

Жидкостные биомаркеры болезни Альцгеймера (БА)

RU-NEUR-24-00011

Дата одобрения: ЯНВ-2025

Дата истечения срока использования: ЯНВ-2027



Содержание

05 Общие сведения о жидкостных биомаркерах БА

08 Биомаркеры БА в СМЖ

13 Перспективные биомаркеры СМЖ

21 Конкордантность между уровнями биомаркеров БА в СМЖ и показателями амилоидной нагрузки по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

31 Достижения в области исследования биомаркеров в крови

Оценка точности биомаркеров

Чувствительность - это доля людей, страдающих заболеванием X, у которых тест дал положительный результат.

Специфичность - это доля людей, не страдающих заболеванием X, у которых тест дал отрицательный результат.

Внутренняя мощность теста - способность выявлять истинно положительные и истинно отрицательные результаты при заданном пороговом значении отсечения, которая не зависит от распространенности заболевания.

Общая точность - доля правильно классифицированных пациентов среди всех пациентов.

Площадь под кривой ROC (AUC-ROC) представляет собой вероятность того, что случайно выбранный человек с определенным заболеванием будет классифицирован как страдающий данным заболеванием с большей вероятностью, чем случайно выбранный человек без этого заболевания. Значение 0,5 означает, что точность теста не превышает точность случайного предположения, а значение 1 отражает идеальную точность теста. Пороговые значения не влияют на AUC.

Положительная прогностическая ценность (PPV) - это доля истинно положительных результатов из всех положительных результатов тестирования, а **отрицательная прогностическая ценность (NPV)** - это доля истинно отрицательных результатов из всех отрицательных результатов тестирования.

PPV и NPV напрямую зависят от показателей распространенности заболевания в конкретных условиях применения и популяции пациентов.

Общие сведения о жидкостных биомаркерах БА

БА - болезнь Альцгеймера.

Исследовательская концепция Национального института по проблемам старения – Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (NIA-AA): 2018

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В 2018 году NIA-AA обновила и унифицировала рекомендации от 2011 года:

- **Цель:** обновить алгоритм определения и стадирования заболевания по всему его спектру таким образом, чтобы исследовательское сообщество могло представлять данные согласно единому стандарту
- Эта «исследовательская концепция» была предназначена для применения в наблюдательных и интервенционных исследованиях, но не в клинической практике

ФОКУС

- Исследовательская концепция определяет БА по лежащим в ее основе патофизиологическим процессам
- Концепция рассматривает БА как **континуум заболевания** и фокусируется на диагностике БА с помощью анализа биомаркеров у живых людей независимо от наличия симптомов

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОМАРКЕРОВ

Классификация АТ(N) – в исследовательской концепции 2018 года были определены три группы биомаркеров:

- **A:** накопление бета-амиоида ($A\beta$) или связанное с ним патологическое состояние
- **T:** накопление тау-белка или связанное с ним патологическое состояние
- **N:** нейродегенерация или повреждение нейронов

Каждая категория может быть количественно определена с помощью биомаркеров в СМЖ и/или при визуализации:

- **Биомаркеры в СМЖ** - это показатели концентрации белка в СМЖ, полученной из дурального мешка, которые отражают скорость его выработки и выведения из организма в определенный момент времени
- **Показатели визуализации** отражают величину невропатологической нагрузки или повреждений, накопленных с течением времени

Концепция Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера на 2024 год

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

В 2024 году Ассоциация по борьбе с болезнью Альцгеймера обновила рекомендации NIA-AA 2018 года:

- **Цель:** представить объективные критерии диагностики и стадирования БА, учитывающие последние достижения в области биомаркеров, обеспечив связь между исследовательской и клинической практикой.
- Эти критерии не предназначены для предоставления пошаговых практических рекомендаций по работе в клинике или конкретных протоколов лечения, а скорее отражают общие принципы диагностики и стадирования БА в контексте современных научных данных.

ФОКУС

- Исследовательская концепция характеризует БА исходя из лежащих в ее основе патофизиологических процессов
- Она рассматривает БА как **континуум заболевания** и фокусируется на диагностике БА у живых людей с помощью биомаркеров

КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ

- Биомаркеры сгруппированы в **3 категории**: основные биомаркеры нейропатологических изменений при БА (ADNPC), биомаркеры неспецифических процессов, вовлеченных в патофизиологию БА, и биомаркеры распространенных сопутствующих состояний, не вызванных БА
- Биомаркеры также подразделяются на подкатегории в зависимости от конкретной протеинопатии/патогенетического процесса (например, «А» для Аβ-протеинопатии).
- Добавлены 3 подкатегории: I (воспалительные), V (отражающие повреждение головного мозга сосудистого генеза) и S (α-синуклеин).
- Категория биомаркеров T была разделена на T₁ (жидкостные биомаркеры растворимых фрагментов тау-белка, уровни которых впервые демонстрируют отклонения примерно в тот же момент времени, что и результаты ПЭТ-визуализации амилоида) и T₂ (ПЭТ-визуализация тау-белка или жидкостные биомаркеры, которые сигнализируют о наличии агрегатов тау при БА).
 - **Основные биомаркеры 1-й группы (А и T₁)** определяют начальные стадии БА (симптомные и бессимптомные) и достаточны для диагностики морфологии БА
 - Уровни **основных биомаркеры 2-й группы (T₂)** становятся аномальными на более поздних стадиях развития БА и могут быть использованы для определения степени тяжести БА в сочетании с уровнями основных биомаркеров 1-й группы.

Концепция Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера (АА), 2024 год: Классификация жидкостных и визуализационных биомаркеров

Визуализация

Биомаркеры в СМЖ или плазме

Основные биомаркеры группы 1

Аβ-протеинопатия

A

ПЭТ-визуализация амилоида

Aβ42

p-tau* и секретируемый при БА тау

T₁

p-tau217, p-tau181, p-tau231

Основные биомаркеры группы 2

Тау-протеинопатия при БА

T₂

ПЭТ-визуализация тау-белка

MTBR-tau243, другие формы p-tau (например, p-tau205), нефосфорилированные тау-фрагменты средней области#

Биомаркеры неспецифических процессов, вовлеченных в патофизиологию БА

Повреждение, дисфункция или дегенерация нейропиля

N

Анатомическая МРТ, ПЭТ с ФДГ

NfL

Воспаление (астроцитарная активация)

I

GFAP

Биомаркеры сопутствующих состояний, не вызванных БА

Повреждение головного мозга сосудистого генеза

V

Инфаркт по данным МРТ или КТ, WMH

α-синуклеин

S

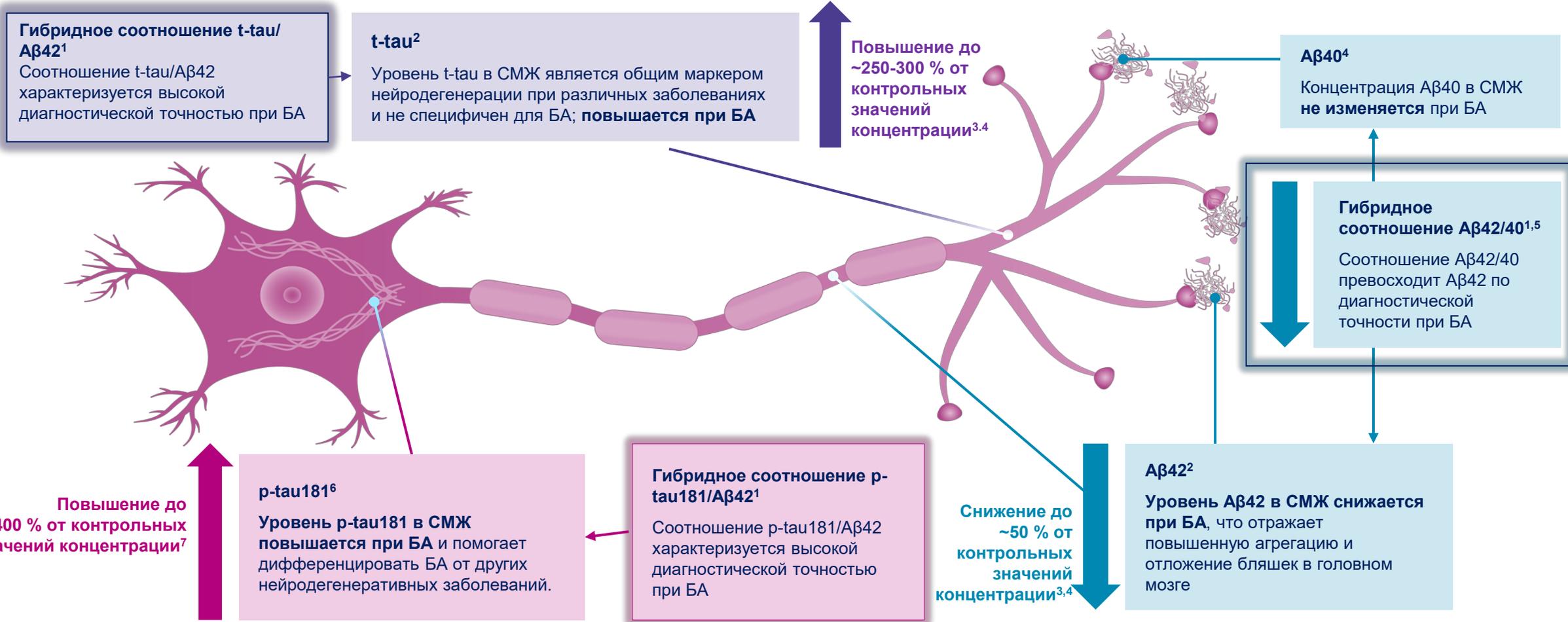
αSyn-SAA#

*P-tau обычно не используется в качестве самостоятельного диагностического биомаркера БА, рекомендуется оценивать гибридные маркеры в виде соотношений p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42 или Aβ42/40. #Жидкостной анализ, оценка которого в настоящее время считается информативной только при измерении в СМЖ. Аβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; αSyn-SAA - анализ амплификации кластеров альфа-синуклеина; СМЖ - спинномозговая жидкость; КТ - компьютерная томография; ФДГ - фтордезоксиглюкоза; GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок; МРТ - магнитно-резонансная томография; MTBR - участок связывания микротрубочек; NfL - легкие цепи нейрофиламентов; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау; WMH - гиперинтенсивность белого вещества. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169.

Биомаркеры БА в СМЖ

БА - болезнь Альцгеймера, СМЖ - спинномозговая жидкость.

Биомаркеры в СМЖ при диагностике БА



Aβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; p-tau - фосфорилированный тау-белок; t-tau - общий тау-белок.

1. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169; 2. Blennow K, Zetterberg H. *J Intern Med.* 2018;284:643–663; 3. Blennow K, et al. *Alzheimers Dement.* 2015;11:58–69; 4. Olsson B, et al. *Lancet Neurol.* 2016;15:673–684; 5. Hansson O, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:34; 6. Gonzalez-Ortiz F, et al. *Mol Neurodegener.* 2023;18:18; 7. Ashton NJ, et al. *eBioMed.* 2022;76:103836.

Основные биомаркеры БА в СМЖ

Патофизиология БА		Биомаркеры	Изменение уровней биомаркеров по сравнению с контролем	Примечание
Основные биомаркеры группы 1	A: Aβ-протеинопатия ↓	Aβ42/Aβ40 ¹	Снижение до ~50% ²	Для снижения методологической вариабельности и повышения диагностической точности используются комбинации биомаркеров, напр., соотношения p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42 и Aβ42/Aβ40 ^{4,5}
	T ₁ : p-tau* и секретируемый при БА тау ↑	p-tau181/Aβ42 ¹	Повышение до ~300% ³	
		t-tau/Aβ42 ¹	Повышение до ~300% ³	
Основные биомаркеры группы 2	T ₂ : тау-протеинопатия при БА ↑	MTBR-tau243 ¹	Повышение до 300% ⁶	Уровень повышения других форм p-tau зависит от конкретного биомаркера, представленное повышение относится к p-tau205
		Нефосфорилированные тау-фрагменты средней области ¹	Повышение до ~360% ⁷	
		Другие формы p-tau (напр., p-tau205) ¹	Повышение до ~340% ⁸	

- Основные биомаркеры группы 1 (A и T₁) выявляют начальные стадии БА (симптоматические и бессимптомные) и достаточны для диагностики патологии БА¹
- Нарушение основных биомаркеров группы 2 (T₂) начинают проявляться на более поздних стадиях развития БА и могут использоваться для определения степени тяжести БА в сочетании с основными биомаркерами группы 1¹

* P-tau обычно не используется в качестве самостоятельного диагностического биомаркера БА, рекомендуется оценивать гибридные маркеры в виде соотношений p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42 или Aβ42/40.

Aβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; MTBR - участок связывания микротрубочек; p-tau - фосфорилированный тау-белок; t-tau - общий тау-белок.

1. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169; 2. Ovod V, et al. *Alzheimers Dement.* 2017;13:841–849; 3. Shaw LM, et al. *Ann Neurol.* 2009;65:403–413; 4. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1470–1481; 5. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1313–1333;

6. Horie K, et al. *Brain* 2021;144:515–527; 7. Snellman A, et al. *Brain* 2022;145:2834–2848; 8. Lantero-Rodriguez J, et al. *Acta Neuropathol.* 2024;147:12

Использование соотношений биомаркеров СМЖ



Соотношение A β 42/40

- Концентрация A β 42 в СМЖ зависит от физиологического состояния амилоида и от общего количества A β -пептидов¹
- С помощью нормализации по концентрации A β 40 соотношение корректируется с учетом потенциальных различий в продукции A β и обеспечивает лучшую характеристику существующих амилоид-ассоциированных патологических паттернов¹



Соотношение tau/A β 42

- Соотношения tau/A β 42 объединяют показатели двух патологических процессов в единый диагностический биомаркер³
- Добавление t-tau или p-tau может также снизить вероятность случайной ошибки или дисперсии, наблюдаемую при оценке только уровня A β 42³

Обнаружено, что соотношения A β 42/40, t-tau/A β 42 и p-tau/A β 42 в СМЖ:

- Более надежны, чем определение только A β 42, и имеют более высокую конкордантность с результатами ПЭТ-визуализации амилоида¹⁻³
- Менее подвержены методологическим ошибкам, чем определение A β 42 в СМЖ^{1,2}

Пороговые значения A β 42/40 практически идентичны в различных исследованиях с использованием одинаковых методов количественного определения¹

A β - бета-амилоид; СМЖ - спинномозговая жидкость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок; t-tau - общий тау-белок.
1. Lewczuk P, et al. *J Alzheimers Dis.* 2017;55:813–822; 2. Hansson O, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:34; 3. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1470–1481.

Неосновные биомаркеры в СМЖ, отражающие неспецифические процессы, вовлеченные в патофизиологию БА

	Патофизиология БА	Биомаркеры	Изменение уровней биомаркеров по сравнению с контролем	Примечание
Биомаркеры неспецифических процессов, вовлеченных в патофизиологию БА	N: повреждение, дисфункция или дегенерация нейрона ↑	NfL ¹	Повышение до ~150% ²	
	I: воспаление, астроцитарная активация ↑	GFAP ¹	Повышение до ~130% ³	GFAP допускается измерять в плазме или СМЖ, но при определении в плазме его биомаркерные характеристики лучше по неустановленным причинам ^{1,3}

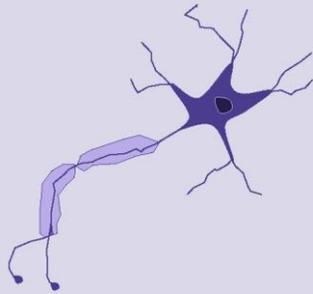
БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок; NfL - легкие цепи нейрофиламентов.

1. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169; 2. Dhiman K, et al. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020;12:e12005; 3. Benedet AL, et al. *JAMA Neurol.* 2021;78:1471–1483.

Неосновные биомаркеры в СМЖ, отражающие неспецифические процессы, вовлеченные в патофизиологию БА: NfL

Нейродегенерация

- Повреждение аксонов
- Нарушение целостности мембран
- Нарушение передачи сигналов



NfL

Повышение уровня **NfL** является маркером повреждения аксонов^{1,2} и может предсказать появление клинических симптомов³

- Известно, что концентрация NfL в СМЖ повышается у лиц с нейродегенеративными заболеваниями, включая БА, по сравнению с контролем¹⁻⁴
- Однако маркер не специфичен для БА, и его концентрация повышается при многих неврологических заболеваниях^{1,5}
- Было обнаружено, что у лиц с высоким уровнем NfL в СМЖ БА прогрессирует быстрее, чем у лиц с более низким уровнем⁶
- NfL может быть полезным маркером скорой манифестации и конечной точкой для клинических испытаний при многих нейродегенеративных заболеваниях⁷



Уровень NfL в СМЖ повышен при БА и может использоваться для отслеживания прогрессии и тяжести заболевания на протяжении всего континуума БА;^{4,6} однако он повышен при многих других нейродегенеративных состояниях и, следовательно, не является специфичным для БА⁴

Рисунок адаптирован по материалам Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863.

БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; NfL - легкие цепи нейрофиламентов.

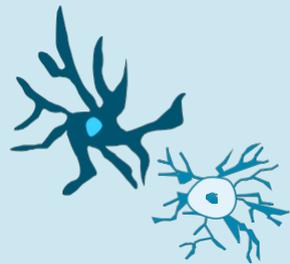
1. Molinuevo JL, et al. *Acta Neuropathol.* 2018;136:821–853; 2. Olsson B, et al. *Lancet Neurol.* 2016;15:673–684; 3. Weston PSJ, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11:19; 4. Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863;

5. Niikado M, et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74:442–445; 6. Chen Y, et al. *J Integr Neurosci.* 2021;20:861–870; 7. Zetterberg H & Schott JC. *Nat Med.* 2019;25:201–203.

Неосновные биомаркеры в СМЖ, отражающие неспецифические процессы, вовлеченные в патофизиологию БА: GFAP

Нейровоспаление

- Астроглиоз



GFAP

GFAP - специфичный для астроцитов биомаркер, который участвует в подвижности и миграции клеток, пролиферации и трансформации астроцитов, везикулярном транспорте и аутофагии, а также во взаимодействии астроцитов с нейронами^{1,2}

- После повреждения центральной нервной системы (ЦНС) GFAP и продукты его распада высвобождаются в биологические жидкости, что делает их подходящими для использования в качестве биомаркеров³
- GFAP связан с астроглиозом при БА, а также других нейродегенеративных заболеваниях²
- Более высокие уровни GFAP в СМЖ связаны со снижением когнитивных способностей у лиц с основными морфологическими признаками БА на симптомных стадиях пред- и ранней деменции⁴



GFAP не обладает существенной дифференциально-диагностической ценностью, но исследуется как потенциальный биомаркер для оценки снижения когнитивных функций и мониторинга заболевания при БА²

Рисунок адаптирован по материалам Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863 and McGrowder DA, et al. *Brain Sci.* 2021;11:215.

БА - Болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок.

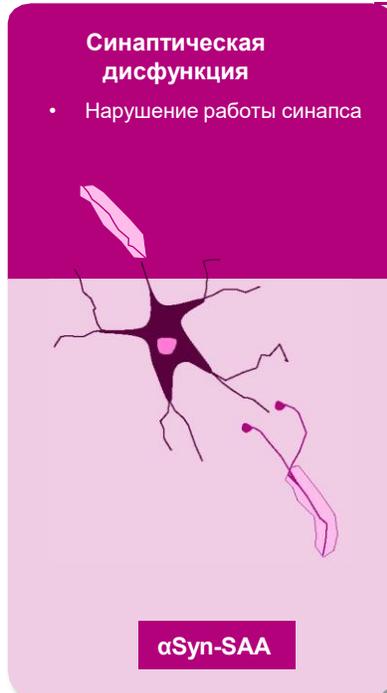
1. Ortiz-Rodriguez A & Arevalo MA. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2479; 2. McGrowder DA, et al. *Brain Sci.* 2021;11:215; 3. Hampel H, et al. *Neuron* 2023;111:2781–2799; 4. Teitsdottir UD, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:92.

Биомаркеры сопутствующих состояний, не вызванных БА, в СМЖ

	Патофизиология БА	Биомаркеры	Обнаружение у пациентов с БА	Примечание
Биомаркеры сопутствующих состояний, не вызванных БА	S: α-синуклеин	αSyn-SAA ¹	30 % ²	Только у 5 % здоровых добровольцев контрольной группы был зарегистрирован положительный результат теста на αSyn, а среди пациентов с болезнью Паркинсона/деменцией с тельцами Леви αSyn методом SAA был обнаружен в 87 % случаев ²

БА - болезнь Альцгеймера; αSyn-SAA - анализ амплификации кластеров альфа-синуклеина; СМЖ - спинномозговая жидкость.
1. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169; 2. Bellomo G, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:2444–2452

Биомаркеры сопутствующих состояний, не вызванных БА, в СМЖ: α Syn-SAA



Выявление **aSyn** при анализе методом **SAA** относительно распространено среди пациентов с БА и связано с более высоким риском развития ДТЛ-подобных признаков или атипичных проявлений, несмотря на отсутствие различий в тяжести заболевания и уровнях основных биомаркеров БА в СМЖ¹

- Анализ α Syn-SAA в СМЖ становится объектом пристального внимания при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви²
- α Syn-SAA чувствителен и специфичен для *ante mortem* идентификации морфологических изменений кортикального α -синуклеина как основной или сопутствующей патологии²
- Морфологические изменения кортикального α -синуклеина связаны со снижением когнитивных функций независимо от морфологических признаков отложения амилоида и тау-белка как при наличии когнитивных нарушений, так и в их отсутствие²



Положительный результат анализа α Syn в СМЖ методом SAA может наблюдаться у пациентов с БА, однако данный маркер не специфичен для БА и является биомаркером сопутствующих состояний, не вызванных БА²

БА - болезнь Альцгеймера; α Syn-SAA - анализ амплификации кластеров альфа-синуклеина; СМЖ - спинномозговая жидкость; ДТЛ - деменция с тельцами Леви; SAA - анализ амплификации кластеров.

1. Pilotto A, et al. *Alzheimers Dement.* 2023;19:3754–3759; 2. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169.

Потенциальные биомаркеры СМЖ

СМЖ - спинномозговая жидкость.



Краткое описание потенциальных биомаркеров СМЖ

Потенциальные жидкостные биомаркеры могут дополнять основные биомаркеры при диагностике и прогнозировании течения БА¹⁻³

Нейровоспаление

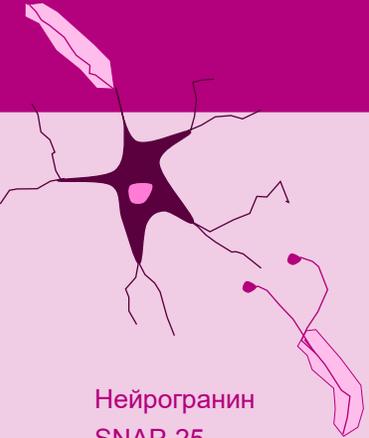
- Астроглиоз
- Микроглиоз



sTREM2
YKL-40
MCP-1

Синаптическая дисфункция

- Нарушение работы синапса



Нейрогранин
SNAP-25
Синаптоагмин-1
Синуклеины
GAP-43

Рисунок адаптирован по материалам Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863.

БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спиннозговая жидкость; GAP-43 - связанный с ростом белок 43; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок 1; SNAP-25 - ассоциированный с синапсом белок 25; sTREM2 - экспрессируемый на миелоидных клетках растворимый триггерный рецептор 2; YKL-40 - хитиназа-3-подобный белок 1.

1. Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863; 2. Tible M, et al. *Neurology* 2020;95:e953–e961; 3. Nilsson J, et al. *Alzheimers Dement.* 2023;19:1775–1784.

Потенциальные биомаркеры СМЖ: нейровоспаление

Нейровоспаление

- Астроглиоз
- Микроглиоз

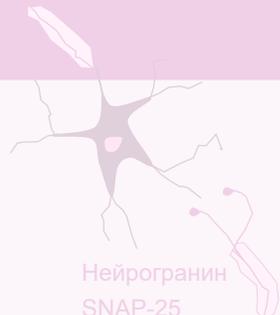


sTREM2

YKL-40
MCP-1

Синаптическая дисфункция

- Нарушение работы синапса



Нейрогранин
SNAP-25
Синаптотагмин-1
Синуклеины
GAP-43

Содержание **sTREM2** в СМЖ может быть использовано в качестве маркера нейровоспаления;¹ его уровни повышаются на ранних стадиях БА и в достаточной степени коррелируют с маркерами нейродегенерации и тау-патологии²

- sTREM2 связан с реакцией микроглии на повреждение нейронов; таким образом, анализ sTREM2 может дополнять существующие методы диагностики¹
- sTREM2 также может быть использован в качестве маркера фагоцитоза, поскольку его уровни повышаются в ответ на фагоцитоз накопленного A β ²
- Более высокие уровни sTREM2 могут быть связаны со снижением прогрессирования БА; однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять механизмы развития данного феномена³
- Уровни sTREM2 в СМЖ могут варьироваться в разных популяциях, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между расовой принадлежностью и течением БА-ассоциированного воспаления⁴



В настоящее время sTREM2 исследуется на предмет применимости для идентификации лиц с ранней БА или для мониторинга нейровоспаления на протяжении континуума БА²

Рисунок адаптирован по материалам Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863.

