

# Nové přístupy v diagnostice, terapii a výzkumu Alzheimerovy nemoci

**Lenka Krajčovičová**

Centrum pro kognitivní poruchy,  
I.NK FNUSA Brno

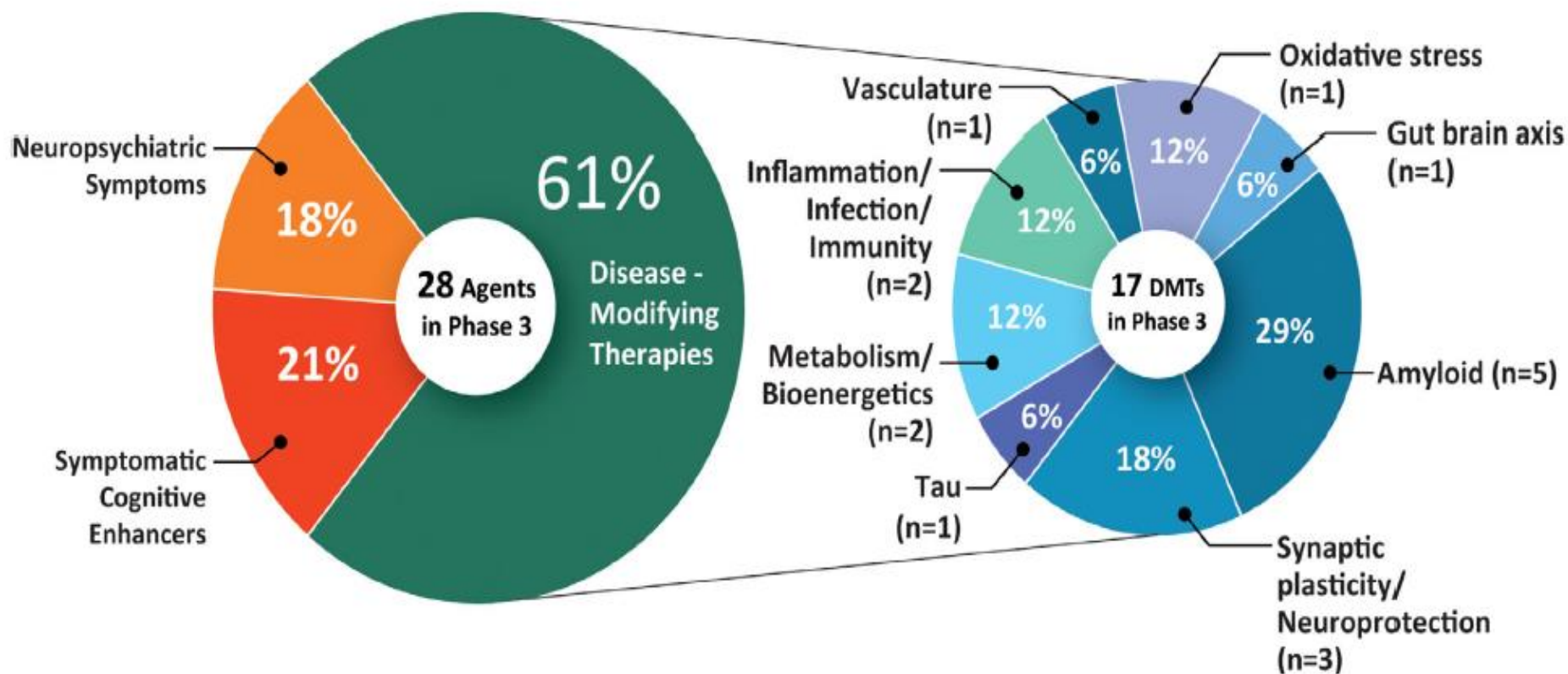
# Vývoj léků na AN v r. 2021

4 of 24

Alzheimer's & Dementia

Translational Research  
