

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046130**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.08

(21) Номер заявки
202290037

(22) Дата подачи заявки
2020.06.16

(51) Int. Cl. **C12Q 1/6883** (2018.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

(31) 62/862,400; 62/944,179

(32) 2019.06.17; 2019.12.05

(33) US

(43) 2022.03.11

(86) PCT/US2020/037878

(87) WO 2020/257159 2020.12.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛЖЕОН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Абушакра Сьюзан, Хей Джон, Пауэр
Эйдан, Толар Мартин (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Строкова О.В.,
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.
(RU)

(56) WO-A2-2015143447

S. Abushakra ET AL. "Clinical Benefits of Tramiprosate in Alzheimer's Disease Are Associated with Higher Number of APOE4 Alleles: The "APOE4 Gene-Dose Effect"", J Prev Alz Dis, 24 October 2016 (2016-10-24), pages 219-228, XP055569473, DOI: 10.14283/jpad.2016.115, Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.14283, cited in the application, see whole doc., esp. p. 220, 2. col., 2 par., ff.

CORDER E.H. ET AL. "GENE DOSE OF APOLIPOPROTEIN E TYPE 4 ALLELE AND THE RISK OF ALZHEIMER'S DISEASE IN LATE ONSET FAMILIES", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 261, 13 August 1993 (1993-08-13), pages 921-923, XP000619582, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.8346443, cited in the application, the whole document

GAUTHIER S. ET AL. "Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate alzheimer's disease: Exploratory analyses of the MRI sub-group of the alphase study", JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH AND AGING, SPRINGER PARIS, PARIS, vol. 13, no. 6, 4 July 2009 (2009-07-04), pages 550-557, XP036030410, ISSN: 1279-7707, DOI: 10.1007/S12603-009-0106-X, [retrieved on 2009-07-04], cited in the application, see whole doc., esp. Table 1 and discussion

JACK CLIFFORD R. ET AL. "Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 13, no. 3, 30 September 2016 (2016-09-30), pages 205-216, XP029941903, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2016.08.005, cited in the application, see whole doc., esp. Table 1, p.214, 2. col., last par.

WO-A1-2018157014

(57) В изобретении предлагаются способы применения показателей объема гиппокампа и/или толщины коры головного мозга у субъектов-людей в качестве предиктора болезни Альцгеймера (AD) и лечения субъектов, у которых определен риск развития AD или ухудшения в плане когнитивных нарушений.

B1

046130

046130 B1

Родственные заявки

Эта заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/862400, поданной 17 июня 2019 г., и предварительной заявке США № 62/944 179, поданной 5 декабря 2019 г., полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

Индивидуумы с поздним началом болезни Альцгеймера (AD) составляют гетерогенную популяцию с различными траекториями прогрессирования болезни. Эта вариабельность, как в динамике клинического течения, так и в изменениях биомаркеров, вероятно, сыграла значительную роль в неэффективности многочисленных амилоидных иммунотерапевтических средств, при этом существует потребность в разработке положительных маркеров амилоидной патологии в клинических исследованиях. Несмотря на то, что для диагностики AD необходимо наличие амилоидной патологии и патологии тау-белка, эта вариабельность предполагает существование базовых биологических различий между клиническими фенотипами AD. См., публикацию Veitch DP, Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, et al. Understanding disease progression and improving Alzheimer's disease clinical trials: Recent highlights from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement* 2019; 15:106-52. Идентификация подтипов AD с более однородным клиническим течением может стать важным этапом на пути к успешной разработке лекарственных препаратов.

Известным генетическим вариантом с сильным влиянием на биологические механизмы AD и прогрессирование заболевания является аллель апополипротеина ε (APOE), который встречается как APOE2, 3 или 4. Аллель APOE4 является основным генетическим фактором риска позднего начала AD, с эффектом дозы гена на риск деменции. См. публикации Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921-3 и Roses AD. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 1996;47:387-400. Основываясь на большом количестве доказательств, описанных ниже, пациенты с AD с двумя аллелями ε4 (гомозиготы APOE4/4) демонстрируют уникальный биологический и клинический профиль, который делает их пригодной популяцией для испытаний лекарственных препаратов.

Известно, что аллель APOE4 повышает риск AD и ускоряет начало заболевания, в то время как APOE3 считается нейтральным "диким типом", а APOE2 является защитным. Риск AD повышается примерно в 4 раза у гетерозигот APOE4 с одним аллелем ε4 (чаще всего APOE3/4) и примерно в 14 раз у гомозигот APOE4/4. Этот эффект APOE4 связан с повышенным продуцированием нейронами бета-амилоида (Aβ) и его уменьшенным клиренсом из интерстициального пространства, что приводит к высокой распространенности амилоидной патологии у носителей APOE4 пожилого возраста. (См., например, публикации Reiman EM et al., *PNAS* 2009; 106:6820-25 и Jansen et al., *JAMA* 2015;313:1924-38). Среди пациентов с APOE4/4 AD примерно у 95% наблюдается отложение фибриллярного амилоида (см., например, публикации Ossenkoppele R et al. *JAMA* 2015;313:1939-49 и Degenhardt EK, et al., *Psychosomatics* 2016;57:208-216). Важно отметить, что у пациентов с APOE4/4 AD уровень растворимых нейротоксических олигомеров Aβ в головном мозге примерно в 3 раза выше, чем у пациентов, не являющихся носителями (см., например, публикации Hashimoto T et al., *J Neurosci* 2012;32:15181-92; Tai LM, Bilousova T et al., *J Biol Chem* 2013;288(8):5914-26; Viola KL et al., *Acta Neuropathol* 2015;129:183-206; и Hong W et al., *Acta Neuropathol* 2018;136:19-40). Пациенты APOE4/4 AD также демонстрируют высокий уровень p-tau в спинномозговой жидкости (CSF)₁₈₁ (см., например, публикации Apostolova LG, et al., *Neurobiol Aging* 2010;31:1284-1303), и раннее начало гиппокамповозависимого когнитивного дефицита (см., например, публикации Reiman EM et al., *PNAS* 2001;98:3334-39; Scarmeas N et al., *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:596-605; и Caselli PJ et al., *N Engl J Med* 2009;361:255-63).

Таким образом, гомозиготы APOE4/4 составляют популяцию AD с различными биологическими признаками, с повышенной концентрацией растворимых олигомеров Aβ, что коррелирует с началом и тяжестью клинических симптомов (см., например, публикацию Esparza TJ et al., *Ann Neurol* 2013;73:104-19). Для агентов, которые ингибируют образование олигомеров Aβ, таких как трамипросат/ALZ-801, гомозиготы APOE4/4 составляют оптимальную популяцию для оценки клинической эффективности. См., например, публикации Kocis P et al., *CNS Drugs* 2017;31:495-509; Hey JA, et al., *CNS Drugs* 2018;32:849-861; и Abushakra S et al., *J Prev Alz Dis* 2016; 3(4):219-28.