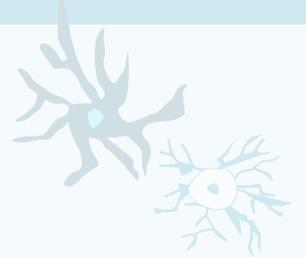
A β - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; GAP-43 - связанный с ростом белок 43; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок 1; SNAP-25 - ассоциированный с синапсом белок 25; sTREM2 - экспрессируемый на миелиодных клетках растворимый триггерный рецептор 2; YKL-40 - хитиназа-3-подобный белок 1.

1. Rauchmann BS, et al. *Neurobiol Aging.* 2019;74:182–190; 2. Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863; 3. Hu WT, et al. *Nat Commun.* 2021;12:4001; 4. Schindler SE, et al. *Neurol Genet.* 2021;7:e571.

Потенциальные биомаркеры СМЖ: синаптическая дисфункция (I)

Нейровоспаление

- Астроглиоз
- Микроглиоз



YKL-40
MCP-1
sTREM2

Синаптическая дисфункция

- Нарушение работы синапса



Нейрогранин

SNAP-25
Синаптоагмин-1
Синуклеины
GAP-43

Повышение уровня нейрогранина является маркером синаптической дисфункции¹

- Уровень нейрогранина в СМЖ повышен у лиц с БА и другими нейродегенеративными расстройствами по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы¹
- Содержание нейрогранина в СМЖ положительно коррелирует с уровнями t-tau и p-tau и, таким образом, может отражать повреждение синапсов на самых ранних стадиях БА^{1,2}
- Уровни нейрогранина в СМЖ также коррелируют со степенью атрофии головного мозга и амилоидной нагрузкой³



Содержание синаптических белков может быть полезным маркером нейродегенеративных заболеваний.³ Нейрогранин в СМЖ исследуется в качестве биомаркера для понимания скорости снижения когнитивных функций на протяжении континуума БА³

Рисунок адаптирован по материалам Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863.

БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; GAP-43 - связанный с ростом белок 43; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок 1; SNAP-25 - ассоциированный с синапсом белок 25; sTREM2 - экспрессируемый на миелоидных клетках растворимый триггерный рецептор 2; YKL-40 - хитиназа-3-подобный белок 1; t-tau - общий тау-белок.

1. Willemse EAJ, et al. *Neurobiol Aging.* 2021;108:99–109; 2. Wang L, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31:185–191; 3. Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863.

Потенциальные биомаркеры СМЖ: синаптическая дисфункция (II)

Нейровоспаление

- Астроглиоз
- Микроглиоз



YKL-40
MCP-1
sTREM2

Синаптическая дисфункция

- Нарушение работы синапса



Нейрогранин
SNAP-25
Синаптотагмин-1
Синуклеины
GAP-43

- Другие синаптические биомаркеры СМЖ, такие как **SNAP-25, синаптотагмин, GAP-43 и β -синуклеин**, могут помочь в диагностике БА и мониторинге прогрессирования заболевания/ответа на лечение^{1,2}
- Уровень SNAP-25 возрастает с увеличением тяжести заболевания и может иметь **прогностическую ценность для лиц с УКР, у которых развивается БА³**
- Результаты одного из исследований показали, что SNAP-25 и SNAP-25/A β 42 в СМЖ могут дополнять прогностическую ценность определения A β 42, t-tau и p-tau в СМЖ в отношении прогрессирования когнитивного расстройства³



Когнитивные расстройства при БА тесно связаны с потерей синапсов из-за токсического воздействия А β , тау-белка и воспаления. Потенциальные исследовательские биомаркеры дисфункции синапсов отражают подобное повреждение и потерю синапсов в головном мозге в результате заболевания⁴

Рисунок адаптирован по материалам Dhiman K, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1833–1863.

A β - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; GAP-43 - связанный с ростом белок 43; GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок; УКР - умеренное когнитивное расстройство; MCP-1 - моноцитарный хемотаксический белок 1; NfL - легкие цепи нейрофиламентов; p-tau - фосфорилированный тау-белок; SNAP-25 - ассоциированный с синапсом белок 25; sTREM2 - экспрессируемый на миелиодных клетках растворимый триггерный рецептор 2; t-tau - общий тау-белок; YKL-40 - хитиназа-3-подобный белок 1.

1. Tible M, et al. *Neurology* 2020;95:e953–e961; 2. Nilsson J, et al. *Alzheimers Dement.* 2023;19:1775–1784; 3. Zhang H, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10:80; 4. Colom-Cadena M, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:21.

MTBR-tau243 в СМЖ как специфический биомаркер морфологии клубков тау-белка T₂ (тау-протеинопатия при БА)

- Уровни p-tau181, p-tau217 и p-tau231 тесно связаны с увеличением количества амилоидных бляшек и не представляют собой непосредственно нерастворимые тау-агрегаты, поэтому в настоящее время они считаются биомаркерами БА первой группы (T₁)^{1,2}
- Установлено, что MTBR-tau243 тесно связан с ПЭТ визуализацией тау-белка и прогрессированием заболевания, поэтому он считается биомаркером патологии тау-агрегации в СМЖ и биомаркером БА второй группы (T₂)^{1,2}

В исследовании, проведенном с участием двух больших независимых когорт пациентов со спорадической БА, содержание p-tau217 в СМЖ выражено коррелировало с данными ПЭТ-визуализации амилоида, а уровень MTBR-tau243 в СМЖ был выражено связан с данными ПЭТ-визуализации тау-белка

- Скорость нарастания концентрации MTBR-tau243 в СМЖ была наиболее высокой у субъектов с уже диагностированной морфологией накопления как амилоида, так и тау-белка, по сравнению с p-tau217, позволяя предположить, что содержание MTBR-tau243 в СМЖ лучше всего отражает прогрессирование заболевания на поздних стадиях¹

Уровень MTBR-tau243 в СМЖ был независимым предиктивным биомаркером в отношении балла по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) по сравнению с p-tau217, и предиктивная ценность возрастала при добавлении p-tau205

Полученные данные свидетельствуют о том, что определение MTBR-tau243 в СМЖ может быть альтернативой ПЭТ-визуализации тау-белка для использования в качестве инструмента предварительного скрининга или суррогатной конечной точки в отношении патологии тау-белка в клинических испытаниях, а также в качестве точного диагностического показателя тау-патологии¹

БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; MTBR - участок связывания микротрубочек; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография, p-tau - фосфорилированный тау-белок.
1. Horie K, et al. *Nat Med.* 2023;29:1954–1963; 2. Jack CR, et al. *Alzheimers Dement.* 2024;20:5143–5169.

Конкордантность между уровнями биомаркеров БА в СМЖ и ПЭТ-визуализацией амилоида

БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость, ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.

Уровни биомаркеров амилоида согласуются друг с другом

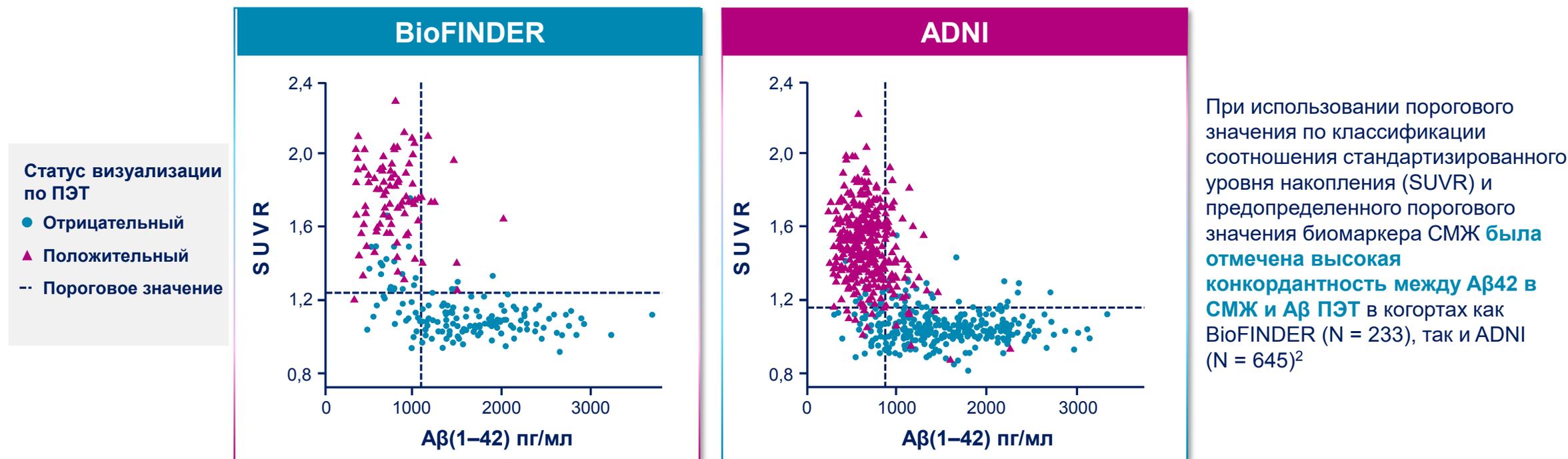


$A\beta$ - бета-амилоид; СМЖ - спинномозговая жидкость, ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.

1. Bateman RJ, et al. *N Engl J Med.* 2012;367:795–804; 2. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1470–1481; 3. Blennow K, et al. *Alzheimers Dement.* 2015;11:58–69; 4. Palmqvist S, et al. *Brain* 2016;139:1226–1236; 5. Fagan AM, et al. *Ann Neurol.* 2009;65:176–183.

Конкордантность уровней Аβ42 в СМЖ и результатов ПЭТ-визуализации амилоида

- Исследования установили сильную обратную корреляцию между накоплением амилоида по ПЭТ и низким уровнем Аβ42 в СМЖ, демонстрируя, что Аβ в СМЖ является надежным маркером накопления амилоида в головном мозге¹
- Результаты одного из исследований показали, что показатели Аβ42 в СМЖ и данные ПЭТ были на > 90 % конкордантны в когорте пациентов с УКР²

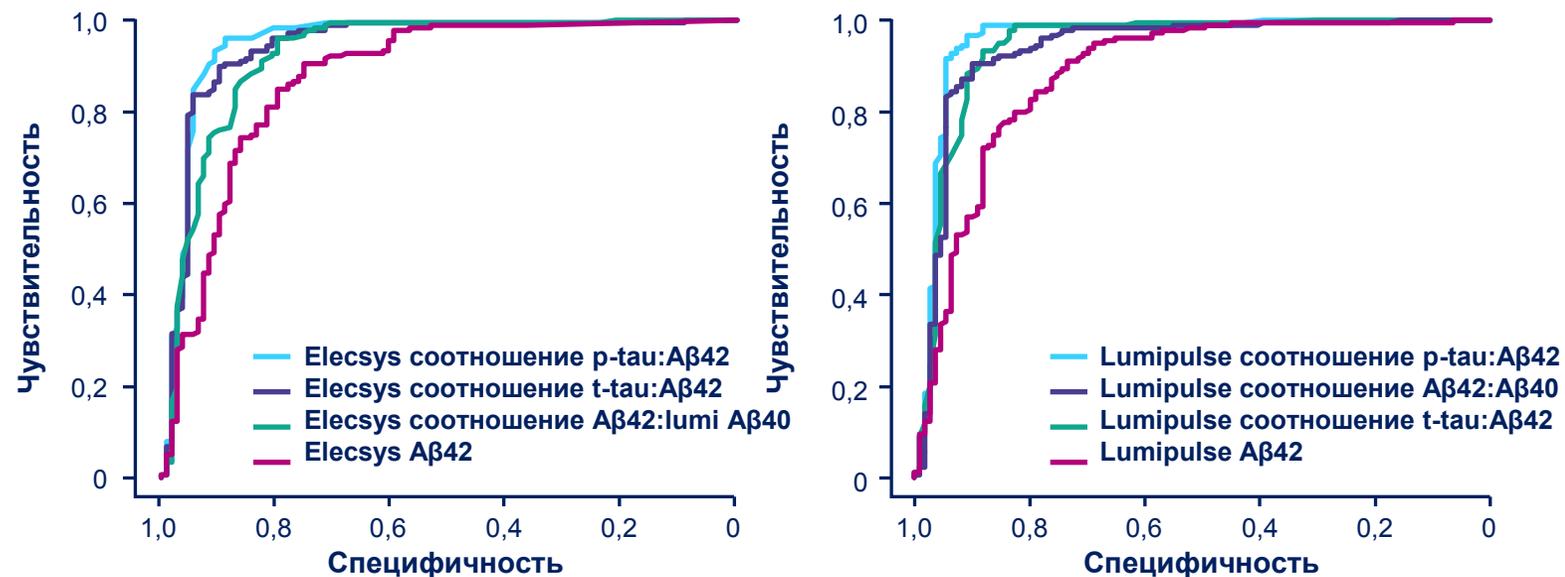


При использовании порогового значения по классификации соотношения стандартизованного уровня накопления (SUVR) и предопределенного порогового значения биомаркера СМЖ **была отмечена высокая конкордантность между Аβ42 в СМЖ и Аβ ПЭТ** в когортах как BioFINDER (N = 233), так и ADNI (N = 645)²

Рисунки использованы с разрешения Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1470–1481 (CC BY-NC-ND 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
Аβ - бета-амилоид; ADNI - Инициатива по нейровизуализации при болезни Альцгеймера; BioFINDER - Биомаркеры для раннего и надежного выявления нейродегенеративных расстройств (Biomarkers For Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably); СМЖ - спинномозговая жидкость; УКР - умеренное когнитивное расстройство; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.
1. Leuzy A, et al. *Brain* 2016;139:2540–2553; 2. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1470–1481.