& Clinical Interventions

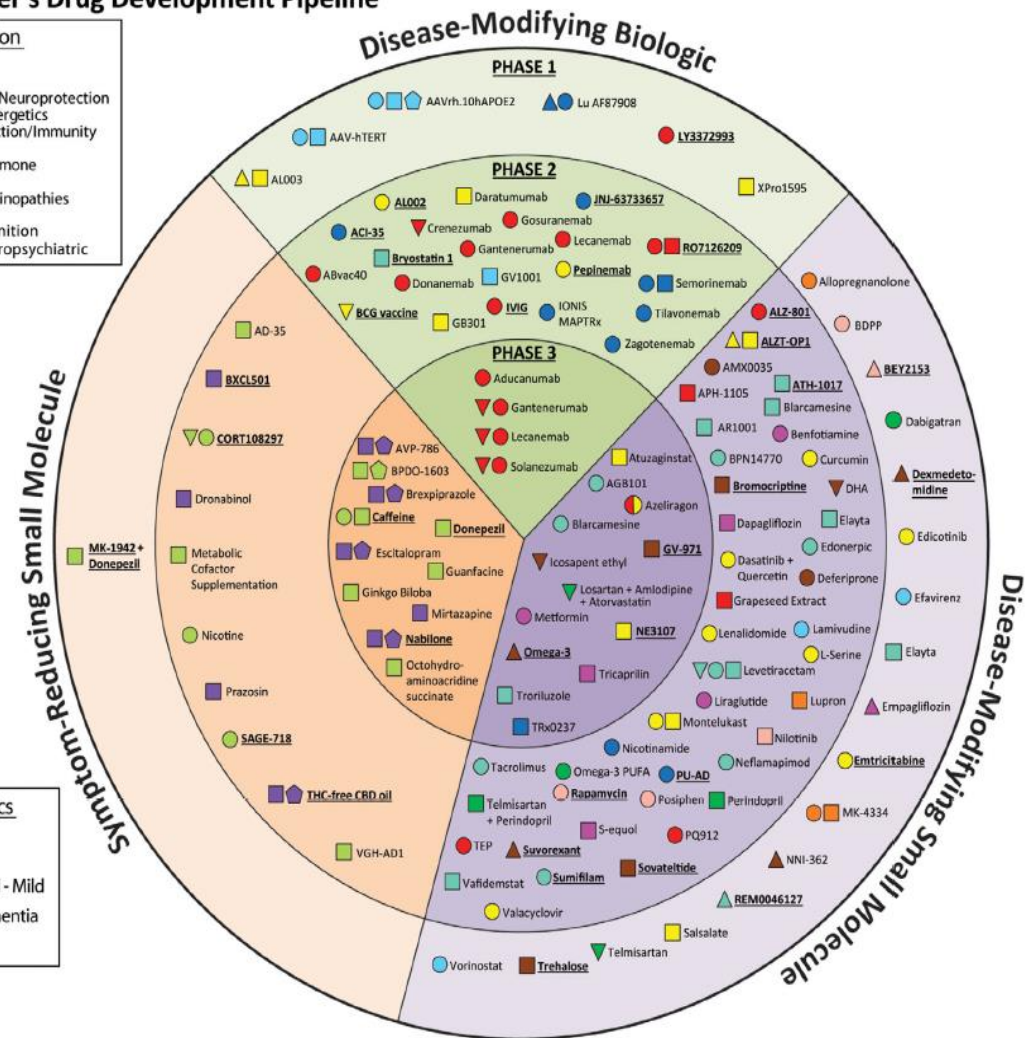
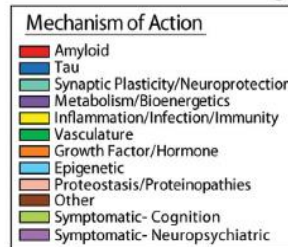
CUMMINGS ET AL.



**FIGURE 2** Mechanisms of action of agents in Phase 3 (as classified using the Common Alzheimer's Disease Research Ontology approach).