Трамипросат, 3-амино-1-пропансульфоновая кислота (3APS), представляет собой пероральный амилоидный антиагрегационный агент, который ингибирует образование бета-амилоидных олигомеров и снижает нейротоксичность, связанную с олигомерами, в головном мозге. Исследования фазы 3 трамипросата при AD легкой и средней степени тяжести продемонстрировали перспективные дозозависимые эффекты на МРТ, а именно замедление уменьшения объема гиппокампа головного мозга (атрофия гиппокампа), см., например, публикацию Gauthier, S. et al., *J Nutr Health Aging* 13, 550-557 (2009). Трамипросат также продемонстрировал положительный эффект на когнитивную функцию в подгруппе носителей APOE4, особенно гомозигот APOE4/4. См., например, публикацию, S. Abushakra et al., *J Prev Alz Dis* 2016; 3(4):219-28.

ALZ-801 находится на этапе клинической разработки в качестве перорального низкомолекулярного ингибитора образования бета-амилоидного ($A\beta$) олигомера для лечения болезни Альцгеймера (AD). ALZ-801 представляет собой валиновый конъюгат трамипросата с улучшенными фармакокинетическими свойствами и желудочно-кишечной переносимостью, (см., например, публикацию Heu et al., *Clin Pharmacokinetics* 2018; 315-333). Трамипросат, активный фрагмент ALZ-801, ингибирует образование олигомеров $A\beta$ *in vitro* (см., например, публикацию Kocis et al., *CNS Drugs* 2017; 31: 495-509). Пероральный трамипросат ранее оценивали в ходе двух исследований фазы 3, в которые было включено 2015 пациентов с AD от легкой до умеренной степени тяжести, получавших 100 мг трамипросата 2 раза в день, 150 мг трамипросата 2 раза в день или плацебо в течение 78 недель. Данные по безопасности этих исследований фазы 3 и исследование с продлением терапии для оценки безопасности демонстрируют благоприятный профиль безопасности при воздействии трамипросата в течение периода до 2,5 лет. См., например, публикацию Abushakra et al., *J Prev Alzheimers Dis* 2017; 4:149-56. В анализе подгрупп субъектов с двумя копиями аллеля $\epsilon 4$ аполипопротеина E (гомозиготы APOE4/4) было обнаружено положительное и клинически значимое улучшение когнитивных функций.

Сущность изобретения

Способность выявлять и лечить субъектов, обладающих предрасположенностью к болезни Альцгеймера, до того, как у них проявятся когнитивные симптомы болезни Альцгеймера, имеет решающее значение, поскольку после появления таких симптомов способствовать их регрессии или предотвращать дальнейшее снижение когнитивных функций может быть слишком поздно (см., например, публикацию D. Mehta et al., *Expert Opin Investigations Drugs* 2017, 26 (6): 735-739). Авторы настоящего изобретения обнаружили, что уменьшение объема гиппокампа и толщины коры головного мозга у здоровых субъектов (например, у субъектов, которые демонстрируют незначительное снижение когнитивных функций или его отсутствие) является мощным предиктором болезни Альцгеймера (AD) и, следовательно, является ранним биомаркером для лечения AD. Соответственно, в настоящем документе представлены способы применения показателей атрофии объема гиппокампа (HV) и/или толщины коры (CT) в качестве маркеров для идентификации субъектов-людей, которые, вероятно, будут отвечать на лечение лекарственными препаратами от AD, такими как трамипросат, фармацевтически приемлемая соль трамипросата, пролекарство трамипросата, производное трамипросата или активный метаболит трамипросата.

Были проанализированы объемные изображения на МРТ и клинические данные продолжительного инициативного исследования нейровизуализации болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study) (ADNI-1). В этом наборе данных авторы оценили скорость атрофии гиппокампа и уменьшения толщины коры головного мозга у субъектов APOE4/4 по сравнению с субъектами APOE3/3, которые участвовали в исследованиях трамипросата, и их корреляцию со снижением когнитивной функции по 2 стандартным когнитивным тестам (ADAS-cog и MMSE). В этой исследуемой популяции авторы обнаружили более высокие показатели скорости атрофии объема гиппокампа (HV) у субъектов APOE4/4 с легкими когнитивными нарушениями (MCI) и легкой болезнью Альцгеймера (AD) по сравнению с субъектами APOE3/3. См., например, табл. 4, где продемонстрировано, что у пациентов APOE4/4 с MCI скорость уменьшения HV составила 4,41 см³ через 12 месяцев и 9,73 см³ через 24 месяца по сравнению с 2,76 см³ через 12 месяцев и 6,17 см³ через 24 месяца у субъектов APOE3/3. Аналогичным образом, у пациентов APOE4/4 с легкой формой AD скорость уменьшения HV составила 7,44 см³ через 12 месяцев и 16,10 см³ через 24 месяца по сравнению со скоростью 5,43 мм и 10,74 см³ у пациентов APOE3/3, соответственно. Авторы также определили, что субъекты APOE4/4 MCI и пациенты с легкой формой AD имели достоверно более высокие показатели скорости уменьшения толщины коры через 12 и 24 месяца, по сравнению с субъектами APOE3/3. См., например, табл. 4, где продемонстрировано, что у субъектов APOE4/4 с MCI скорость уменьшения толщины коры составляла 0,09 мм (SD 0,03) через 12 месяцев и 0,17 мм (SD 0,06) через 24 месяца по сравнению с 0,05 мм (SD 0,04) через 12 месяцев и 0,09 мм (SD 0,07) через 24 месяца у субъектов APOE3/3. Аналогичным образом, у пациентов APOE4/4 с легкой формой AD скорость уменьшения толщины коры составляла 0,12 мм (SD 0,06) через 12 месяцев и 0,22 мм (SD 0,08) через 24 месяца по сравнению с показателями 0,09 мм (SD 0,04) и 0,17 мм (SD 0,08) у субъектов APOE3/3, соответственно. Представляет интерес тот факт, что также было обнаружено, что у субъектов APOE4/4 с MCI, скорость атрофии HV и толщины коры в течение 24 месяцев достоверно коррелировали с ухудшением когнитивных функций по шкалах ADAS-cog и MMSE. Например, корреляция атрофии HV с ADAS-cog и MMSE составила $r = -0,55$, $P = 0,002$ и $r = 0,39$, $P = 0,037$, соответственно. Корреляция уменьшения толщины коры головного мозга с ADAS-cog и MMSE также была достоверно значимой ($r = -0,59$, $P < 0,001$) и ($r = 0,38$, $P = 0,041$), соответственно. Эти корреляции на ранних стадиях AD дают основание применять показатели HV и/или толщины коры в качестве ранних маркеров прогрессирования заболевания, указывая на то, что такие субъекты подвержены риску прогрессирования заболевания или клинического ухудшения. Таким образом, эти данные обосновывают применение показателей HV, толщины коры или того и другого в качестве ранних индикаторов необходимости своевременного начала лечения препаратами против AD, до появления когнитивных нарушений, например, в качестве профилактического лечения на досимптомной стадии. Эти данные также подтверждают целесообразность уче-

та показателей HV, толщины слоя коры или того и другого для оценки эффективности лекарственных препаратов против AD в отношении замедления прогрессирования заболевания.