Сильная конкордантность между соотношениями биомаркеров в СМЖ и ПЭТ-визуализацией амилоида

ROC-кривые для Аβ42 в отдельности и в соотношениях с Аβ40, p-tau или t-tau при прогнозировании результатов ПЭТ-визуализации амилоида (N = 288)*



- Полностью автоматизированные системы анализа Elecsys® и Lumipulse® показали аналогичную высокую конкордантность с данными ПЭТ-визуализации амилоида в общем процентном соответствии (ORA: 90-94 %) при использовании соотношений биомаркеров с Аβ40, t-tau или p-tau, при этом конкордантность была выше, чем при использовании только Аβ42 в СМЖ (ORA: 84-85 %).
- В РФ возможна диагностика с применением системы Elecsys® в рутинной практике
- Исследование проводилось в ходе рутинной практики в клинике памяти

Соотношение p-tau/Aβ42 имело самые высокие показатели AUC и ORA для обоих анализов по сравнению с t-tau/Aβ42, Aβ42/Aβ40 или только с Аβ42

Рисунок использован с разрешения Willemse EAJ *et al*, *Alzheimer's Dement.* 2021;13:e12182 (CC BY-NC-ND 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Аβ - бета-амилоид; AUC - площадь под кривой; СМЖ - спинномозговая жидкость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау; ROC - рабочая характеристика приемника; t-tau - общий тау-белок.
Willemse EAJ, *et al*. *Alzheimer's Dement.* 2021;13:e12182.

Конкордантность соотношений биомаркеров СМЖ с данными ПЭТ-визуализации амилоида

Соотношения биомаркеров p-tau/Aβ42, Aβ42/Aβ40 и t-tau/Aβ42, полученные на двух автоматизированных платформах, показали сходную оптимальную конкордантность с данными ПЭТ-визуализации амилоида в разных когортах пациентов клиники по исследованию памяти^{1,2}

Биомаркер	Метод	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)	ОРА (95 % ДИ)
Aβ42	Elecsys®	91 % (77–95)	75 % (69–89)	85 % (80–90)
	Lumipulse®	91 % (75–98)	73 % (65–91)	84 % (79–89)
Aβ42/Aβ40	Elecsys®	96 % (86–99)	80 % (73–91)	90 % (86–93)
	Lumipulse®	99 % (89–100)	83 % (79–94)	92 % (89–96)
p-tau/Aβ42	Elecsys®	96 % (90–98)	89 % (84–96)	93 % (90–96)
	Lumipulse®	97 % (91–100)	91 % (85–97)	94 % (92–97)
t-tau/Aβ42	Elecsys®	89 % (83–98)	90 % (81–97)	90 % (86–94)
	Lumipulse®	91 % (83–96)	90 % (84–97)	90 % (87–94)

- В исследовании, проведенном среди субъектов с разнообразными расстройствами спектра БА, соотношение p-tau/Aβ42 имело самое высокое общее соответствие с позитивными данными ПЭТ по сравнению с Aβ42, Aβ42/Aβ40 и t-tau/Aβ42¹
- Результаты анализа биомаркеров на обеих платформах отражали морфологию амилоида, при условии, что применялись пороговые значения, специфичные для каждой платформы¹
- Обе платформы в настоящее время используются в клинической практике в США²
- В РФ возможна диагностика с применением системы Elecsys® в рутинной практике



Соотношения биомаркеров в СМЖ являются лучшим предиктором положительного результата ПЭТ-визуализации амилоида, чем уровень Aβ42 в СМЖ в отдельности¹

Таблица адаптирована по материалам Willemse EAJ, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;13:e12182 (CC BY-NC-ND 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Aβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; ДИ - доверительный интервал; СМЖ - спинномозговая жидкость; ОРА - общее процентное соответствие; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок; t-tau - общий тау-белок.

1. Willemse EAJ, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;13:e12182; 2. Campbell MR, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;13:e12190.

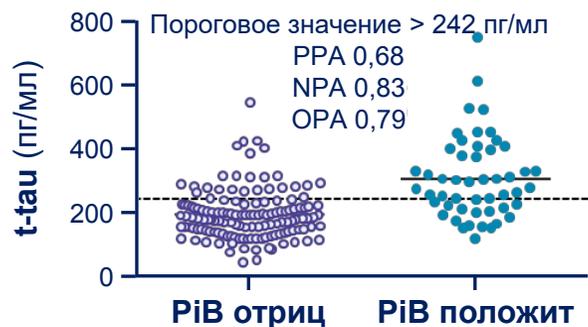
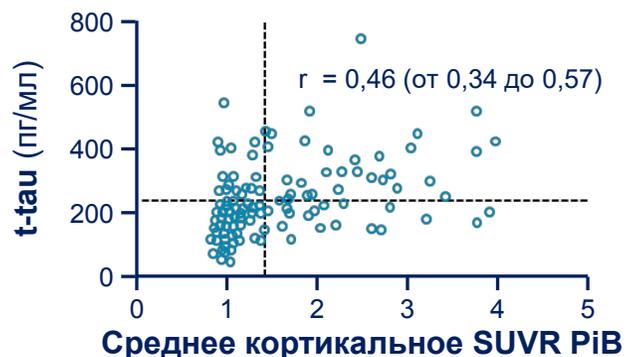
Корреляция между уровнем тау-белка в СМЖ и результатами ПЭТ-визуализации амилоида

- Исследователи установили корреляцию между тау-биомаркерами СМЖ (и их соотношениями) и данными ПЭТ-визуализации амилоида, а также сопоставимые показатели чувствительности и специфичности при использовании различных платформ¹⁻⁶
- Повышение содержания тау-белка в СМЖ коррелирует с отложением амилоида, но концентрация Aβ42 в СМЖ снижается раньше, чем возрастает концентрация тау-белка¹**

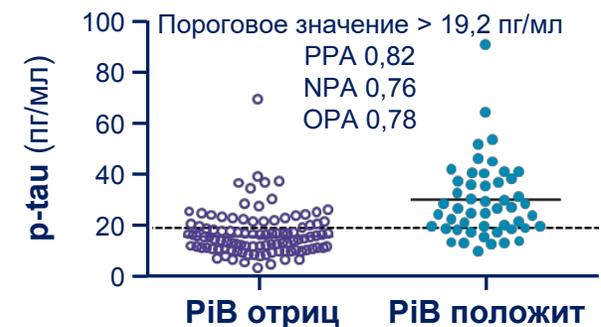
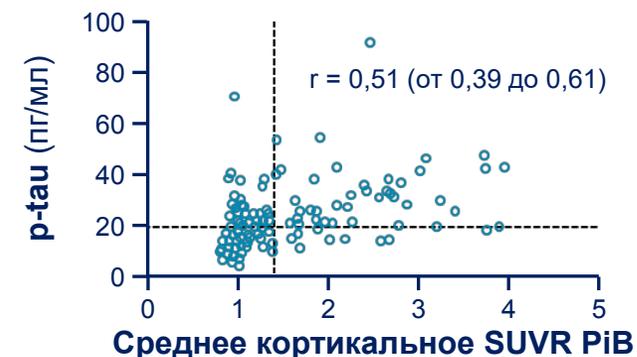
Связывание амилоида положительно коррелировало с уровнями t-tau ($r = 0,46, p < 0,0001$) и p-tau ($r = 0,51, p < 0,0001$).

Значения отдельных биомаркеров СМЖ при различных уровнях связывания PiB по данным ПЭТ

t-tau при различных уровнях связывания PiB



p-tau при различных уровнях связывания PiB



Рисунки использованы с разрешения: Schindler SE, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1460–1469 (CC-BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Aβ - бета-амилоид; СМЖ - спинномозговая жидкость; NPA - отрицательное процентное соответствие; OPA - общее процентное соответствие; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; PiB - пситтсбургское соединение B; PPA - положительное процентное соответствие; p-tau - фосфорилированный тау-белок; SUVR, соотношение стандартизированного уровня захвата; t-tau, общий тау.

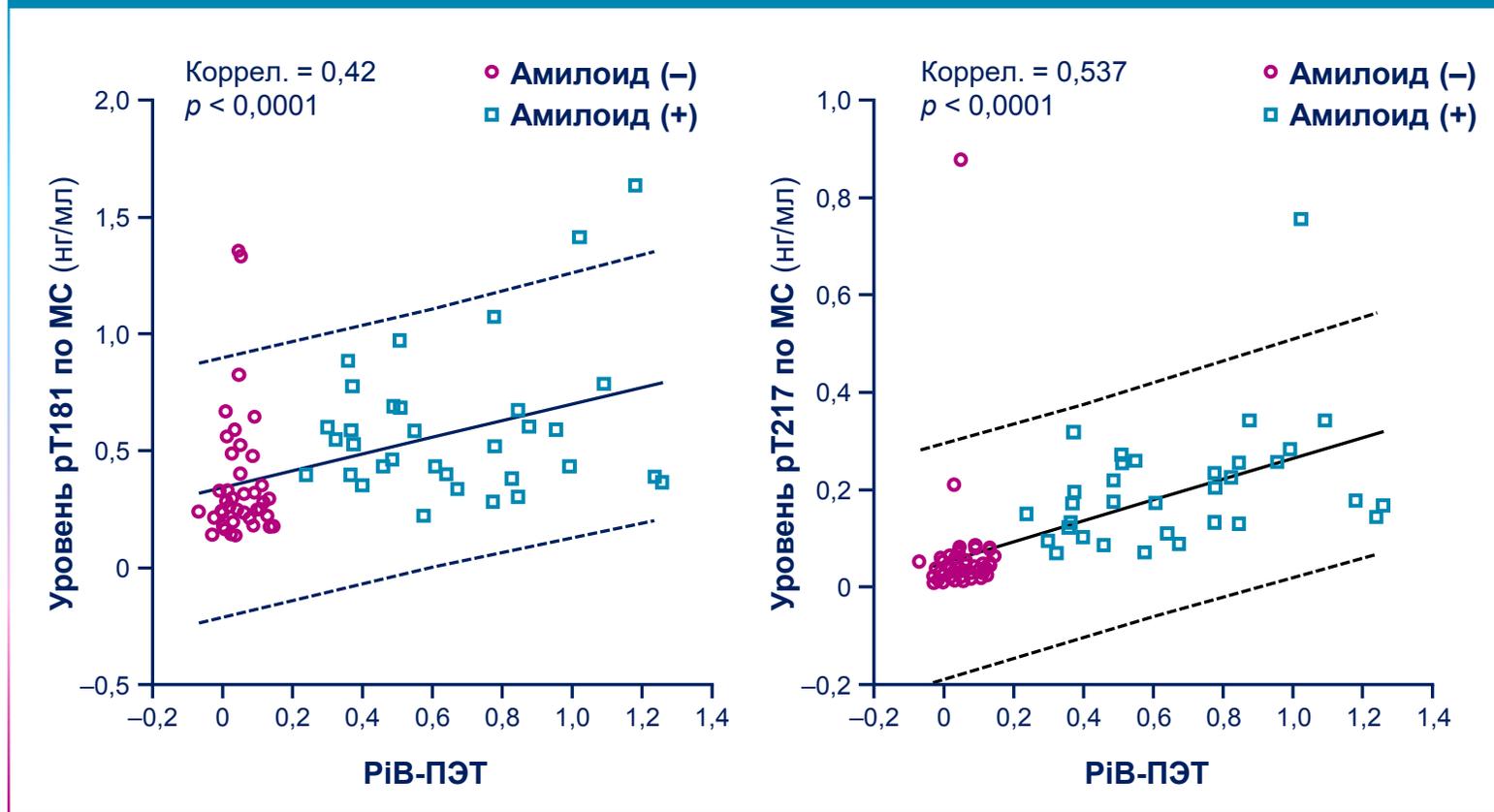
1. Schindler SE, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1460–1469; 2. Hansson O, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1470–1481; 3. Campbell MR, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;13:e12190; 4. Willems EAJ, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;13:e12182;

5. Keshavan A, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;13:e12131; 6. Barthélemy NR, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:26.