Figure: J Cummings; M de la Flor, PhD, Illustrator

## 2021 Alzheimer's Drug Development Pipeline

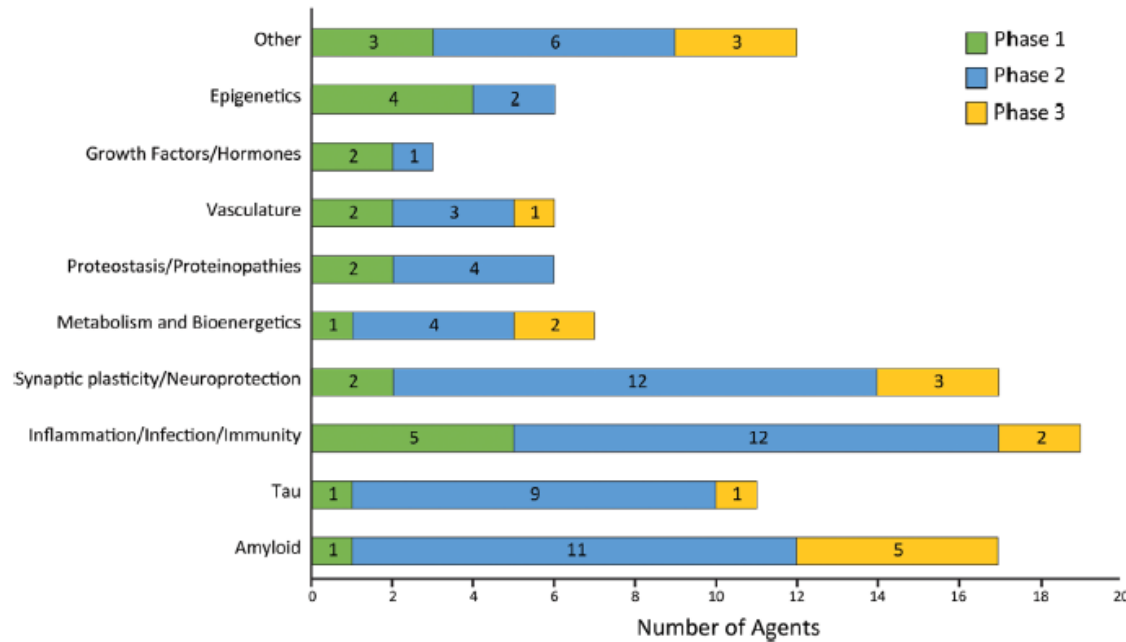


### Mechanism of Action

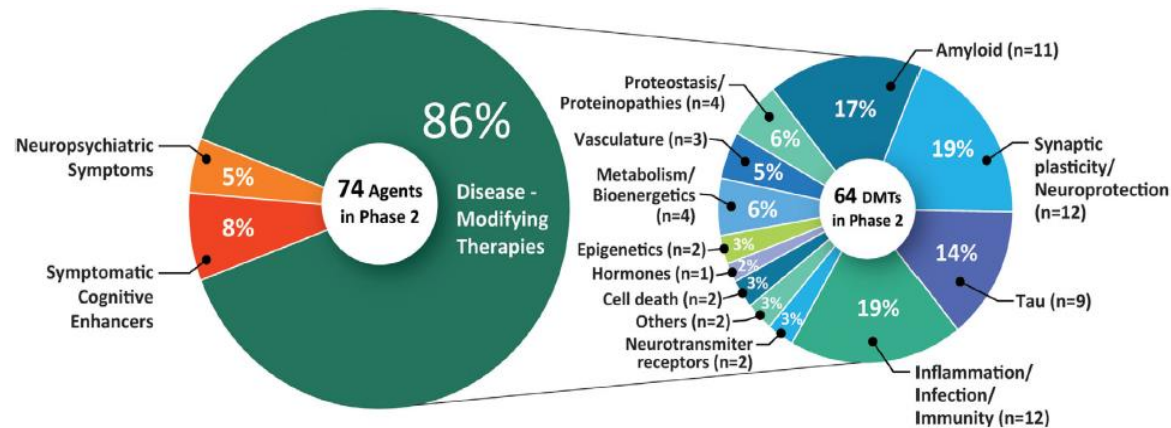
- Amyloid
- Tau
- Synaptic Plasticity/Neuroprotection
- Metabolism/Bioenergetics
- Inflammation/Infection/Immunity
- Vasculature
- Growth Factor/Hormone
- Epigenetic
- Proteostasis/Proteinopathies
- Other
- Symptomatic- Cognition
- Symptomatic- Neuropsychiatric

### Subject Characteristics

- △ Healthy Volunteers
- ▽ Preclinical
- Prodromal/Prodromal - Mild
- Mild - Moderate Dementia
- ⬠ Severe Dementia



**FIGURE 4** Mechanisms of action of disease-modifying agents in all phases of clinical trials grouped according to the Common Alzheimer's Disease Research Ontology (CADRO). Figure: J Cummings; M de la Flor, PhD, Illustrator



**FIGURE 3** Mechanisms of action of agents in Phase 2. Figure: J Cummings; M de la Flor, PhD, Illustrator



## „next generation medicine“

nové diagnosticko-terapeutické přístupy souvisí s rozšiřujícími se poznatky o patogenesi AN

- kromě konvenčních hypotéz rozvoje AN ( $A\beta$  a p-tau akumulace) s věkem jako hlavním rizikovým faktorem se předpokládají další zásadní vlivy:
  - genetické predispozice
  - epigenetické faktory
  - environmentální vlivy (exo- i endo- genní)
  - na molekulární úrovni - oxidativní stres (chronický), hormonální dysbalance, mitochondriální dysfunkce, zánět, narušení metabolismu kalcia, mitotická dysfunkce, poruchy funkce HEB, poruchy funkce astrocytů a oligodendroglie
- zásadní role **biomarkerů**



# konvenční a nové biomarkery

Cano et al. *J Nanobiotechnol* (2021) 19:122  
https://doi.org/10.1186/s12951-021-00864-x