Взятые вместе, эти данные устанавливают сильную корреляцию между снижением когнитивной функции и скоростью атрофии HV и уменьшением толщины коры у субъектов APOE4/4 с легкими когнитивными нарушениями (MCI). Соответственно, в одном аспекте данные способы особенно пригодны для идентификации субъектов-людей APOE4/4, которые подвержены риску снижения когнитивной функции и, вероятно, нуждаются в раннем лечении на бессимптомной стадии (и их лечении).

Таким образом, лечение субъектов APOE4/4 со показателями HV или толщины коры ниже определенных пороговых уровней агентами, которые ингибируют образование олигомеров Aβ, должно защищать бессимптомных субъектов с AD от снижения когнитивной функции. Этот тип лечения субъектов APOE4/4 с уменьшенными HV или толщиной коры также должен снизить вероятность ухудшения когнитивных функций у субъектов с легкой формой AD. Таким образом, в настоящем изобретении также предлагаются способы лечения субъектов APOE4/4, которые имеют бессимптомную AD (например, с незначительными когнитивными нарушениями или без них) и у которых по меньшей мере один из следующих показателей: HV или толщина коры, регистрируется ниже определенного порогового значения. Кроме того, предлагаются способы лечения субъектов APOE4/4, которые имеют MCI или легкую AD, и у которых по меньшей мере один из следующих показателей: HV или толщина коры, регистрируется ниже определенного порогового значения.

Также предполагаются и другие субъекты, для которых могут быть полезны описанные способы, и в их число входят, например, субъекты с генотипом, отличным от APOE4/4, которые имеют легкую AD, MCI или являются досимптоматическими, и, как установлено, подвержены риску снижения когнитивной функции на основании показателей HV и/или измерений СТ, особенно субъекты, которые были определены как имеющие один аллель APOE4 и/или которые были определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге.

Краткое описание графических материалов

Фигура демонстрирует годовые показатели скорости атрофии гиппокампа у гомозигот APOE4/4 из наборов данных в исследовании трамипросата и ADNI-1 vMPT.

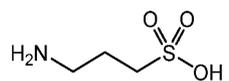
Подробное описание

А. Определения.

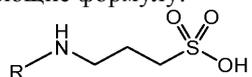
Термины "взрослый субъект-человек", "взрослый субъект", "взрослый пациент-человек" и "взрослый пациент" применяются взаимозаменяемо и относятся к субъекту-человеку в возрасте 18 лет или больше. В некоторых аспектах возраст субъекта-человека составляет 50 или 55 лет или больше. В некоторых аспектах возраст субъекта-человека составляет 85 лет или меньше. В других аспектах субъект является человеком в возрасте 65-85 лет.

"Трамипросат" (гомотаурин, 3-амино-1-пропансульфоновая кислота (3-APS) или Alzhemed™) представляет собой пероральный амилоидный антиагрегационный агент, который ингибирует образование бета-амилоидных олигомеров и снижает нейротоксичность, связанную с олигомерами, в головном мозге.

Трамипросат изучали в клинических исследованиях фазы 3 для лечения пациентов с AD от легкой до умеренной степени тяжести. См., например, публикацию Gauthier, S. et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MPT sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging* 13, 550-557 (2009); Saumier, D., Duong, A., Haine, D., Garceau, D. & Sampalis, J. Domain-specific cognitive effects of tramiprosate in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: ADAS-cog subscale results from the Alphase Study. *J Nutr Health Aging* 13, 808-812 (2009); и Aisen, P. S. et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch Med Sci* 7, 102-111 (2011). Трамипросат имеет следующую химическую структуру:

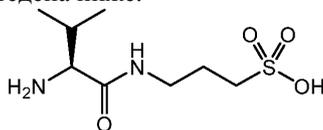


"Пролекарство трамипросата" или "пролекарство для трамипросата" относится к химическому соединению, которое после введения субъекту метаболизируется в трамипросат. Такие пролекарства включают, помимо прочего, пролекарства, имеющие формулу:

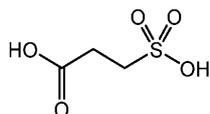


и фармацевтически приемлемые соли, где R представляет собой $(\text{AA}^1)_q(\text{AA}^2)_t\text{-H}$; AA¹ и AA² каждый независимо выбран из аланина (Ala), цистеина (Cys), аспарагиновой кислоты (Asp), глутаминовой кислоты (Glu), фенилаланина (Phe), глицина (Gly), гистидина (His), изолейцина (Ile), лизина (Lys), лейцина (Leu), метионина (Met), аспарагина (Asn), пролина (Pro), глутамина (Gln), аргинина (Arg), серина (Ser), треонина (Thr), валина (Val), триптофана (Trp), тирозина (Tyr), β-аланина (β-ALA), и γ-аминомасляной кислоты (GABA); q равно 1; и t равно 0 или 1. Дополнительные пролекарства можно найти в публикации WO 2015/143447, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. В определенных

аспектах пролекарство трамипросата представляет собой ALZ-801 (валил-3-амино-1-пропансульфоновую кислоту) или его фармацевтически приемлемую соль. ALZ-801 находится на этапе клинической разработки в качестве перорального низкомолекулярного ингибитора образования бета-амилоидного (A β) олигомера для лечения болезни Альцгеймера (AD). ALZ-801 (валил-3-амино-1-пропансульфоновая кислота) представляет собой валиновое пролекарство трамипросата, биодоступное перорально, с улучшенными фармакокинетическими свойствами и пероральной переносимостью по сравнению с трамипросатом. Клинические фармакологические исследования фазы 1b с ALZ-801 демонстрируют биоэквивалентность воздействия трамипросата в плазме, полученного в исследованиях фазы 3. См., например, WO 2017/044840. Структура ALZ-801 приведена ниже.