Корреляция содержания изоформ p-tau в СМЖ с данными ПЭТ-визуализации амилоида

- В когорте амилоид-положительных и амилоид-отрицательных пациентов (N = 84)* показатели **p-tau181 в СМЖ** ($p < 0,001$) и **p-tau217 в СМЖ** ($p < 0,0001$) **значимо коррелировали с данными PiB-ПЭТ¹**
- **Соотношение p-tau217/tau217 значимо коррелировало с данными PiB-PET**, демонстрируя даже больший коэффициент, чем уровни p-tau217 в отдельности¹

Корреляция содержания p-tau в СМЖ со связыванием PiB по данным ПЭТ^{1,2}



Рисунки использованы с разрешения Barthélemy NR, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:26 (CC-BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*n = 33 для пациентов с положительным результатом визуализации амилоида и n = 51 для пациентов с отрицательным результатом визуализации амилоида.

СМЖ - спинномозговая жидкость; МС - масс-спектрометрия; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; PiB - литтсбургское соединение В; p-tau - фосфорилированный тау-белок; t-tau - общий тау-белок.

1. Barthélemy NR, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:26; 2. Barthélemy NR, et al. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:26 (Supplemental information).

Биомаркеры амилоида при оценке СМЖ и ПЭТ не всегда конкордантны (I)

Хотя оба вида маркеров Аβ обнаруживают одни и те же нейropатологические характеристики, у части пациентов с расстройствами спектра БА наблюдается дискордантность между Аβ42 в СМЖ и амилоидным статусом по ПЭТ, при этом наблюдаются либо аномальные показатели Аβ42 в СМЖ и нормальные результаты ПЭТ-визуализации амилоида, либо наоборот¹

Стадия течения
заболевания

Содержание Аβ в СМЖ может стать аномальным до появления положительного результата ПЭТ-визуализации амилоида

- Нарушение метаболизма амилоида может быть обнаружено на очень ранней стадии течения заболевания еще до того, как станет видимым при ПЭТ-сканировании¹

Люди с нарушением соотношений биомаркеров в СМЖ могут находиться на переходной или пограничной стадии заболевания²

Межиндивидуальная
вариабельность

Имеющиеся данные свидетельствуют о возможном существовании двух путей («сначала СМЖ» и «сначала ПЭТ») развития амилоидной патологии, характеризующихся различными генетическими профилями и скоростью накопления Аβ³

Аβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.

1. Niemantsverdriet E, et al. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:561–576; 2. Schindler SE, et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1460–1469; 3. Sala A, et al. *Mol Psych.* 2021;26:5864–5874.

Биомаркеры амилоида при оценке СМЖ и ПЭТ не всегда конкордантны (II)

Ошибки при
транспортировке и
обработке СМЖ

Аβ42 в СМЖ склонен к агрегации.¹ Если пробы отбирают не в полипропиленовые пробирки или подвергают неправильной обработке, уровень Аβ42 в СМЖ может быть искусственно занижен²

Пороговые значения,
используемые при
анализе

Пороговые значения содержания Аβ42 в СМЖ часто подбирают для установления максимального различия между контрольной группой и пациентами с деменцией при БА, и могут определять независимо от результатов ПЭТ-визуализации амилоида¹

Вариабельность
заключений между
исследователями

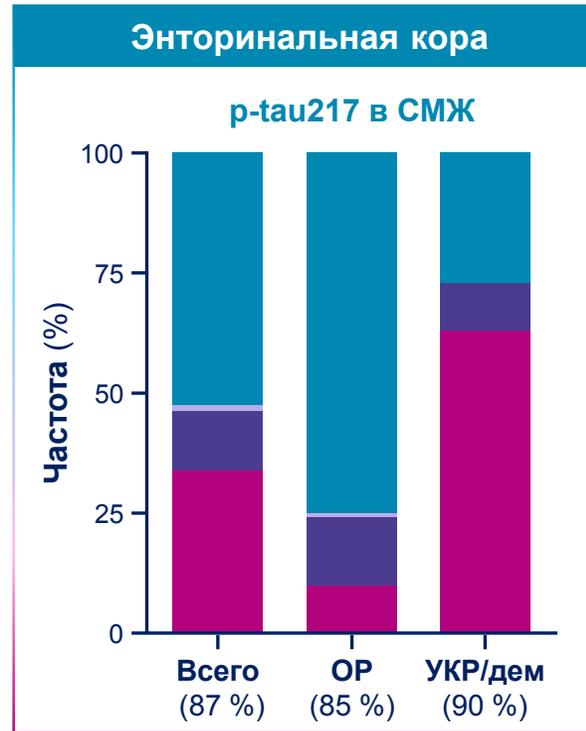
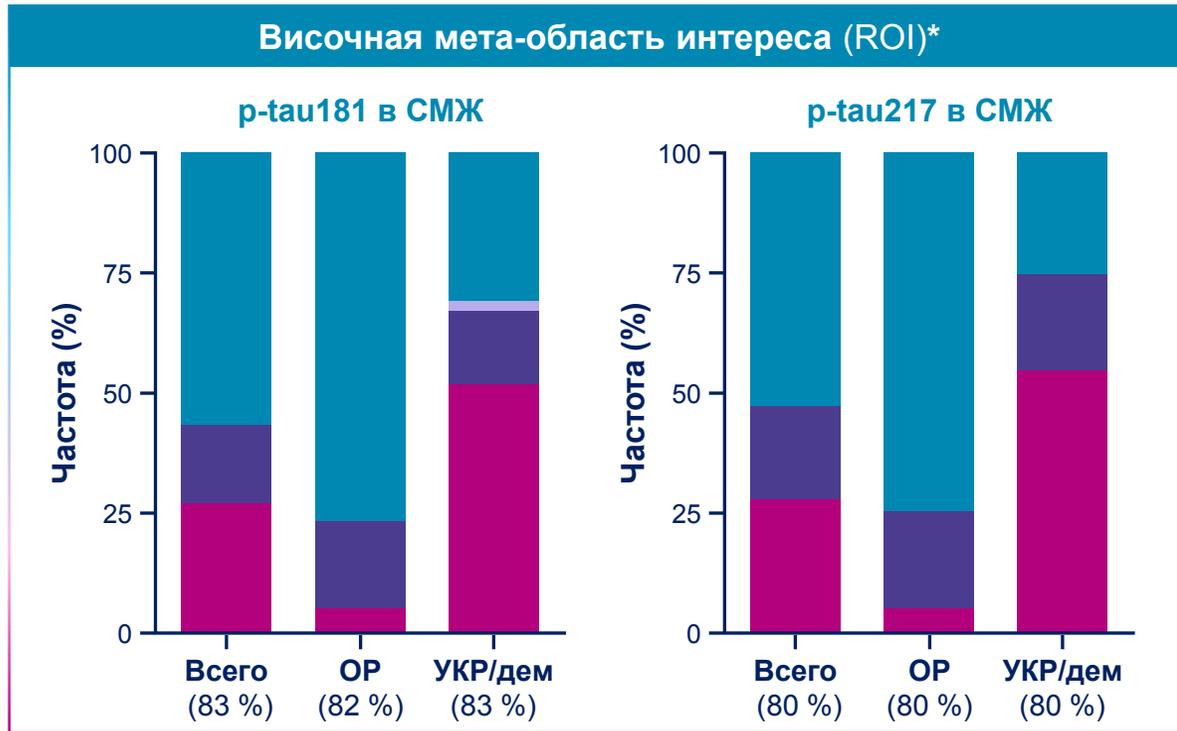
Визуальная/клиническая интерпретация результатов ПЭТ-сканирования как положительных или отрицательных может варьироваться³ по сравнению с количественным анализом

Аβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.

1. Niemantsverdriet E, et al. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:561–576; 2. Bjerke M, et al. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2010:986310; 3. Major CK, Okhravi HR. *Cureus* 2021;13:e13481.

Конкордантность показателей содержания тау в СМЖ и данных ПЭТ-визуализации тау-белка

Конкордантность между данными ПЭТ-визуализации тау-белка и содержанием p-tau181 и p-tau217 в СМЖ в исследовании BioFINDER-2



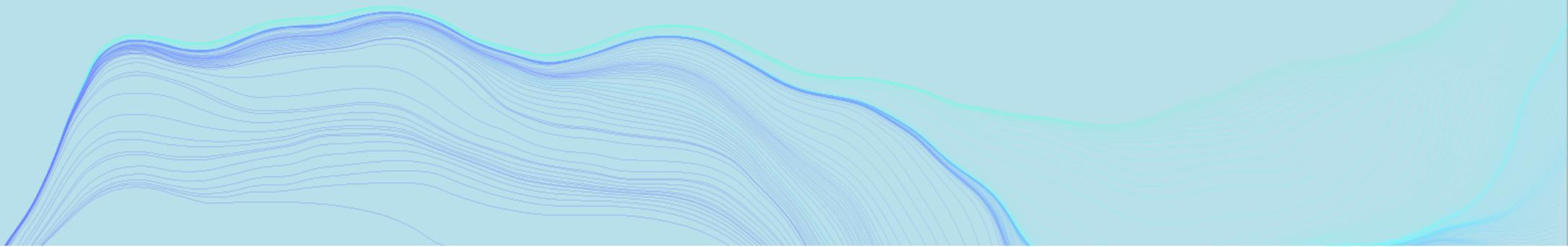
Общая конкордантность между SUVR тау по ПЭТ и содержанием p-tau181 в СМЖ и p-tau217 в СМЖ варьировалась от 80 % до 87 %

■ СМЖ-/ПЭТ- ■ СМЖ-/ПЭТ+ ■ СМЖ+/ПЭТ- ■ СМЖ+/ПЭТ+

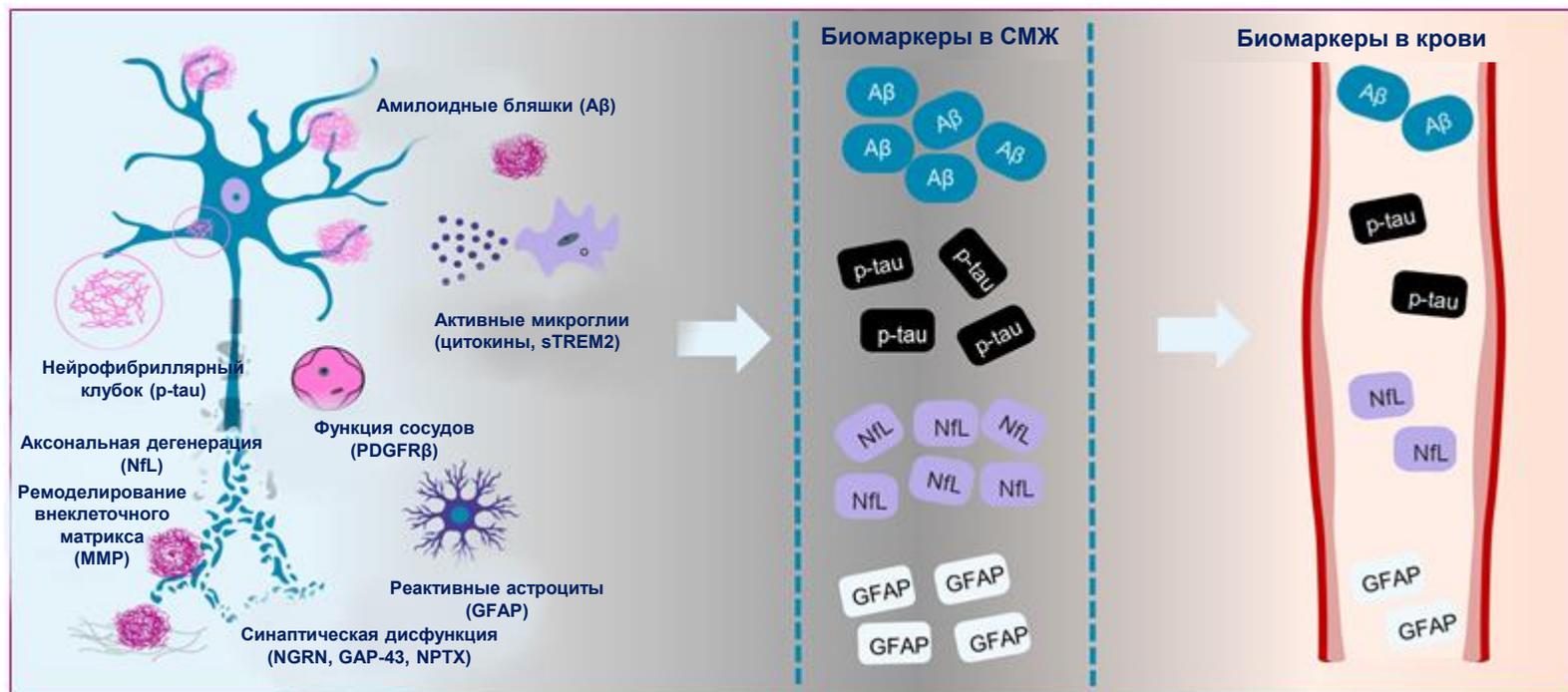
Рисунок использован с разрешения Ossenkoppele R, et al. *EMBO Mol Med.* 2021;9;13:e14398 (CY-BY 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
 *Височная мета-ROI включает средневзвешенное значение показателей энторинальной коры, миндалин, парагиппокампальной области, коры веретенообразной и нижней и средней височной области.
 BioFINDER - Биомаркеры для раннего и надежного выявления нейродегенеративных расстройств (Biomarkers For Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably); СМЖ - спинномозговая жидкость; ОР - отсутствие когнитивного расстройства; дем - деменция; УКР - умеренное когнитивное расстройство; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок; SUVR - соотношение стандартизированного уровня накопления.
 Ossenkoppele R, et al. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e14398.



