.*, 2019; 67: 779–794
- [18] Degterev A., Ofengeim D., Yuan J.: Targeting RIPK1 for the treatment of human diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019; 116: 9714–9722
- [19] DeVos S.L., Miller R.L., Schoch K.M., Holmes B.B., Kebodeaux C.S., Wegener A.J., Chen G., Shen T., Tran H., Nichols B., Zanardi T.A., Kordasiewicz H.B., Swayze E.E., Bennett C.F., Diamond M.I. i wsp.: Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci. Transl. Med.*, 2017; 9: eaag0481
- [20] Dominy S.S., Lynch C., Ermini F., Benedyk M., Marczyk A., Konradi A., Nguyen M., Haditsch U., Raha D., Griffin C., Holsinger L.J., Arastu-Kapur S., Kaba S., Lee A., Ryder M.I. i wsp.: Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.*, 2019; 5: eaau3333
- [21] Dong Y., Li X., Cheng J., Hou L.: Drug development for Alzheimer's disease: Microglia induced neuroinflammation as a target? *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20: 558
- [22] Egan M.F., Kost J., Voss T., Mukai Y., Aisen P.S., Cummings J.L., Tariot P.N., Vellas B., van Dyck C.H., Boada M., Zhang Y., Li W., Furtek C., Mahoney E., Harper Mozley L. i wsp.: Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 380: 1408–1420
- [23] Elayta. <https://www.alzforum.org/therapeutics/elayta> (03.03.2020)
- [24] Elenbecestat. <https://www.alzforum.org/therapeutics/elenbecestat> (03.03.2020)
- [25] Farlow M.R., Andreasen N., Riviere M.E., Vostiar I., Vitaliti A., Sovago J., Caputo A., Winblad B., Graf A.: Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.*, 2015; 7: 23
- [26] Femminella G.D., Frangou E., Love S.B., Busza G., Holmes C., Ritchie C., Lawrence R., McFarlane B., Tadros G., Ridha B.H., Bannister C., Walker Z., Archer H., Coulthard E., Underwood B.R. i wsp.: Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: Study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*, 2019; 20: 191
- [27] Gantenerumab. <https://www.alzforum.org/therapeutics/gantenerumab> (03.03.2020)
- [28] Gaweł M., Potulska-Chromik A.: Choroby neurodegeneracyjne: Choroba Alzheimera i Parkinsona. *Postępy Nauk Med.*, 2015; 7: 468–476
- [29] Ge M., Zhang Y., Hao Q., Zhao Y., Dong B.: Effects of mesenchymal stem cells transplantation on cognitive deficits in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.*, 2018; 8: e00982
- [30] George T.P.: Nicotinic receptor mechanisms in neuropsychiatric disorders: Therapeutic implications. *Prim. Psychiatry*, 2010; 17: 35–41
- [31] Ghosh A.K., Cárdenas E.L., Osswald H.L.: The design, development, and evaluation of BACE1 inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. W: *Alzheimer's Disease II. Topics in Medicinal Chemistry*, vol 24, red.: M. Wolfe. Springer International Publishing, Cham 2016, 27–85
- [32] Godyń J., Jończyk J., Panek D., Malawska B.: Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. *Pharmacol. Rep.*, 2016; 68: 127–138
- [33] Gratuze M., Leyns C.E.G., Holtzman D.M.: New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Mol. Neurodegener.*, 2018; 13: 66
- [34] Hampel H., Mesulam M.M., Cuello A.C., Farlow M.R., Giacobini E., Grossberg G.T., Khachaturian A.S., Vergallo A., Cavedo E., Snyder P.J., Khachaturian Z.S.: The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 2018; 141: 1917–1933
- [35] Hull M., Sadowsky C., Arai H., Le Prince Leterme G., Holstein A., Booth K., Peng Y., Yoshiyama T., Suzuki H., Ketter N., Liu E., Ryan J.M.: Long-term extensions of randomized vaccination trials of ACC-001 and QS-21 in mild to moderate Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.*, 2017; 14: 696–708
- [36] Hung S.Y., Fu W.M.: Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J. Biomed. Sci.*, 2017; 24: 47
- [37] Jadhav S., Avila J., Schöll M., Kovacs G.G., Kövari E., Skrabana R., Evans L.D., Kontseikova E., Malawska B., de Silva R., Buee L., Zilka N.: A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathol. Commun.*, 2019; 7: 22
- [38] Kowalski K., Mulak A.: Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2019; 25: 48–60
- [39] Krstic D., Knuesel I.: Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013; 9: 25–34
- [40] Lacosta A.M., Pascual-Lucas M., Pesini P., Casabona D., Pérez-Grijalba V., Marcos-Campos I., Sarasa L., Canudas J., Badi H., Monleón I., San-José I., Munuera J., Rodríguez-Gómez O., Abdelnour C., Lafuente A. i wsp.: Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimers Res. Ther.*, 2018; 10: 12
- [41] Lee J.K., Kim N.J.: Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*, 2017; 22: 1287–1310

- [42] Lopez Lopez C., Caputo A., Liu F., Riviere M.E., Rouzade-Dominguez M.L., Thomas R.G., Langbaum J.B., Lenz R., Reiman E.M., Graf A., Tariot P.N.: The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Evaluating CNP520 efficacy in the prevention of Alzheimer's disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.*, 2017; 4: 242–246
- [43] Maia M.A., Sousa E.: BACE-1 and γ -secretase as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals*, 2019; 12: E41
- [44] Marszałek M.: Choroba Alzheimer'a a produkty degradacji białka APP. Formowanie i różnorodność form fibrylujących peptydów – wybrane aspekty. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2016; 70: 787–796