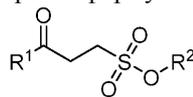


"Активный метаболит трамипросата" относится к метаболизированной форме трамипросата, которая продолжает оказывать действие в организме. Активные метаболиты трамипросата включают соединение, имеющее формулу



и их фармацевтически приемлемую соль. См., например, публикацию US 62/713056, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

"Пролекарство активного метаболита трамипросата" относится к химическому соединению, которое после введения субъекту метаболизируется в активный метаболит трамипросата. Примеры таких пролекарств включают, например, пролекарства формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, где определения R¹ и R², каждое, являются такими же, как описано в патенте США 62/713 056, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

В контексте данного документа термин "бессимптомный" в связи с AD, такой как "бессимптомный по болезни Альцгеймера", относится к субъектам, у которых нет когнитивных симптомов, не наблюдается снижения когнитивных функций или у которых есть лишь очень незначительные когнитивные дефициты, которые обнаруживаются при тщательном нейропсихологическом тестировании. Когнитивные оценки можно выполнить на основе методов, известных в данной области техники, и включают, например, Краткую шкалу оценки психического статуса (Mini-Mental State Exam, MMSE) и Повторяемую батарею тестов по оценке нейропсихологического состояния (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS) (Duff et al., Archives of Clinical Neuropsychology 23 (2008) 603-612 and Clin Neuropsychol. 2003 Aug;17(3):351-366), а также когнитивной подшкалы шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-cog) (Graham et al., 2004, Alzheimer Dis Assoc Disord 18, 236-240). В одном аспекте, субъект является "бессимптомным" по болезни Альцгеймера, если его когнитивные симптомы, снижение когнитивных функций и когнитивные дефициты соответствуют возрасту, то есть некоторый уровень когнитивных нарушений исключается с возрастом, что не связано с AD. В другом аспекте, термин "бессимптомный" также относится к субъектам (например, субъектам соответствующего возраста), которые не предъявляют никаких жалоб или опасений по поводу потери памяти. В другом аспекте, субъект определяется как бессимптомный, если его/ее оценка по шкале MMSE составляет 28 или выше. В другом аспекте, субъект определяется как бессимптомный, если его/ее оценка по шкале MMSE составляет 29 или выше. В одном аспекте, субъект является бессимптомным, если его/ее оценка по шкале MMSE составляет 30. В других аспектах, субъект определяется как бессимптомный, если он имеет генотип APOE2/4 и оценку по шкале ADAS-cog 17 или выше. В других аспектах, субъект определяется как бессимптомный, если он имеет генотип APOE3/4 или APOE4/4 и оценку по шкале ADAS-cog 20 или выше. В другом аспекте, субъект определяется как бессимптомный, если его/ее оценка по шкале CDR-global меньше 0,5. Также включены комбинации и альтернативы вышеуказанных оценок по шкале MMSE, оценок по шкале ADAS-cog и оценки по шкале CDR-global, применяемых для определения "бессимптомных" субъектов.

Субъекты с легкой формой AD относятся к тем субъектам, которые имеют оценку по шкале MMSE от 20 до 26, и включают субъектов, имеющих оценку по шкале MMSE 20, 21, 22, 23, 24, 25 и 26.

Субъекты с легкими когнитивными нарушениями (MCI) относятся к тем субъектам, которые имеют оценку по шкале MMSE 24 или больше, и включают субъектов, имеющих оценку по шкале MMSE 24, 25, 26, 27, 28, 29 и 30. В одном аспекте, субъекты с MCI относятся к тем субъектам, у которых оценка по

шкале MMSE превышает 26.

Субъекты с ранней AD характеризуются как субъекты с легкой формой AD или MCI и включают, например, субъектов, имеющих оценку по шкале MMSE 20 или выше. В одном аспекте, субъекты с ранней AD характеризуются как субъекты с оценкой по шкале MMSE от 20 до 30 (например, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30).

В контексте данного документа термин "пороговый уровень" относится к уровню, ниже которого указанный признак (например, объем гиппокампа или толщина коры) считается аномально низким. Субъекты, имеющие одно или большее количество признаков, значения которых ниже порогового уровня, попадают в первую группу, выбранную для лечения. Субъекты, все признаки которых находятся на пороговом уровне или выше, попадают во вторую группу, которая не выбрана для лечения. В настоящем изобретении субъекты, у которых объем гиппокампа и/или толщина коры головного мозга ниже их соответствующих пороговых уровней, считаются подверженными риску развития одного или большего количества симптомов снижения когнитивной функции или AD. В некоторых аспектах пороговый уровень может быть определен путем 1) определения среднего значения желаемого признака или создания стандартной кривой для желаемого признака, такого как объем гиппокампа или толщина коры, из случайной популяции по меньшей мере 25, по меньшей мере 50, по меньшей мере 100, по меньшей мере 500 здоровых взрослых субъектов; затем 2) вычисления 1 единицы стандартного отклонения (SDv) ниже среднего значения и 3) вычисления порогового уровня как значения, соответствующего по меньшей мере 10% ниже SDv. В некоторых аспектах, указанное значение на 10% ниже SDv. В других аспектах, указанное значение по меньшей мере на 11% ниже, по меньшей мере на 12% ниже, по меньшей мере на 13% ниже, по меньшей мере на 14% ниже, по меньшей мере на 15% ниже или по меньшей мере на 20% ниже SDv. В других аспектах, указанное значение на 11% ниже, на 12% ниже, на 13% ниже, на 14% ниже, на 15% ниже или на 20% ниже SDv. Таким образом, субъекту, который является кандидатом для отбора, необходимо только иметь значение желаемого признака, измеренное во время отбора, и это значение затем сравнивается с пороговым значением, чтобы определить, выбран ли субъект. В некоторых аспектах, пороговый уровень, определенный выше, может быть скорректирован по возрасту для согласования с возрастом субъекта, который оценивается для отбора. Это может быть достигнуто путем создания первой стандартной кривой в нормальной популяции для значения желаемого признака в зависимости от возраста; а затем создание второй стандартной кривой, которая составляет 1 SDv плюс определенный % ниже первой стандартной кривой, которая представляет пороговое значение для каждого возраста. В некоторых аспектах, нормальная популяция, используемая для получения порогового значения, имеет один и тот же генотип APOE, и для разных генотипов APOE4 можно сгенерировать разные пороговые значения. В некоторых аспектах, все представители нормальной популяции, используемые для получения порогового значения, являются APOE4⁺. В некоторых аспектах, все представители нормальной популяции, используемые для получения порогового значения, являются APOE4 гомозиготными. В альтернативных аспектах, пороговый уровень основан на изменении от исходного измерения объема гиппокампа или толщины коры, полученного от того же субъекта за 6-36 месяцев до отбора (продольное изменение с течением времени). В некоторых аспектах, пороговый уровень основан на исходном измерении объема гиппокампа или толщины коры, полученного от того же субъекта за 12-36 месяцев до отбора. В данном документе описаны и другие конкретные пороговые значения.

"Скорректированное по возрасту" значение, такое как скорректированный по возрасту объем гиппокампа или толщина коры, относится к скорректированному значению, основанному на среднем возрасте тестируемой нормальной популяции и величине, определенной из стандартной популяции. В одном аспекте, "скорректированное по возрасту" означает пороговое значение, определенное для субъектов с разницей в возрасте +/- 5-лет от возраста субъекта во время определения объема гиппокампа или толщины коры для отбора.

Амилоидные отложения могут быть определены с помощью способов, известных в данной области техники, и включают, например, ПЭТ-визуализацию или биомаркеры спинномозговой жидкости. См., например, публикации Nabers et al., EMBO Molecular Medicine e8763/2018 и Forlenza et al., Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring 1 (2015) 455-463.

Субъект "APOE4-позитивный" или "APOE4⁺" относится к субъекту-человеку, который имеет по меньшей мере один аллель APOE4.