Достижения в области исследования биомаркеров в крови



Биомаркеры в крови при БА



Основная группа 1: T₁ (фосфорилированный и секретируемый тау-белок при БА)¹

- p-tau217*
- p-tau181
- p-tau231

Гибридные соотношения¹

- p-tau217/не p-tau217

Основная группа 2: T₂ (тау-протеинопатия при БА)¹

- MTBR-tau243
- другие формы p-tau (напр., p-tau205)

N (повреждение, дисфункция или дегенерация нейропилия)¹

- NfL

I (воспаление) активация астроцитов¹

- GFAP

- Хотя биомаркеры на основе СМЖ и ПЭТ одобрены для клинического применения, доступ к ним может быть ограничен²
- Биомаркеры в крови обладают потенциалом для трансформации клинической практики, обеспечивая широкий доступ и невысокую стоимость тестирования на биомаркеры²

Изображение использовано с разрешения Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol.* 2022;21:66–77.

*p-tau217 обычно превосходит другие исследования плазмы крови при прямом сравнении.¹

Aβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; aSyn-SAA - анализ амплификации кластеров альфа-синуклеина; СМЖ - спинномозговая жидкость; GAP-43 - связанный с ростом белок 43; GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок; MMP - матриксная металлопротеиназа; MTBR - участок связывания микротрубочек; NfL - легкие цепи нейрофиламентов; NGRN - нейгрин; NPTX - нейрональный пентраксин; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; PDGFRβ - рецептор фактора роста тромбоцитов β; p-tau - фосфорилированный тау-белок; sTREM2 - экспрессируемый на миелоидных клетках растворимый триггерный рецептор 2; t-tau - общий тау-белок.

1. Teunissen CE, et al. *Lancet Neurol.* 2022;21:66–77; 2. Hampel H, et al. *Neuron* 2023;111:2781–2799.

Интерпретация показателей основных биомаркеров БА, измеренных в крови

Биомаркеры	Изменение при БА	Интерпретация
Соотношение A β 42/40	<ul style="list-style-type: none">У амилоид-положительных лиц старшего возраста это соотношение в среднем на 10-15 % ниже, чем у амилоид-отрицательных лиц старшего возраста ¹	<ul style="list-style-type: none">Низкое соотношение связано с амилоидозом головного мозга¹Величина снижения меньше в плазме по сравнению с СМЖ (~50 %) ^{1,2}
p-tau	<ul style="list-style-type: none">Концентрации зависят от стадии заболевания (увеличение на 42-77 % у амилоид-позитивных лиц старшего возраста в отсутствие когнитивного расстройства)³Среднее повышение уровней p-tau181, p-tau217 и p-tau231 составляет ~200-400 % по сравнению с контрольными у амилоид-положительных лиц с УКР вследствие БА или деменцией при БА³	<ul style="list-style-type: none">Уровень p-tau в плазме крови возрастает при более высокой морфологической степени тау-нагрузки в головном мозге, оцениваемой с помощью ПЭТ-визуализации тау-белка^{4,5}Повышенный уровень p-tau обнаруживается на ранних стадиях континуума БА⁴

Важным различием между плазменными изоформами p-tau и A β 42/40 в качестве биомаркеров является величина эффекта. Средние различия в концентрациях p-tau и A β 42/40 между амилоид-положительными и амилоид-отрицательными группами выше для p-tau, причем концентрация p-tau зависит от стадии заболевания³

A β - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; УКР - умеренное когнитивное расстройство; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок.

1. Ovod V, et al. *Alzheimers Dement.* 2017;13: 841–849; 2. Blennow K, Zetterberg H. *J Intern Med.* 2018;284:643–663; 3. Hampel H, et al. *Neuron.* 2023;111:2781–2799; 4. Janelidze S, et al. *Nat Med.* 2020;26:379–386; 5. Karikari TK, et al. *Lancet Neurol.* 2020;19:422–433.

Биомаркеры первой группы в плазме крови

T₁ (фосфорилированный и секретлируемый тау-белок при БА)

p-tau181

p-tau217

p-tau231

Уровни p-tau биомаркеров в плазме, таких как p-tau181, p-tau217 и p-tau231, возрастают на ранних стадиях БА в ответ на возникающие патологические изменения A β ^{1,2}

- В одном исследовании (n = 36) было обнаружено, что p-tau181 и p-tau217 обладают **высокой специфичностью в отношении появления патологии амилоидных бляшек** (показатели площади под ROC-кривой = 0,95 и 0,99 соответственно)³
- У пациентов с патологией A β сначала повышается уровень p-tau231, затем p-tau217, потом p-tau181²

Несколько биомаркеров изоформ p-tau могут точно дифференцировать A β ⁺ от A β ⁻ лиц без когнитивных расстройств^{1,2}

- Также было показано, что уровни p-tau231 позволяют более точно дифференцировать лиц A β ⁺ без когнитивных расстройств от лиц A β ⁻ без когнитивных расстройств, чем показатель p-tau181 в плазме²



Биомаркеры на основе p-tau в плазме крови могут быть применены для выявления пациентов с самыми ранними стадиями БА¹

A β - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; УКР - умеренное когнитивное расстройство, p-tau - фосфорилированный тау-белок; t-tau - общий тау-белок.

1. Lantero Rodriguez J, et al. *Acta Neuropathol.* 2020;140:267–278; 2. Milà-Alomà M, et al. *Nature Medicine* 2022;28:1797–1801; 3. Barthélemy NR, et al. *J Exp Med.* 2020;217:e20200861.

Биомаркеры в крови: p-tau

T₁ (фосфорилированный и секретлируемый тау-белок при БА)

Изоформы p-tau, включая p-tau181, p-tau217 и p-tau231, были успешно оценены в крови¹⁻³

Уровень p-tau181 в сыворотке/плазме крови **повышается при БА**, и постепенно нарастает с повышением стадии по Braak^{2,4}

Уровни p-tau181 и p-tau217 в крови могут служить **предиктором прогрессирования БА**^{2,5,6}

Результаты некоторых исследований демонстрируют, что **p-tau217 превосходит p-tau181 при использовании различных стандартов диагностики** (биомаркеры СМЖ, ПЭТ-визуализация амилоида, ПЭТ-визуализация тау-белка, neuropathologic данные и клиническая диагностика), при этом более высокая клиническая эффективность коррелирует с большей величиной эффекта для p-tau217.⁷⁻⁹ **Соотношение p-tau217/np-tau217** также продемонстрировало клиническую применимость в условиях общей врачебной практики¹⁰

В отличие от NfL, показатели плазменных p-tau181 и p-tau231 **могут дифференцировать БА от других нейродегенеративных расстройств (например, лобно-височной деменции)**^{3,11}

Сверхчувствительные анализы, такие как количественные анализы Meso Scale Discovery и технология одномолекулярного чипа (Simoa), способны обнаруживать и измерять содержание различных фосфорилированных форм тау в крови, включая p-tau181 и p-tau217^{2,3,9}

Аβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; УКР - умеренное когнитивное расстройство; NfL - легкие цепи нейрофиламентов; np-tau 217 - нефосфорилированный тау; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок.

1. Bayoumy, S, et al. *Alz Res Ther.* 2021;13:198; 2. Karikari TK, et al. *Lancet Neurol.* 2020;19:422-433; 3. Thijssen EH, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:739-752; 4. Janelidze S, et al. *Nat Med.* 2020;26:379-386; 5. Palmqvist S, et al. *Nat Med.* 2021;27:1034-1042; 6. Groot C, et al. *Alz Res Ther.* 2022;14:67; 7. Brickman AM, et al. *Alzheimers Dement.* 2021;17:1353-1364; 8. Mielke M, et al. *Nat Med.* 2022;28:1398-1405; 9. Therriault J, et al. *Alzheimers Dement.* 2023;1-11; 10. Palmqvist S, et al. Blood Biomarkers Improve The Diagnostic Accuracy Of Alzheimer's Disease As Compared With Current Diagnostic Standard In the Primary Care Setting. Presented at the Alzheimer's Association International Conference, 2023. 28-August 1 Amsterdam, the Netherlands; 11. Ashton NJ, et al. *Acta Neuropathol.* 2021;141:709-724.

Биомаркеры в крови: A β 42/40 A (A β -протеинопатия)

Уровни A β в плазме и СМЖ, а также результаты ПЭТ-визуализации коррелируют друг с другом¹
Плазменные уровни A β 42/40 продемонстрировали соответствие амилоидному статусу по ПЭТ^{2,3}

Было обнаружено, что количественные анализы A β 42/40 в плазме позволяют прогнозировать статус A β на всех стадиях БА⁴. Их точность может быть дополнительно повышена путем анализа генотипа APOE⁴

Плазменное соотношение A β 42/A β 40 + p-tau-217/np-tau-217 в проспективном исследовании BioFINDER позволило врачам общей практики выявить морфологию БА и правильно диагностировать БА в 87 % случаев по сравнению с ВОП, применявшими стандартные инструменты оценки (54 % случаев)⁵

Данные исследований свидетельствуют о том, что A β 42/40 в плазме может быть использовано в качестве инструмента предварительного скрининга лиц, подверженных риску развития деменции вследствие БА;² A β 42/40 в плазме демонстрирует применимость в прогнозировании конверсии лиц в сторону БА⁶

Количественный анализ A β 42/40 проводится либо иммунологическим методом, либо методом масс-спектрометрии (МС); анализы на основе МС, как правило, демонстрируют более высокую эффективность, чем иммунологические анализы⁷

A β - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; APOE - апополипротеин E; BioFINDER - Биомаркеры для раннего и надежного выявления нейродегенеративных расстройств (Biomarkers For Identifying Neurodegenerative Disorders Early and Reliably); СМЖ - спинномозговая жидкость; np-tau - нефосфорилированный тау-белок; ВОП - врач общей практики; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок.