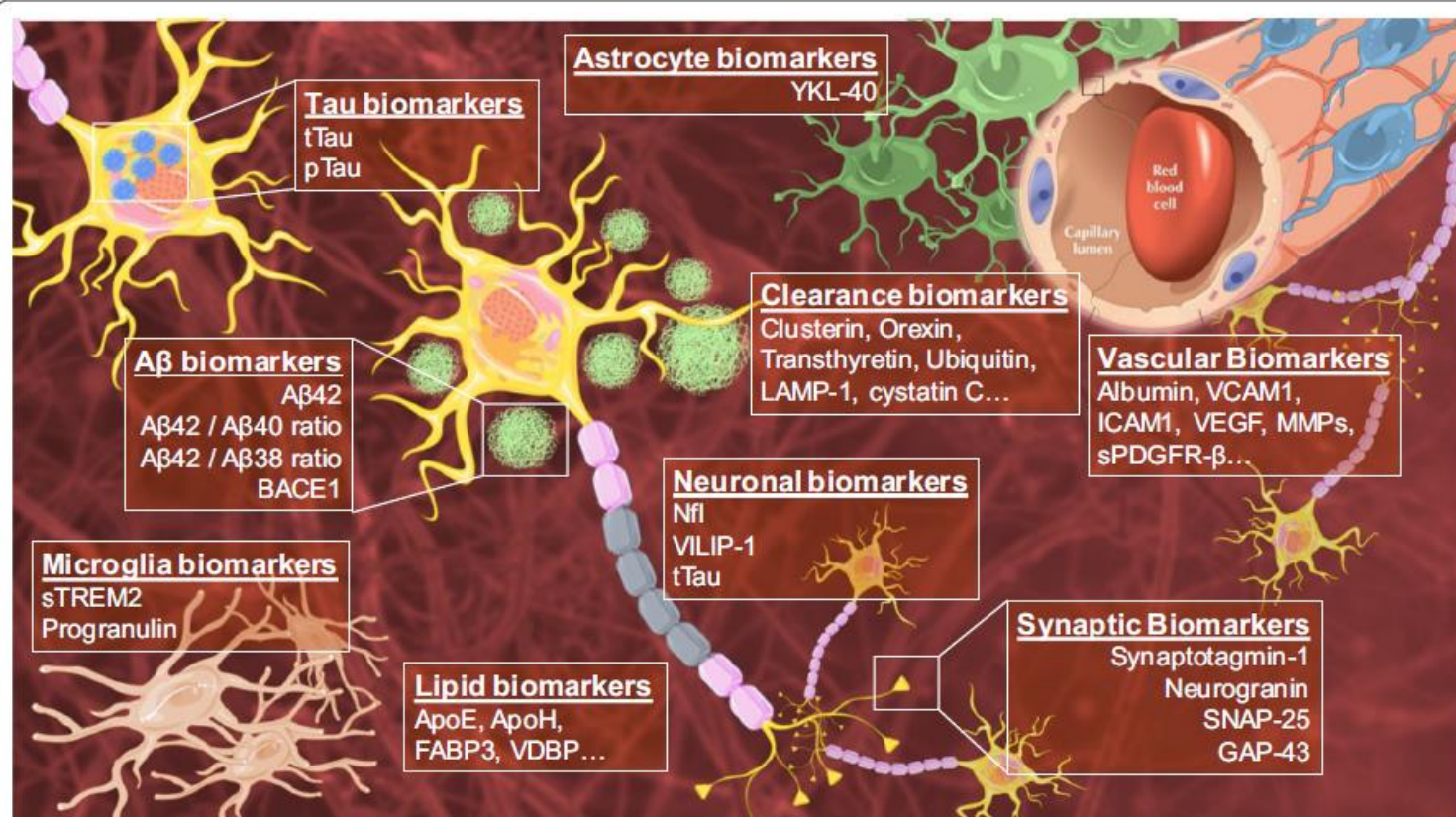
Journal of Nanobiotechnology

REVIEW

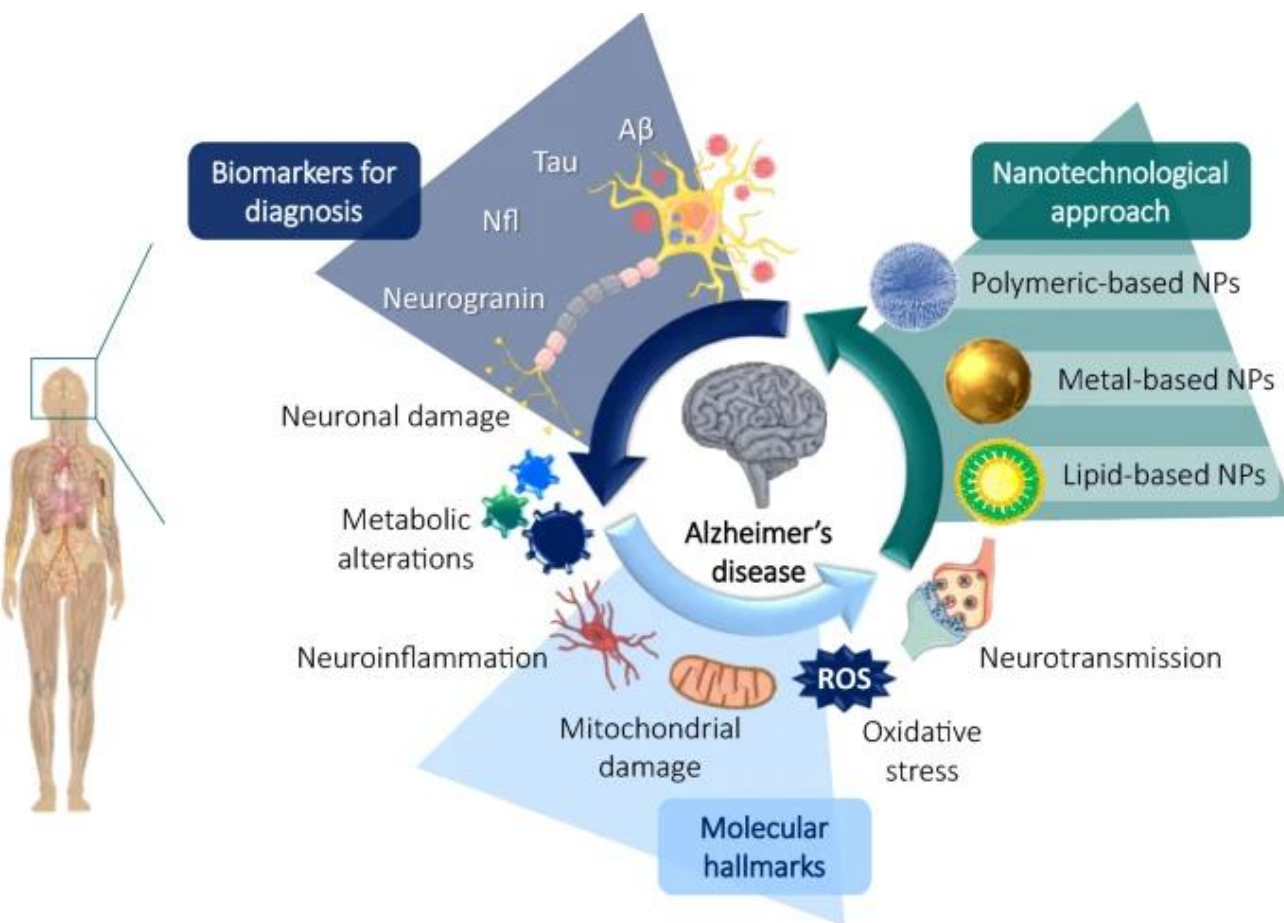
Open Access



## Nanomedicine-based technologies and novel biomarkers for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: from current to future challenges

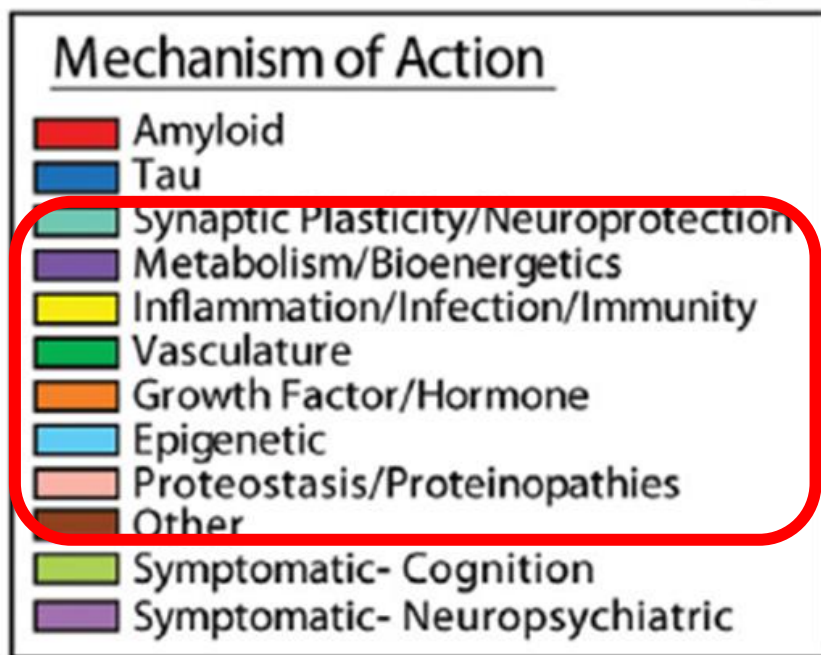


**Fig. 2** Conventional and novel biomarkers related to molecular alterations and physiopathological changes of AD



identifikace  
patofyziologických  
procesů  
+  
citlivé a specifické  
biomarkery  
+  
zacílení správného místa  
=  
*úspěšná léčba AN*

# nové léčiva podle mechanismu účinku



## Neuroprotektiva/látky ovlivňující (zlepšující) synaptickou plasticitu

- prekursor riluzoru trotiluzole - glutamátový modulátor
- low-dose levetiracetam redukuje neuronální hyperaktivitu indukovanou A $\beta$
- blarcamesine – zmírňuje oxidativní stres, protein misfolding (nesprávné skládání proteinů), mitochondriální dysfunkce, zánět
- ...a další látky zlepšující synaptickou dysfunkci způsobenou A $\beta$

## Látky ovlivňující buněčný metabolismus

- metformin – zlepšuje metabolismus glukózy v CNS
- tricaplin – indukuje ketózu a zlepšuje mitochondriální funkce
- benfotiamin – syntetický tiamin