"APOE4-гомозиготный" субъект относится к субъекту-человеку, имеющему два аллеля APOE4. В контексте данного документа термин "лечить", "процесс лечения" или "лечение" означает регрессирование, облегчение или ингибирование развития нейродегенеративного заболевания, такого как AD и снижение когнитивной функции, или одного или большего количества симптомов, ассоциированных с ним. Термин "фармацевтически приемлемая соль" представляет собой соль основной группы (например, аминогруппы) или кислотной группы (например, сульфоновой кислоты) описанных в данном документе соединений. Иллюстративные соли основной группы включают, помимо прочего, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентинат, фумарат, глюконат, глюкуролат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансуль-

фонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, камфорсульфонат и памоатные (т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. Иллюстративные соли кислотной группы включают, помимо прочего, соли лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия, хрома, железа, меди, цинка, кадмия, аммония, гуанидина, пиридиния и органического аммония.

"Фармацевтически приемлемый" относится к лекарственным препаратам, медикаментам, инертным ингредиентам и т. д., которые описывает этот термин, подходящим для применения при контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, несовместимости, нестабильности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, что соразмерно разумному соотношению польза/риск. В одном аспекте, фармацевтически приемлемый относится к соединению или композиции, которые одобрены или подлежат одобрению регуляторным органом федерального правительства или правительства штата, или перечислены в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, в частности, у людей.

В способах введения могут применять количество и способ введения, эффективные для лечения или уменьшения тяжести заболевания, описанного в данном документе. Точное необходимое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, серьезности инфекции, конкретного агента, способа его введения и т.п. Предложенные соединения предпочтительно составляют в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Например, предложенные соединения могут быть составлены таким образом, что пациенту, получающему эти композиции, можно вводить дозу соединения от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки. Однако следует понимать, что решение об общем суточном применении соединений и композиций по настоящему раскрытию будет приниматься лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского заключения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретный применяемый состав; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

Также следует понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время приема, скорость выведения, комбинацию лекарственных препаратов, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое лечат.

В. Варианты осуществления.

В первом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ отбора и лечения взрослого субъекта-человека, включающий следующие этапы: а) отбор взрослого субъекта-человека, у которого установлено:

- i) наличие по меньшей мере одного аллеля APOE4;
- ii) бессимптомная болезнь Альцгеймера; и
- iii) наличие по меньшей мере одного из следующих признаков: (1) объем гиппокампа (HV) ниже порогового уровня или (2) толщины коры ниже порогового уровня; и b) введение выбранному субъекту-человеку терапевтически эффективного количества трамипросата или фармацевтически приемлемой соли трамипросата, пролекарства трамипросата, производного трамипросата или активного метаболита трамипросата.

Во втором варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в первом варианте осуществления), выбираются на основе того, что объем их гиппокампа ниже порогового уровня.

В третьем варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в первом или втором варианте осуществления), выбираются на основе того, что объем их гиппокампа ниже порогового уровня, что основано на скорости изменения объема гиппокампа, полученного от того же субъекта за 6-36 месяцев до отбора.

В четвертом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в первом или втором варианте осуществления), выбираются на основе того, что объем их гиппокампа ниже порогового уровня, при этом пороговый уровень основан на среднем скорректированном по возрасту объеме гиппокампа, определенном из популяции здоровых людей.

В пятом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в первом варианте осуществления), выбираются на основе того, что толщина коры их головного мозга ниже порогового уровня.

В шестом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в первом или втором варианте осуществления), выбираются на основе того, что толщина коры их головного мозга ниже порогового уровня, что основано на скорости изменения от исходного измерения толщины коры, полученной от того же субъекта за 12-36 месяцев до отбора.

В седьмом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в

первом или пятом варианте осуществления), выбираются на основе измерений толщины коры в сравнении со средней скорректированной по возрасту толщиной коры, определенной в популяции здоровых людей.

В восьмом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по седьмой), выбираются на основе как толщины коры головного мозга ниже порогового уровня, так и объема гиппокампа ниже порогового уровня.

В девятом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по восьмой), выбираются только в том случае, если определено, что субъект имеет два аллеля APOE4.

В десятом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются в том случае, если объем гиппокампа по меньшей мере на 5% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть десятого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются в том случае, если объем гиппокампа по меньшей мере на 10% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получают в течение 24 месяцев до отбора.

В одиннадцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 4% или по меньшей мере на 3% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве альтернативы, как часть одиннадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются, если объем гиппокампа на 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4% или 3% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве другой альтернативы, как часть одиннадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 10% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве другой альтернативы, как часть одиннадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 7% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве еще одной альтернативы, как часть одиннадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 5% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве еще одной альтернативы, как часть одиннадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по девятый), выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 4% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей.

В двенадцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в одиннадцатом варианте осуществления), выбираются, если объем гиппокампа составляет менее 6,40 см³, менее 6,30 см³, менее 6,20 см³, менее 6,10 см³, менее 6,0 см³, менее 5,97 см³, менее 5,95 см³, менее 5,93 см³, менее 5,90 см³, менее 5,87 см³, менее 5,85 см³, менее 5,83 см³, менее 5,80 см³, менее 5,77 см³, менее 5,75 см³, менее 5,73 см³, менее 5,70 см³, менее 5,67 см³, менее 5,65 см³, менее 5,63 см³, менее 5,60 см³, менее 5,57 см³, менее 5,55 см³, менее 5,53 см³, менее 5,50 см³, менее 5,47 см³, менее 5,45 см³, менее 5,43 см³, менее 5,40 см³, менее 5,37 см³, менее 5,35 см³, менее 5,33 см³, менее 5,30 см³, менее 5,27 см³, менее 5,25 см³, менее 5,23 см³, менее 5,20 см³, менее 5,17 см³, менее 5,15 см³, менее 5,13 см³, менее 5,10 см³, менее 5,07 см³, менее 5,05 см³, менее 5,03 см³, менее 5,00 см³, менее 4,97 см³, менее 4,95 см³, менее 4,93 см³, менее 4,90 см³, менее 4,87 см³, менее 4,85 см³, менее 4,83 см³, менее 4,80 см³, менее 4,77 см³, менее 4,75 см³, менее 4,73 см³, менее 4,70 см³, менее 4,67 см³, менее 4,65 см³, менее 4,63 см³ или менее 4,60 см³. В качестве альтернативы, как часть двенадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в одиннадцатом варианте осуществления), выбираются, если объем гиппокампа находится в диапазоне от 4,60 см³ до 6,40 см³, e.g., от 4,60 см³ до 6,20 см³, от 4,60 см³ до 6,00 см³, от 4,60 см³ до 5,80 см³, от 4,60 см³ до 5,50 см³, от 4,60 см³ до 5,30 см³, от 4,60 см³ до 5,10 см³, от 4,60 см³ до 4,90 см³ или от 4,70 см³ до 4,90 см³. В качестве альтернативы, как часть двенадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в одиннадцатом варианте осуществления), выбираются, если объем гиппокампа составляет менее 6,4 см³. В качестве альтернативы, как часть двенадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в одиннадцатом варианте осуществления), выбираются, если объем гиппокампа составляет менее 4,83 см³. В качестве альтернативы, как часть двенадцатого варианта осуществления, субъекты, описан-

ные в данном документе (например, как в одиннадцатом варианте осуществления), выбираются, если объем гиппокампа составляет менее 4,60 см³.

В тринадцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры по меньшей мере на 2% меньше, чем исходная толщина коры, и при этом данные об исходной толщине коры получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть тринадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры по меньшей мере на 3% меньше, чем исходная толщина коры, и при этом данные об исходной толщине коры получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть тринадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры по меньшей мере на 4% меньше, чем исходная толщина коры, и при этом данные об исходной толщине коры получают в течение 24 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть тринадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры по меньшей мере на 6% меньше, чем исходная толщина коры, и при этом данные об исходной толщине коры получают в течение 24 месяцев до отбора.

В четырнадцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры составляет менее 2,61 мм, менее 2,60 мм, менее 2,59 мм, менее 2,58 мм, менее 2,57 мм, менее 2,56 мм, менее 2,55 мм, менее 2,54 мм, менее 2,53 мм, менее 2,52 мм, менее 2,51 мм, менее 2,50 мм, менее 2,49 мм, менее 2,48 мм, менее 2,47 мм, менее 2,46 мм или менее 2,45 мм. В качестве альтернативы, как часть четырнадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры находится между 2,45 мм и 2,61 мм, например, между 2,45 мм и 2,59 мм, между 2,45 мм и 2,57 мм, или между 2,45 мм и 2,55 мм. В качестве альтернативы, как часть четырнадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры составляет менее 2,61 мм. В качестве альтернативы, как часть четырнадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в девятом варианте осуществления), выбираются, если толщина коры составляет менее 2,45 мм.

В пятнадцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определены как имеющие генотип АРОЕ3/АРОЕ4, при этом указанные субъекты выбираются только в том случае, если в дальнейшем определено, что субъекты являются положительными по отложению амилоида в головном мозге.

В шестнадцатом варианте осуществления субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ3/АРОЕ4 и выбираются 1) только в том случае, если субъекты дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге; 2) если объем гиппокампа по меньшей мере на 5% меньше исходного объема гиппокампа; и 3) данные об исходном объеме гиппокампа получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть шестнадцатого варианта осуществления субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ3/АРОЕ4 и выбираются 1) только в том случае, если субъекты дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге; 2) если объем гиппокампа по меньшей мере на 10% меньше исходного объема гиппокампа; и 3) данные об исходном объеме гиппокампа получают в течение 24 месяцев до отбора.

В семнадцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ3/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если указанные субъекты дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге; и выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 5% или по меньшей мере на 4% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве альтернативы, как часть семнадцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ3/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если указанные субъекты дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге; и выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 10% меньше среднего скорректиро-

коры получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть двадцать пятого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ2/АРОЕ4, при этом субъекты выбираются только в том случае, если они дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге, и при этом субъект выбирается, если толщина коры по меньшей мере на 4% меньше исходной толщины коры, и данные об исходной толщине коры получают в течение 36 месяцев до отбора.

В двадцать шестом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ2/АРОЕ4, при этом субъекты выбираются только в том случае, если они дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге и при этом пациенты выбираются, если толщина коры составляет менее 2,63 мм, менее 2,62 мм, менее 2,61 мм, менее 2,60 мм, менее 2,59 мм, менее 2,58 мм, менее 2,57 мм, менее 2,56 мм, менее 2,55 мм, менее 2,54 мм, менее 2,53 мм, менее 2,52 мм, менее 2,51 мм, менее 2,50 мм, менее 2,48 мм, менее 2,46 мм или менее 2,43 мм. В качестве альтернативы, как часть двадцать шестого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ2/АРОЕ4, при этом субъекты выбираются только в том случае, если они дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге, и при этом субъекты выбираются, если толщина коры составляет от 2,45 до 2,63 мм, например, от 2,50 до 2,63 мм, от 2,46 до 2,60 мм, от 2,46 до 2,58 мм, от 2,46 до 2,57 мм или от 2,47 до 2,57 мм. В качестве альтернативы, как часть двадцать шестого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ2/АРОЕ4, при этом субъекты выбираются только в том случае, если они дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге, и при этом субъекты выбираются, если толщина коры составляет менее 2,63 мм. В качестве альтернативы, как часть двадцать шестого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ2/АРОЕ4, при этом субъекты выбираются только в том случае, если они дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге, и при этом субъекты выбираются, если толщина коры составляет менее 2,50 мм.

В двадцать седьмом варианте осуществления субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если объем гиппокампа субъекта по меньшей мере на 5% меньше исходного объема гиппокампа; и данные об исходном объеме гиппокампа получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть двадцать седьмого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если они дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге; и если объем гиппокампа по меньшей мере на 10% меньше исходного объема гиппокампа; и данные об исходном объеме гиппокампа получают в течение 36 месяцев до отбора.

В двадцать седьмом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если объем гиппокампа субъекта по меньшей мере на 12%, по меньшей мере на 11%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 9%, по меньшей мере на 8%, по меньшей мере на 7%, по меньшей мере на 6%, по меньшей мере на 5% или по меньшей мере на 4% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве альтернативы, как часть двадцать восьмого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ2/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если объем гиппокампа субъекта на 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5% или 4% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей. В качестве другой альтернативы, как часть двадцать восьмого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4 и выбираются только в том случае, если указанные субъекты дополнительно определены как положительные по отложению амилоида в головном мозге; и выбираются, если объем гиппокампа по меньшей мере на 5% меньше среднего скорректированного по возрасту объема гиппокампа, определенного в популяции здоровых людей.

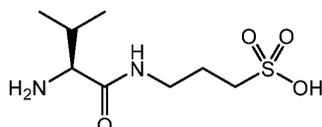
В двадцать девятом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), выбираются, только если объем гиппокампа составляет менее 5,20 см³, менее 5,10 см³, менее 5,00 см³, менее 4,95 см³, менее 4,90 см³, менее 4,85 см³, менее 4,80 см³, менее 4,75 см³, менее 4,70 см³, менее 4,65 см³ или менее 4,60 см³. В качестве альтернативы, как часть двадцать девятого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), выбираются, только если объем гиппокампа находится в диапазоне от 4,60 см³ до 5,20 см³. В качестве альтернативы, как часть двадцать девятого варианта осуществления субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), выбираются, только если объем гиппокампа составляет менее 5,20 см³.