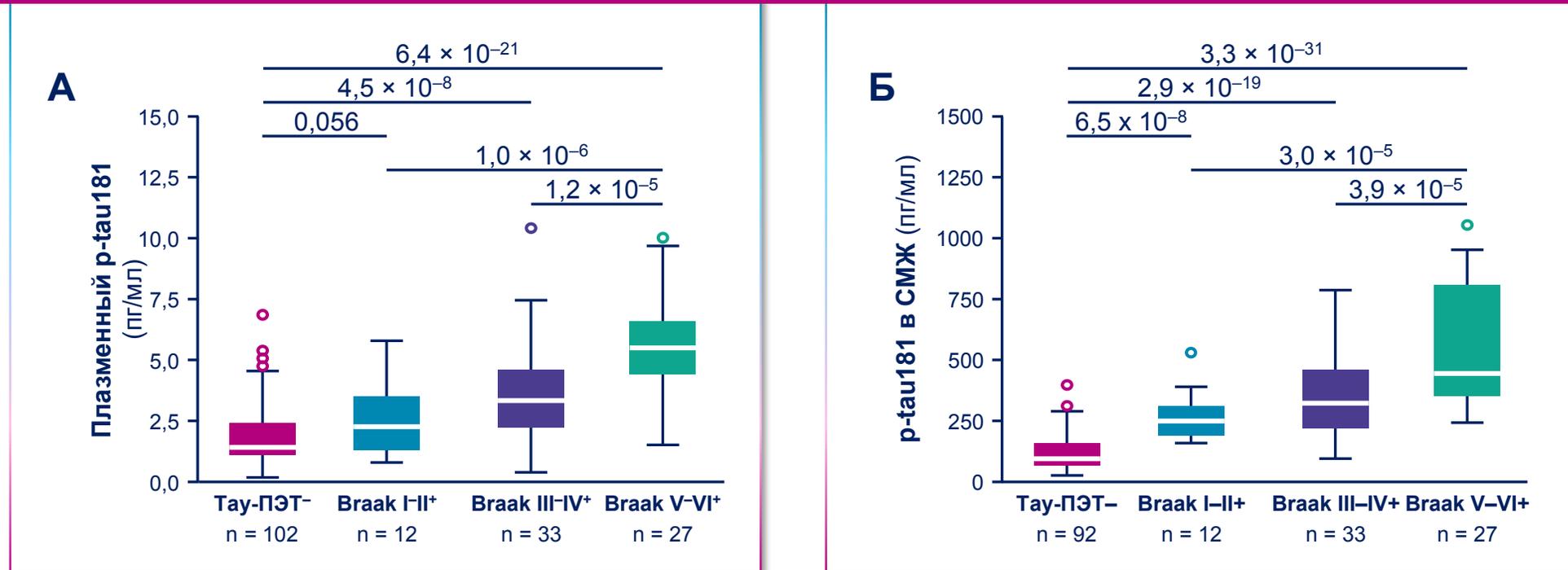
1. Nakamura A, et al. *Nature*. 2018;554:249–254; 2. Schindler SE, et al. *Neurology*. 2019;93:e1647–e1659; 3. Li Y, et al. *Neurology*. 2022;98:e688–e699; 4. Palmqvist S, et al. *JAMA Neurol*. 2019;76:1060–1069;

5. Palmqvist S, et al. Blood Biomarkers Improve The Diagnostic Accuracy Of Alzheimer's Disease As Compared With Current Diagnostic Standard In the Primary Care Setting. Presented at the Alzheimer's Association International Conference, 2023. 28–August 1 Amsterdam, the Netherlands;

6. Cullen NC, et al. *Nat Commun*. 2021;12:3555; 7. Hampel H, et al. *Neuron* 2023;111:2781–2799.

Биомаркеры в крови/плазме: p-tau181

Уровень p-tau181 в плазме повышается поэтапно между стадиями Braak



Концентрации p-tau181 в плазме (А) и СМЖ (Б) у лиц без значительного повышения показателей ПЭТ-визуализации тау в любой из ROI по шкале Braak (тау-ПЭТ-), а также у лиц со значительно повышенными показателями в одном или нескольких из этих ROI, включая (1) Braak I-II (но не III-VI), (2) Braak III-IV (но не V-VI) или (3) Braak V-VI.

Данные по тау были бинаризованы на основе порогового значения SUVR, равного 1,3.

Рисунки использованы с разрешения: Janelidze S, et al. Nat Med. 2020;26:379–386.

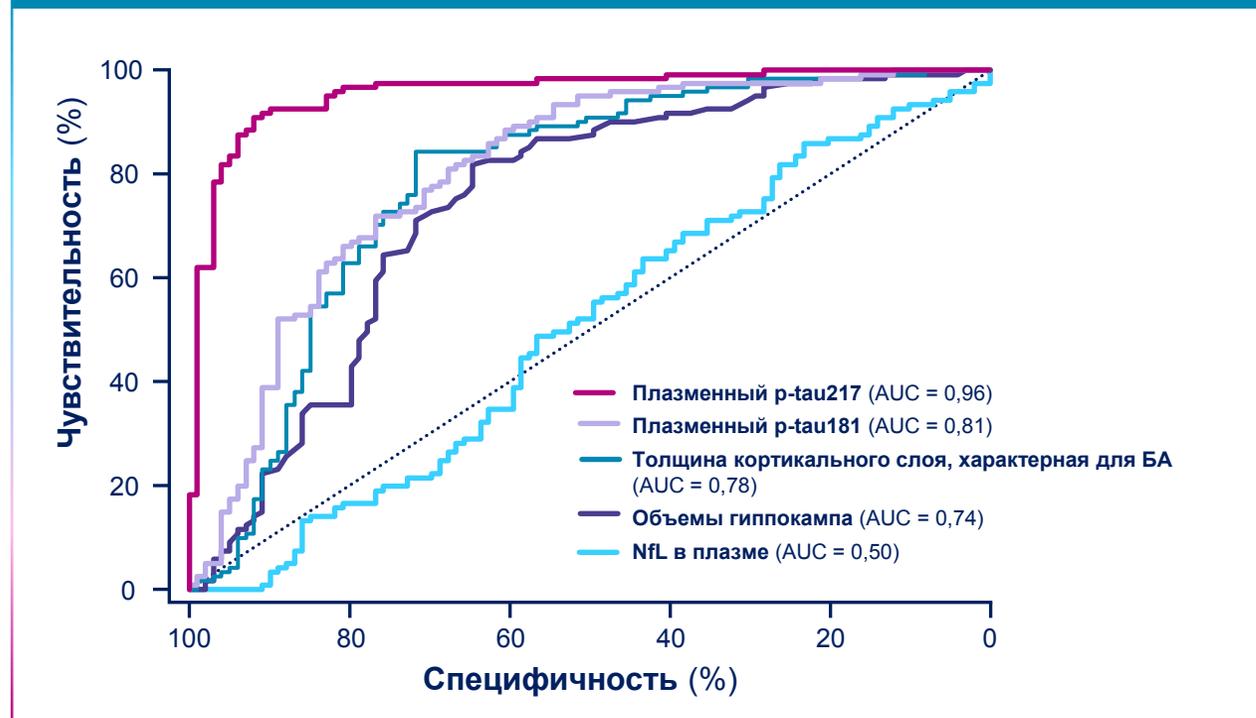
СМЖ - спинномозговая жидкость; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок; ROI - область интереса; SUVR - соотношение стандартизированного уровня захвата.

Janelidze S, et al. Nat Med. 2020;26:379–386.

Биомаркеры в крови/плазме: p-tau217 (I)

- Уровни p-tau217 в плазме крови повышаются при симптоматической БА и позволяют отличить БА от заболеваний, не связанных с БА, с точностью, аналогичной p-tau в СМЖ и ПЭТ-визуализации tau^{1,2}
- Результаты исследований показали, что p-tau217 в плазме крови может точно **предсказывать морфологию Аβ** как в **симптоматической, так и в бессимптомной фазах БА**^{1,2}
- В некоторых исследованиях показано, что p-tau217 является потенциально лучшим маркером патологии БА, чем p-tau181, но эти данные требуют дальнейшего подтверждения¹⁻⁴
- p-tau217 является потенциально лучшим маркером для дифференциальной диагностики БА-ассоциированных синдромов и синдромов лобно-височной деменции по сравнению с p-tau181⁴

Сравнение плазменного p-tau217 с другими биомаркерами на основе плазмы и МРТ¹



Определение плазменного p-tau217 может быть полезно для дифференциальной диагностики у лиц с когнитивным расстройством, особенно в тех случаях, когда клиники имеют ограниченный доступ к тестированию СМЖ или ПЭТ¹

Рисунок использован с разрешения: Palmqvist S, et al. *JAMA*. 2020;324:772–781.

Аβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; AUC - площадь под кривой; СМЖ - спинномозговая жидкость; МРТ - магнитно-резонансная томография; NfL - легкие цепи нейрофиламентов; p-tau - фосфорилированный тау-белок; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.
1. Palmqvist S, et al. *JAMA*. 2020;324:772–781; 2. Barthélemy JR, et al. *J Exp Med*. 2020;217:e20200861; 3. Mielke M, et al. *Nat Med*. 2022;28:1398–1405; 4. Thijssen EH, et al. *Lancet Neurol*. 2021;20:739–752.

Биомаркеры в крови/плазме: p-tau217 (II)

- Результаты исследований показали, что p-tau217 в плазме крови может дифференцировать БА от других нейродегенеративных заболеваний у лиц с ОР^{1,2}
- Уровни p-tau217 в плазме крови повышаются при БА, но не при нейродегенеративных заболеваниях, характеризующихся другими типами церебральной тау-патологии, таких как прогрессирующий надъядерный паралич или кортикобазальный синдром¹

Уровни p-tau217 в плазме крови при БА и других нейродегенеративных заболеваниях¹

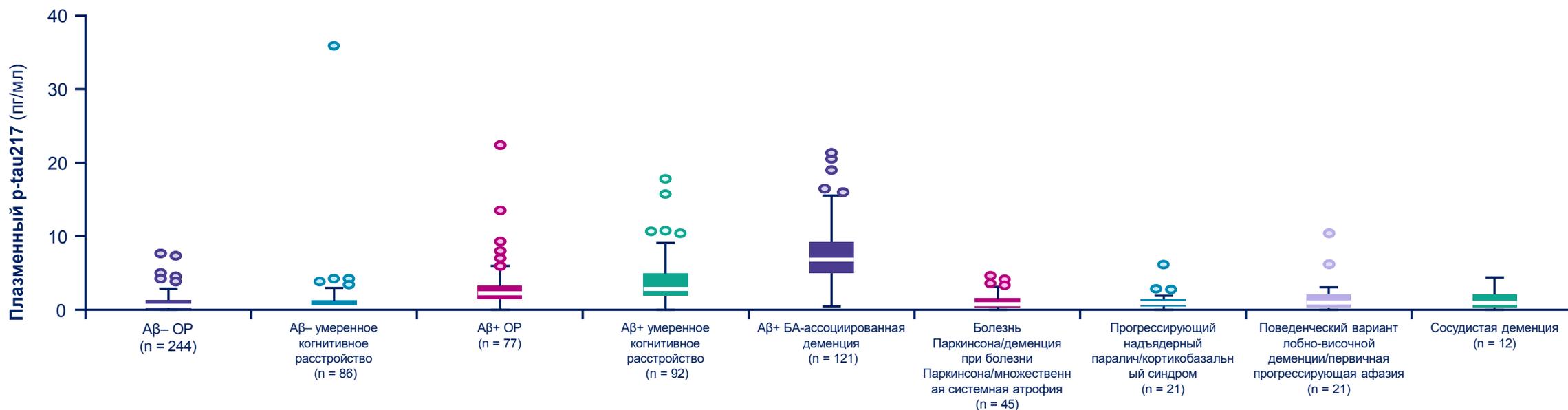


Рисунок использован с разрешения: Palmqvist S, et al. JAMA. 2020;324:772–781.

Aβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; ОР - отсутствие когнитивного расстройства; p-tau - фосфорилированный тау-белок.

1. Palmqvist S, et al. JAMA. 2020;324:772–781; 2. Barthélemy JR, et al. J Exp Med. 2020;217:e20200861.

Биомаркеры в крови/плазме: p-tau231

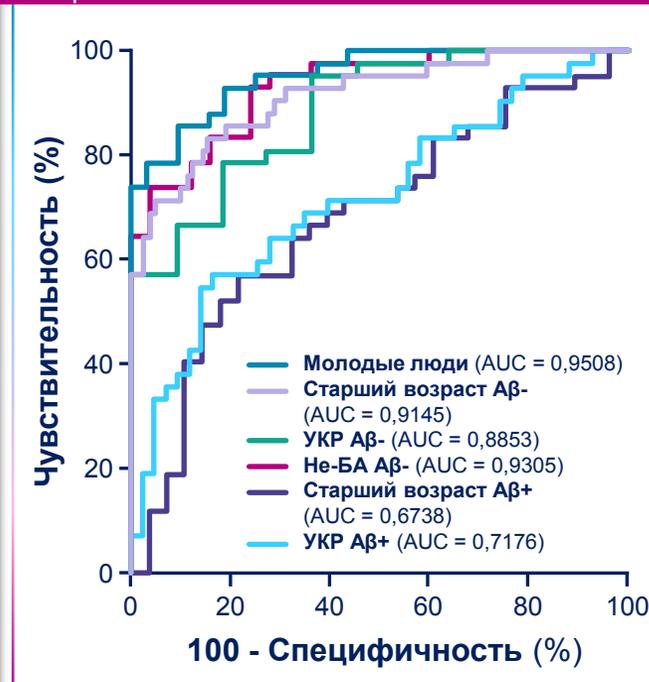
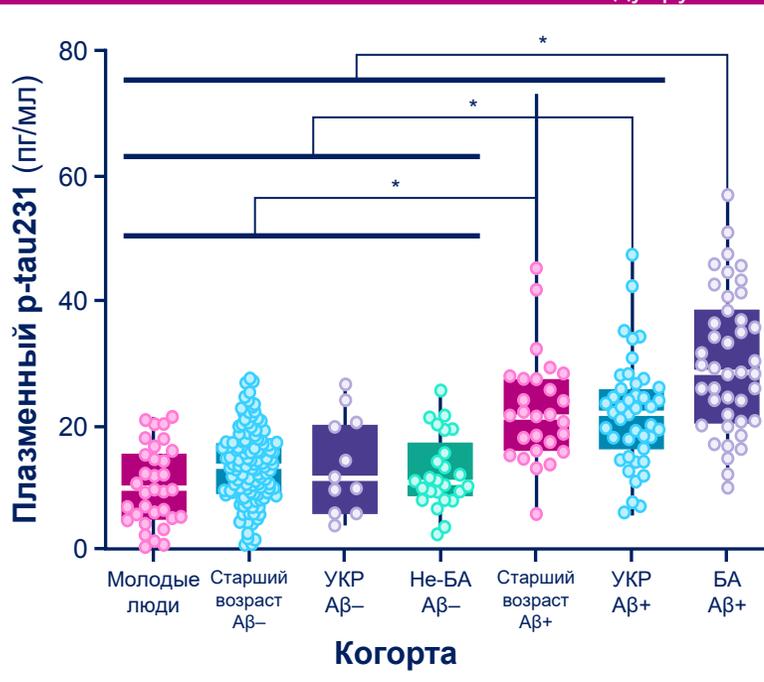
Было показано, что p-tau231 в плазме крови позволяет точно дифференцировать БА от нейродегенеративных расстройств, не связанных с БА (AUC = 0,93).