- Protizánětlivé/antiinfekční látky

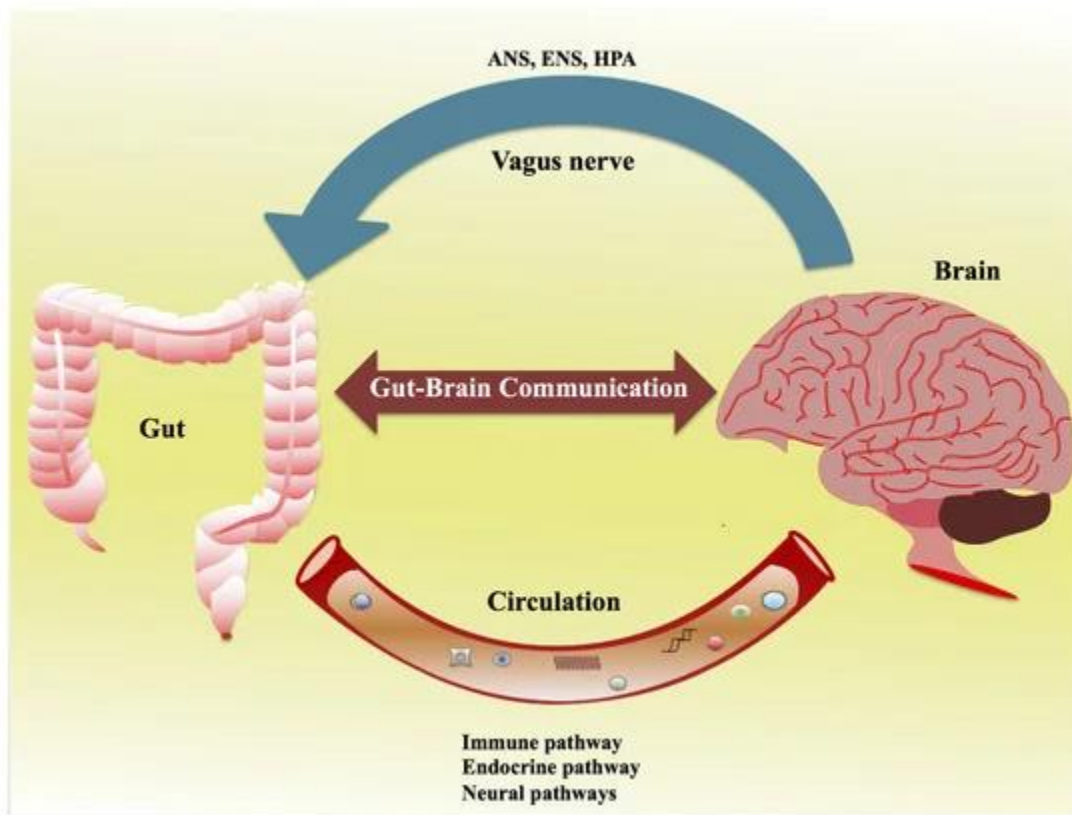
- atuzagistat – inhibitor bakteriální proteázy zaměřený na gingipain produkovaný gingiválními bakteriemi (snižuje neuronální zánět a hipokampální degeneraci)
- látky podporující mikrogliální odbourávání A $\beta$
- regulátory T-buněk
- vakcína proti tbc – imunomodulační efekt

- Látky ovlivňující cévní systém

- losartan + amlodipin + atorvastatin
- telmisartan + perindopril



# Gut-brain axis a terapie modifikující mikrobiom



oligosacharidy z mořské řasy – modifikací střevního mikrobiomu redukuje periferní i centrální zánětlivé změny



International Journal of  
*Molecular Sciences*



Review

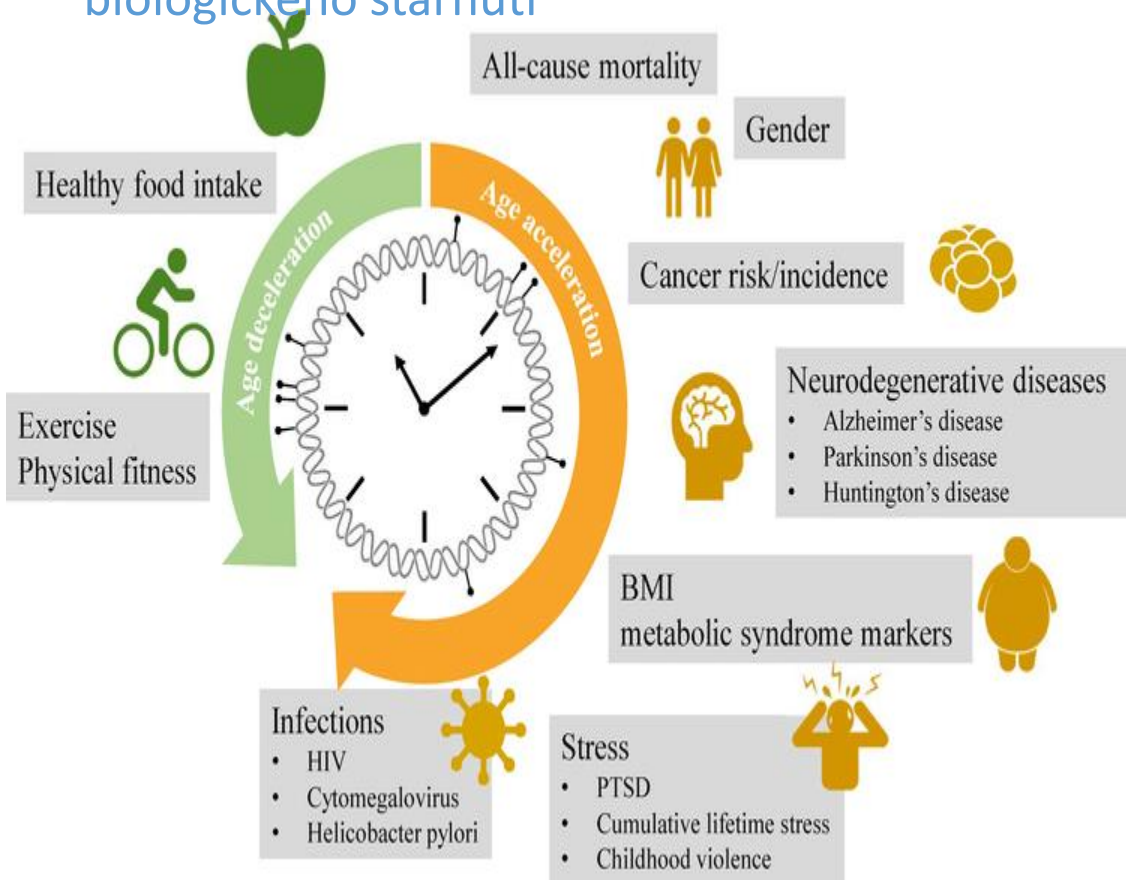
**Gut–Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions**