В тридцатом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4, при этом субъект выбирается только в том случае, если толщина коры у субъекта по меньшей мере на 3% меньше исходной толщины коры, и данные об исходной толщине коры получают в течение 12 месяцев до отбора. В качестве альтернативы, как часть тридцатого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4, при этом субъект выбирается, если толщина коры по меньшей мере на 6% меньше исходной толщины коры, и при этом данные об исходной толщине коры получают в течение 36 месяцев до отбора.

В тридцать первом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4, при этом субъект выбирается только в том случае, если толщина коры субъекта составляет менее 2,57 мм, менее 2,56 мм, менее 2,55 мм, менее 2,54 мм, менее 2,53 мм, менее 2,52 мм, менее 2,51 мм, меньше 2,50 мм, менее 2,49 мм, менее 2,48 мм, менее 2,47 мм, менее 2,46 мм, менее 2,45 мм, менее 2,44 мм, менее 2,43 мм, менее 2,42 мм, менее 2,41 мм или менее 2,40 мм. В качестве альтернативы, как часть тридцать первого варианта осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4, при этом субъект выбирается только в том случае, если толщина коры у него составляет менее 2,57 мм.

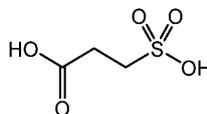
В тридцать втором варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по тридцать первый), на момент отбора находятся в возрасте 50 лет или старше.

В тридцать третьем варианте осуществления, субъектам, описанным в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по тридцать второй), вводят пролекарство трамипросата формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В тридцать четвертом варианте осуществления, субъектам, описанным в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по тридцать второй), вводят метаболит трамипросата формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В тридцать пятом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по тридцать четвертый), определяются как бессимптомные по болезни Альцгеймера, если субъект набрал 28 или больше баллов по шкале MMSE.

В тридцать шестом варианте осуществления, один или оба признака, выбранные из объема гиппокампа и толщины коры, описанных в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по тридцать пятый) измеряются с помощью МРТ.

В тридцать седьмом варианте осуществления, амилоидные отложения, как описано в данном документе (например, в вариантах осуществления с седьмого по тридцать шестой), обнаруживают с помощью ПЭТ-визуализации или биомаркеров спинномозговой жидкости.

В тридцать восьмом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах осуществления с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип АРОЕ4/АРОЕ4 и имеют по меньшей мере один из следующих признаков: 1) балл по шкале MMSE 28 или выше, 2) уменьшение объема гиппокампа на 5% или более за 12 месяцев; 3) уменьшение объема гиппокампа на 10% или более чем на 10% за 24 месяца; 4) уменьшение толщины коры на 3% или более за 12

месяцев; или 5) уменьшение толщины коры на 6% или более за 24 месяца. В качестве альтернативы или дополнения, объем гиппокампа у субъекта может составлять менее 5,37 см³ и/или толщина коры может составлять менее 2,62 мм.

В тридцать девятом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип APOE3/APOE4 и имеют по меньшей мере один из следующих признаков: 1) балл по шкале MMSE больше чем 28; 2) признаки наличия амилоида в головном мозге при ПЭТ-визуализации или по биомаркеру спинномозговой жидкости; 3) уменьшение объема гиппокампа на 5% за 12 месяцев; 4) уменьшение объема гиппокампа на 10% или больше чем на 10% за 24 месяца; 5) уменьшение толщины коры на 3% или более за 12 месяцев; или 6) уменьшение толщины коры на 6% или более за 24 месяца. В качестве альтернативы или дополнения, объем гиппокампа может составлять менее 5,66 см³ и/или толщина коры может составлять менее 2,64 мм.

В сороковом варианте осуществления, субъекты, описанные в данном документе (например, как в вариантах с первого по четырнадцатый), определяются как имеющие генотип APOE2/APOE4 и имеют по меньшей мере один из следующих признаков: 1) балл по шкале MMSE более чем 28; 2) признаки наличия амилоида в головном мозге при ПЭТ-визуализации или по биомаркеру спинномозговой жидкости; 3) уменьшение объема гиппокампа на 4% или более за 12 месяцев; 4) уменьшение объема гиппокампа на 7% или более за 24-36 месяцев; 5) уменьшение толщины коры на 2% или более за 12 месяцев; или 6) уменьшение толщины коры на 4% или более за 24-36 месяцев. В качестве альтернативы или дополнения, объем гиппокампа может составлять менее 6,57 см³ и/или толщина коры может составлять менее 2,66 мм.

Предполагается, что в описанных способах будут применяться другие лекарственные средства от AD. Такие лекарственные средства включают, помимо прочего, антиамилоидные лекарственные средства, лекарственные средства против тау-белка, противовоспалительные лекарственные средства и другие лекарственные средства, нацеленные на AD, включая комбинированную терапию. Антиамилоидные лекарственные средства представляют собой такие лекарственные средства, которые прямо или косвенно ингибируют образование амилоида, и могут включать, например, такие лекарственные средства, которые ингибируют действие предшественников амилоида или ферментов, участвующих в их протеолитическом процессинге. Примеры антиамилоидных лекарственных средств включают, помимо прочего, сциллоинозитол, BAN2401, CAD106 3, гантенерумаб, эленбецестат (E2609), CNP520 (AMG520), CNP520, ACI-24 2, ABvac40, LY3002813, UB-311, PQ912, LY3372993, KHK6640 1, Lu AF20513 и MEDI1814. Лекарственные средства против тау-белка представляют собой такие лекарственные средства, которые модулируют белки тау и, в некоторых аспектах, предотвращают образование нейрофибриллярных клубков в головном мозге. Примеры лекарственных средств против тау-белка включают, помимо прочего, LMTX, ABBV-8E12, AADvac-1, ВПВ092, LY3303560, RG6100, нилотиниб, ACI-35, ВПВ080/IONIS-MAPTgx, ВПВ076, JNJ-63733657, PU-AD и TPI287 1. Противовоспалительные лекарственные средства представляют собой такие лекарственные средства, которые воздействуют на воспаление в головном мозге и, в некоторых аспектах, снижают продукцию остатков β-амилоидного пептида. Примеры противовоспалительных лекарственных средств включают, помимо прочего, маситиниб, ALZT-OP1, GV-971, COR388, GM-CSF, телмисартан, PTI-125, нефламапимод (VX-745), азелирагон (TTP488), DNL747, GC021109, AL002 и XPro1595. К другим лекарственным средствам, нацеленным на AD, относятся те, которые описаны в публикации "Hope remains on Alzheimer's disease treatments: our in-depth look at biopharma's clinical pipeline" Biotechnology industry update June 28, 2019, Sumant Kulkarni et al., Canaccord Genuity Capital Markets, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