- В валидационной когорте TRIAD# уровень p-tau231 в плазме крови был значительно повышен в Aβ+ группах БА-ассоциированной деменции и УКР по сравнению с группами Aβ- ($p < 0,0001$).

Выяснилось, что плазменный уровень p-tau231 тесно связан с биомаркерами на основе СМЖ и ПЭТ

- Уровень p-tau231 в плазме был **выраженно связан с данными как Aβ** ($r = 0,6234$; $p < 0,0001$), так и с **тау-ПЭТ** ($r = 0,5233$; $p < 0,0001$) и **высоко коррелировал с содержанием Aβ1-42 в СМЖ** ($r = -0,4044$; $p < 0,0001$).

В валидационной когорте TRIAD концентрация p-tau231 в плазме крови была значительно повышена при БА-ассоциированной деменции и обладала высокой чувствительностью/специфичностью для дифференциации между группами Aβ+ и Aβ-



Плазменный p-tau231 демонстрирует клиническую применимость в качестве экспресс-скринингового теста на БА.

Рисунок использован с разрешения Ashton NJ, et al. *Acta Neuropathol.* 2021;141:709–724 (CC-BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

* $p < 0,0001$; #Молодые люди, $n = 32$; ОР лица старшего возраста, $n = 159$; УКР, $n = 54$; БА, $n = 42$; не-БА, $n = 26$.

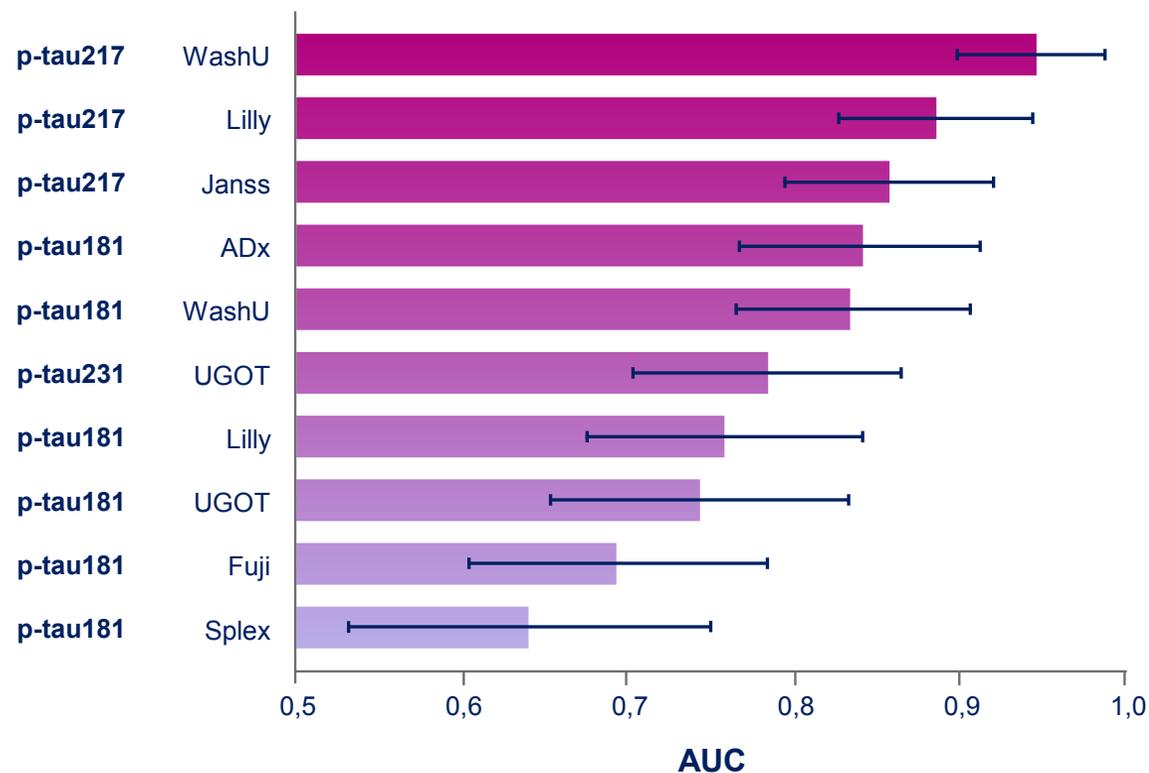
Aβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; AUC - площадь под кривой; СМЖ - спинномозговая жидкость; ОР - отсутствие когнитивного расстройства; УКР - умеренное когнитивное расстройство; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок; TRIAD - Трансляционные биомаркеры старения и деменции (Translational Biomarkers of Aging and Dementia).

Ashton NJ, et al. *Acta Neuropathol.* 2021;141:709–724.

Эффективность количественных анализов p-tau в плазме крови

- Некоторые количественные анализы на основе p-tau в плазме крови имеют показатели эффективности, сравнимые с ПЭТ-визуализацией Аβ и тестированием СМЖ
- Прямое сравнение результатов 10-ти количественных анализов у лиц с УКР (N = 135) **показало, что анализ содержания p-tau217 на основе МС значительно более эффективен, чем иммуноанализ p-tau, для выявления аномального статуса Аβ (AUC = 0,947; $P_{\text{различия}} < 0,015$) и прогрессирования БА (AUC = 0,932; $P_{\text{различия}} < 0,027$)**
- Эти данные указывают на то, что некоторые анализы могут быть пригодны для использования в клинических испытаниях, в то время как другие могут потребовать усовершенствования

Анализ ROC-кривой для участников с УКР с аномальными показателями Аβ42/40 в СМЖ по сравнению с участниками с нормальными показателями Аβ42/40 в СМЖ



Рисунки использованы с разрешения Janelidze S, et al. *Brain*. 2023;146:1592–1601.

Аβ - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; ADx - ADxNeurosciences; AUC - площадь под кривой; СМЖ - спинномозговая жидкость; Fuji - Fujirebio; Janss - Janssen Research and Development; Lilly - Lilly Research Laboratories; УКР - умеренное когнитивное расстройство; МС - масс-спектрометрия; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; p-tau - фосфорилированный тау-белок; ROC - рабочая характеристика приемника; Splex - иммуноанализ Splex от Mesoscale Discovery; UGOT - Гетеборгский университет; WashU - Вашингтонский университет.

Janelidze S, et al. *Brain*. 2023;146:1592–1601.

Биомаркеры в крови/плазме: NfL

N (повреждение, дисфункция или дегенерация нейрона)

Уровни NfL в сыворотке/плазме сильно коррелируют с уровнями NfL в СМЖ и могут служить **надежным биомаркером нейродегенерации при БА и других нейродегенеративных заболеваниях**¹

- Уровень NfL в сыворотке крови выше, чем в плазме; однако в большинстве исследований, изучающих NfL в качестве биомаркера в крови, для количественного определения NfL использовали плазму²

Результаты перекрестных исследований показали, что **уровень NfL в крови увеличивается с нарастанием тяжести симптомов во всех расстройствах клинического спектра БА**^{2,3}

- В одном исследовании (N = 196) было обнаружено, что уровень NfL в сыворотке крови достигал пика у пациентов в состоянии конверсии от БА без симптомов к симптоматической БА и был связан с истончением коры головного мозга и когнитивными изменениями⁴

Также было показано, что уровни NfL в плазме крови **коррелируют со степенью атрофии, гипометаболизма и снижения когнитивных функций при БА в будущем**⁵

- В одном исследовании (N = 1583) было обнаружено, что уровень NfL в крови изменялся на протяжении всего течения БА и отражал интенсивность повреждения нейронов⁶

Анализ крови на NfL может быть полезным инструментом для **мониторинга последствий нейродегенерации при БА и других нейродегенеративных заболеваниях**⁶; однако этот показатель **не специфичен для БА** и не может быть использован для дифференциальной диагностики между БА и деменцией, не связанной с БА⁴

NfL обычно измеряют с помощью сверхчувствительных иммуноферментных анализов на платформе Simoa⁶

БА - болезнь Альцгеймера; СМЖ - спинномозговая жидкость; NfL - легкие цепи нейрофиламентов; Simoa - технология одномолекулярного чипа.

1. Zetterberg H, Blalock EM, Burnham SC. *Mol Brain*. 2019;12:26; 2. Li D, Mielke MM. *Neurol Ther*. 2019;8:S73–S82; 3. Giacomucci G, et al. *J Neurology*. 2022;269:4270–4280; 4. Preische O, et al. *Nat Med*. 2019;25:277–283; 5. Mattsson N, et al. *JAMA Neurol*. 2017;74:557–566;

6. Mattsson N, et al. *JAMA Neurol*. 2019;76:791–799.

Биомаркеры в крови/плазме: GFAP

I (воспаление) астроцитарная активация

Результаты исследований показали, что уровень GFAP в плазме крови возрастает на протяжении всего континуума БА, повышен у лиц с доклинической стадией БА и в большей степени - у лиц на симптомных стадиях¹

Было обнаружено, что уровень GFAP в плазме связан с положительным статусом ПЭТ-визуализации амилоида^{2,3} и может превосходить GFAP в СМЖ по эффективности для выявления морфологии бета-амилоида³

- Панель, включающая GFAP, A β 42/40 в плазме крови, возраст и статус ApoE, имела положительную прогностическую ценность, равную 93 %, при чувствительности в 82 %²
- В одном исследовании было обнаружено, что уровень GFAP в плазме крови может предсказывать положительный статус ПЭТ-визуализации амилоида с большей эффективностью (AUC 0,754), чем GFAP в СМЖ (AUC 0,675) у лиц с ОР (N = 288)⁴

Было обнаружено, что уровни GFAP в плазме крови повышены у лиц старшего возраста с высокой нагрузкой A β в головном мозге (n = 33), указывая на то, что GFAP может служить ранним биомаркером в крови для выявления лиц с риском развития БА⁵

- В лонгитюдном исследовании (N = 1327) сывороточный GFAP ассоциировался с клинической формой БА за 8 лет до развития БА⁶

Уровень GFAP в плазме связан с патологией типа БА и может точно предсказать клиническое прогрессирование до деменции при БА, что позволяет сделать вывод о точности данного биомаркера для диагностики и выявления прогрессирования БА^{3,7}

GFAP обычно измеряют с помощью сверхчувствительных иммуноферментных анализов на платформе Simoa¹

A β - бета-амилоид; БА - болезнь Альцгеймера; ApoE - аполипопротеин E; AUC - площадь под кривой; СМЖ - спинномозговая жидкость; ОР - отсутствие когнитивного расстройства; GFAP - глиальный фибриллярный кислый белок; УКР - умеренное когнитивное расстройство; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; PPV - положительная прогностическая ценность; Simoa - технология одномолекулярного чипа.

1. Hampel H, et al. *Neuron*. 2023;111:2781–2799; 2. Verberk IMW, et al. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12:118; 3. Kim KY, et al. *Cells*. 2023;12:1309; 4. Pereira JB, et al. *Brain*. 2021;144:3505–3516; 5. Chatterjee P, et al. *Transl Psych*. 2021;11:27;

6. Rajan KB, et al. *Ann Neurol*. 2020;88:1065–1076; 7. Cicognola C, et al. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13:68.

Данный материал предоставлен ООО «Эйсай»
в качестве информационной поддержки специалистов здравоохранения

ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, ул. Профсоюзная, д. 65 к.1, этаж 21, комн. 5.02
Тел.: +7 (495) 580-7026
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru

RU-NEUR-24-00011
Дата одобрения: ЯНВ-2025
Дата истечения срока использования: ЯНВ-2027