Kanmani Suganya <sup>1,2</sup> and Byung-Soo Koo <sup>1,2,\*</sup>



# Epigenetické léky a regulátory

epigenetické hodiny, akcelerace/decelerace  
biologického stárnutí



- prodloužení telomer
- inhibice histon-deacetylázy
- konverze APOE isoformu u APOE4 homozygotů na APOE2

Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging

Ken Declerck, Wim Vanden Berghe\*

# microRNA

- krátké řetězce nekódující RNA o délce 21–23 nukleotidů
- vznikají transkripcí z genů DNA, ale následně nedochází k jejich translaci v protein
- podílejí se na regulaci genové exprese - jsou schopné regulovat (snižovat) výrobu proteinů, (které jejich komplementární mRNA kódují)

C. Chakraborty et al.

Journal of Advanced Research 28 (2021) 127–138

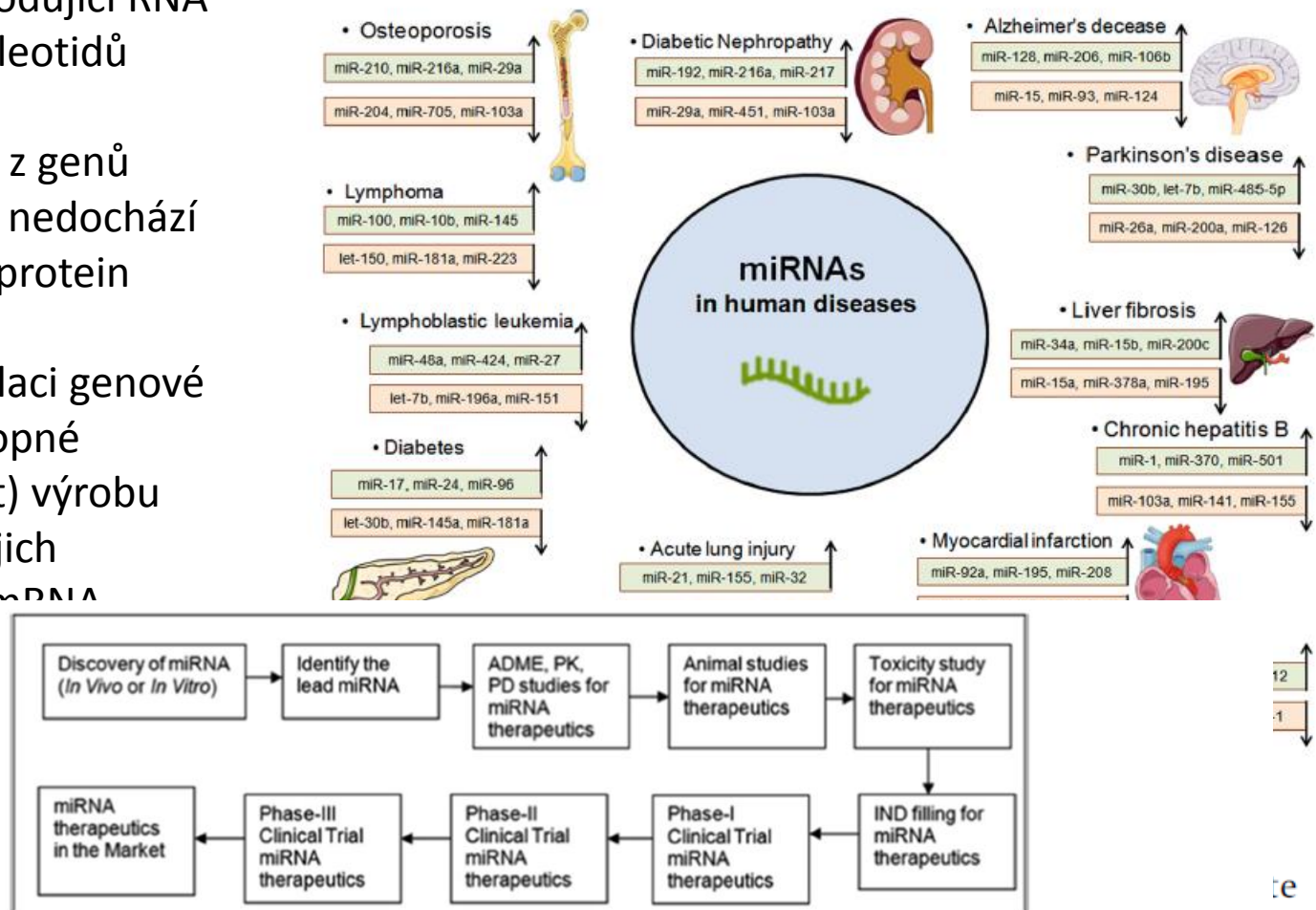


Fig. 3. The different stages of the therapeutic miRNA development procedure. A snapshot of all the stages, beginning from "miRNA discovery" to "miRNA therapeutics in the market".