- [45] Marszałek M.: Cukrzyca typu 2 a choroba Alzheimer'a – jedna czy dwie choroby? Mechanizmy asocjacji. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 653–671
- [46] Medina M.: An overview on the clinical development of tau-based therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19: 1160
- [47] Novak P., Schmidt R., Kontseva E., Kovacek B., Smolek T., Katina S., Fialova L., Prcina M., Parrak V., Dal-Bianco P., Brunner M., Staffen W., Rainer M., Ondrus M., Ropele S. i wsp.: 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] Okamoto M., Gray J.D., Larson C.S., Kazim S.F., Soya H., McEwen B.S., Pereira A.C.: Riluzole reduces amyloid beta pathology, improves memory, and restores gene expression changes in a transgenic mouse model of early-onset Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*, 2018; 8: 153
- [49] Panza F., Lozupone M., Watling M., Imbimbo B.P.: Do BACE inhibitor failures in Alzheimer patients challenge the amyloid hypothesis of the disease? *Expert Rev. Neurother.*, 2019; 19: 599–602
- [50] Pasinetti G.M., Wang J., Ho L., Zhao W., Dubner L.: Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1852: 1202–1208
- [51] Payesko J.: GRF6019 Shows Positive Phase 2 Results in Mild to Moderate Alzheimer Disease. <https://www.neurologylive.com/clinical-focus/grf6019-shows-positive-phase-2-results-in-mild-to-moderate-alzheimer-disease> (03.03.2020)
- [52] Petrov A.M., Lam M., Mast N., Moon J., Li Y., Maxfield E., Pikuleva I.A.: CYP46A1 Activation by efavirenz leads to behavioral improvement without significant changes in amyloid plaque load in the brain of 5XFAD mice. *Neurotherapeutics*, 2019; 16: 710–724
- [53] Safieh M., Korczyn A.D., Michaelson D.M.: ApoE4: An emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. *BMC Med.*, 2019; 17: 64
- [54] Sanabria-Castro A., Alvarado-Echeverría I., Monge-Bonilla C.: Molecular pathogenesis of Alzheimer's disease: An update. *Ann. Neurol.*, 2017; 24: 46–54
- [55] Shaikh S., Rizvi S.M., Shakil S., Riyaz S., Biswas D., Jahan R.: Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders. *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 2016; 63: 145–150
- [56] Siopi E., Llufrui-Dabén G., Cho A.H., Vidal-Lletjós S., Plotkine M., Marchand-Leroux C., Jafarian-Tehrani M.: Etazolate, an α -secretase activator, reduces neuroinflammation and offers persistent neuroprotection following traumatic brain injury in mice. *Neuropharmacology*, 2013; 67: 183–192
- [57] Smith A.: Positive results for UB-311 Alzheimer's vaccine. http://www.pharmatimes.com/news/positive_results_for_ub-311_alzheimers_vaccine_1275579 (03.03.2020)
- [58] Solanezumab. <https://www.alzforum.org/therapeutics/solanezumab> (03.03.2020)
- [59] The New Chinese Alzheimer's Drug (GV-971) Making its Way to Global Trials: Material Science or Marketing?. <https://www.trialsitenews.com/the-new-chinese-alzheimers-drug-gv-971-making-its-way-to-global-trials-material-science-or-marketing/> (25.05.2020)
- [60] TPI 287. <https://www.alzforum.org/therapeutics/tpi-287> (03.03.2020)
- [61] Traneurocin Phase 2A Trial Results Show Improvements for People With Mild Cognitive Impairment. <https://practicalneurology.com/index.php/news/traneurocin-phase-2a-trial-results-show-improvements-for-people-with-mild-cognitive-impairment> (03.03.2020)
- [62] Umibecestat. <https://www.alzforum.org/therapeutics/umibecestat> (03.03.2020)
- [63] Vellas B., Coley N., Ousset P.J., Berrut G., Dartigues J.F., Dubois B., Grandjean H., Pasquier F., Piette F., Robert P., Touchon J., Garnier P., Mathieux-Fortunet H., Andrieu S., GuidAge Study Group: Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2012; 11: 851–859
- [64] Verma S., Kumar A., Tripathi T., Kumar A.: Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: Current scenario in Alzheimer's disease therapy. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2018; 70: 985–993
- [65] Wang X., Sun G., Feng T., Zhang J., Huang X., Wang T., Xie Z., Chu X., Yang J., Wang H., Chang S., Gong Y., Ruan L., Zhang G., Yan S. i wsp.: 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
- [66] Wisniewski T., Drummond E.: Developing therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. *Expert Rev. Vaccines*, 2016; 15: 401–415
- [67] Wojsiat J., Zoltowska K.M., Laskowska-Kaszub K., Wojda U.: Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease: Therapeutic and diagnostic prospects. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018; 2018: 6435861
- [68] Xicota L., Rodriguez-Morato J., Dierssen M., de la Torre R.: Potential role of (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) in the secondary prevention of Alzheimer disease. *Curr. Drug Targets*, 2017; 18: 174–195
- [69] Zhang C., Griciuc A., Hudry E., Wan Y., Quinti L., Ward J., Forte A.M., Shen X., Ran C., Elmaleh D.R., Tanzi R.E.: Cromolyn reduces levels of the Alzheimer's disease-associated amyloid β -protein by promoting microglial phagocytosis. *Sci. Rep.*, 2018; 8: 1144
- [70] Zhang Y., Li P., Feng J., Wu M.: Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Neurol. Sci.*, 2016; 37: 1039–1047
- [71] Zhao Y., Zhao B.: Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2013; 2013: 316523

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.