# DBS cholinergních struktur

Journal of Alzheimer's Disease 83 (2021) 491–503  
DOI 10.3233/JAD-210425  
IOS Press

491

## Review

---

## Cholinergic Deep Brain Stimulation for Memory and Cognitive Disorders

Saravanan Subramaniam<sup>a</sup>, David T. Blake<sup>b,1</sup> and Christos Constantinidis<sup>a,c,d,e,1,\*</sup>

Modulace (stimulace nebo potlačení) aktivity/funkce struktury v okolí zavedené elektrody → výběr cíle má zásadní význam

- ↳ ncl. basalis Meynerti
- ↳ fornix, entorinální k., frontální l., talamus

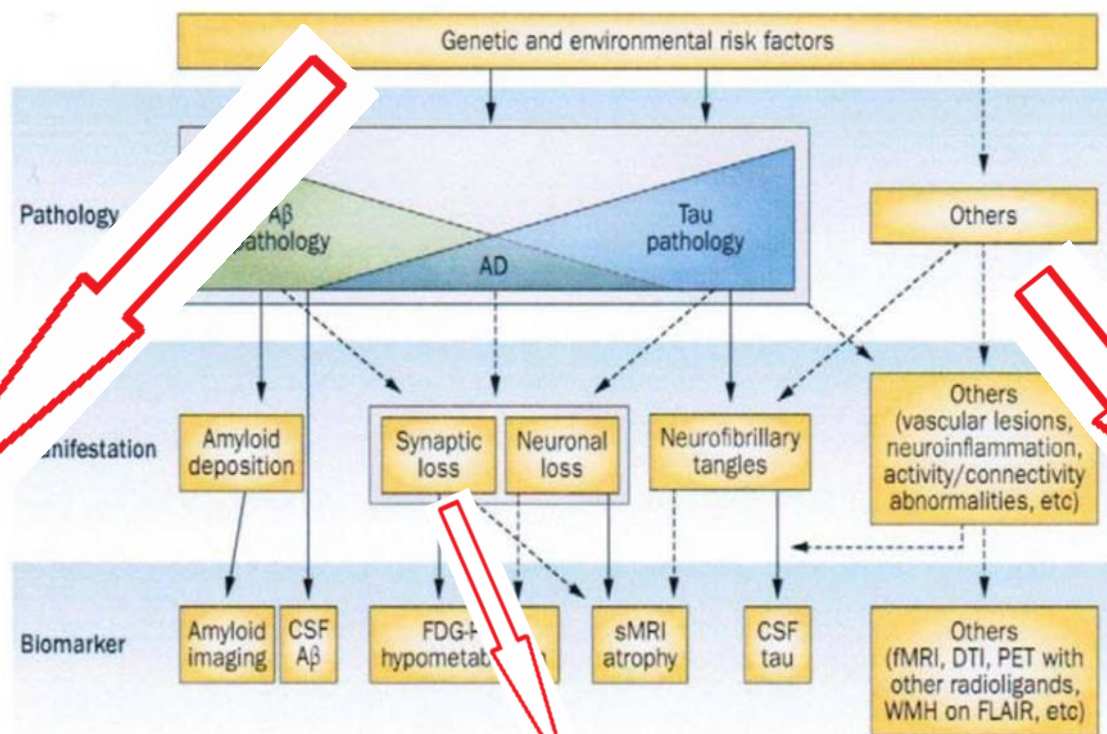
- nízkofrekvenční (vs vysokofrekvenční) a intermitentní (vs kontinuální) stimulace

take home



message

komplexní mechanismus rozvoje i progresu AN



epigenetické  
modulátory  
miRNA  
prevence

protizánětliv  
é, cévní léky,  
mikrobiom

G. Chételat, Nat Rev Neurol 2013

neuroprotektiva, látky  
ovlivňující buněčný  
metabolismus

# Děkuji za pozornost