В сорок первом варианте осуществления, данные измерения объема гиппокампа и толщины коры применяются в комплексе, чтобы определить, нужно ли субъекту лечиться каким-либо из агентов, изложенных в данном документе. В некоторых аспектах, субъект может быть носителем или не носителем по меньшей мере одного аллеля APOE4. Например, в одном аспекте этого сорок первого варианта осуществления, субъект может быть носителем по меньшей мере одного APOE4. В другом аспекте этого сорок первого варианта осуществления, субъект содержит генотип APOE4/4. В другом аспекте этого сорок первого варианта осуществления, субъект содержит генотип APOE3/4. В одном из аспектов этого сорок первого варианта осуществления, измерения объема гиппокампа и толщины коры головного мозга у субъекта, описанного в данном документе, суммируются после того, как один или оба этих параметра необязательно регулируются весовым коэффициентом, и эта взвешенная сумма затем сравнивается с пороговым значением. Субъекты, взвешенная сумма которых ниже порогового значения для таких взвешенных сумм, затем отбираются для лечения трамипрозатом, фармацевтически приемлемой солью трамипросата, пролекарством трамипросата, производным трамипросата или активным метаболитом трамипросата. В некоторых аспектах этого сорок первого варианта осуществления, весовой коэффициент будет определяться путем измерения объема гиппокампа и толщины коры в популяции здоровых субъектов (без AD, без MCI) и определения того, как лучше всего взвесить эти значения, чтобы график "взвешенная сумма в зависимости от возраста" демонстрировал квазилинейную зависимость.

В этих аспектах, пороговое значение будет варьироваться в зависимости от возраста субъекта, по-

этому пороговое значение для субъекта также будет основываться на его возрасте. В некоторых аспектах этого сорок первого варианта осуществления, весовой коэффициент просто помещает оба параметра в эквивалентные числовые значения перед суммированием. В некоторых аспектах этого сорок первого варианта осуществления, весовой коэффициент будет учитывать, является ли субъект носителем по меньшей мере одного аллеля APOE4, как определено в данном документе. Например, если средний объем гиппокампа у здоровых субъектов определенного возраста составляет 7 см^3 , а средняя толщина коры у таких субъектов составляет 3 мм, значение толщины коры будет взвешено с коэффициентом 7/3, чтобы сопоставить числовые значения толщины коры на уровне, эквивалентном числовым значениям объемов гиппокампа. В других альтернативных аспектах сорок первого варианта осуществления, субъект выбирается для лечения, если: а) объем его гиппокампа ниже порогового значения; и б) соотношение "объем гиппокампа/толщина коры" выше порогового значения (или соотношение "толщина коры/объем гиппокампа" ниже порогового значения). В других альтернативных аспектах сорок первого варианта осуществления, субъект выбирается для лечения, если: а) объем гиппокампа ниже порогового значения; и б) соотношение "объем гиппокампа/толщина коры" выше порогового значения (или соотношение "толщина коры/объем гиппокампа" ниже порогового значения); и субъект является носителем по меньшей мере одного аллеля APOE (например, содержит генотип APOE4/4 или APOE3/4). В других альтернативных аспектах сорок первого варианта осуществления, субъект выбирается для лечения, если: а) толщина коры ниже порогового значения; и б) соотношение "толщина коры/объем гиппокампа" выше порогового значения (или "объем гиппокампа/толщина коры" выше порогового значения). В других альтернативных аспектах сорок первого варианта осуществления, субъект выбирается для лечения, если: а) толщина коры ниже порогового значения; б) соотношение "толщина коры/объем гиппокампа" выше порогового значения (или соотношение "объем гиппокампа/толщина коры" выше порогового значения); и субъект является носителем по меньшей мере одного аллеля APOE (например, содержит генотип APOE4/4 или APOE3/4). Специалистам в данной области техники будет очевидно, что цель этих аспектов состоит в обеспечении того, что субъект не будет выбран только по одному из признаков: объем гиппокампа или толщина коры, не демонстрируя также при этом по меньшей мере некоторого снижения другого параметра по сравнению с нормальными контролями. Однако также должно быть понятно, что в этих аспектах субъекту необязательно иметь объем гиппокампа и толщину коры ниже соответствующих пороговых значений, чтобы быть выбранным для лечения.

В сорок втором варианте осуществления, данные измерения объема гиппокампа и/или толщины коры применяются в комплексе с одним или большим количеством сывороточных тестов, связанных с AD, для выбора субъектов для лечения трамипрозатом, фармацевтически приемлемой солью трамипросата, пролекарством трамипросата, производным трамипросата, или активным метаболитом трамипросата. В некоторых аспектах сорок второго варианта осуществления, данные измерения объема гиппокампа и/или толщины коры применяются в комплексе с одним или большим количеством сывороточных тестов, связанных с AD, для выбора субъектов для лечения трамипрозатом, фармацевтически приемлемой солью трамипросата, пролекарством трамипросата, производным трамипросата, или активным метаболитом трамипросата, при этом субъект имеет по меньшей мере один аллель APOE4 (например, содержит генотип APOE4/4 или APOE3/4). В некоторых аспектах этого сорок второго варианта осуществления, сывороточный тест, связанный с AD, представляет собой тест на один или большее количество из следующих белков: фосфорилированный tau 181 (TK Karikari et al., Lancet Neurol 2020; 19: 422-33; S Janelidze et al., Nature Med 2020; 26:379-86; INNOTEST® PHOSPHO-TAU(181P), Fujirebio Europe), фосфорилированный tau 217 (Nicolas R. Barthélemy et al., Alzheimer's Research & Therapy volume 12, Article number: 26 (2020)) легкая цепь нейрофиламента (NIL; NJ Ashton et al., Acta Neuropath Comm (2019) 7:5; N Mattsson et al., JAMA Neurol 2017, 74(5):557-66), общий tau-белок (INNOTEST® hTAU-Ag); Aβ1-42 (INNOTEST® β-AMYLOID(1-42)), или соотношение Aβ1-42/Aβ1-40 (INNOTEST® β-AMYLOID(1-42), β-AMYLOID(1-40)). В некоторых аспектах этого сорок второго варианта осуществления, субъект, который может быть выбран для лечения, должен иметь как (а) объем гиппокампа и/или толщину коры ниже порогового уровня; так и (б) сывороточный биомаркер AD выше порогового уровня (для анализов, в которых более высокий уровень указывает на AD или MCI, таких как анализы на фосфо-tau 181, общий tau-белок или NfL) или ниже порогового уровня (для анализов, в которых более низкий уровень указывает на AD или MCI, таких как анализы на Aβ1-42 или соотношение Aβ1-42/Aβ1-40). В некоторых аспектах этого сорок второго варианта осуществления, субъект, который может быть выбран для лечения, должен иметь как (а) объем гиппокампа и/или толщину коры ниже порогового уровня; так и (б) сывороточный биомаркер AD выше порогового уровня (для анализов, в которых более высокий уровень указывает на AD или MCI, таких как анализы на фосфо-tau 181, общий tau-белок или NIL) или ниже порогового уровня (для анализов, в которых более низкий уровень указывает на AD или MCI, таких как анализы на Aβ1-42 или соотношение Aβ1-42/Aβ1-40); и иметь по меньшей мере один аллель APOE4 (например, содержать генотип APOE4/4 или APOE3/4). В некоторых аспектах этого сорок второго варианта осуществления, сывороточный тест, связанный с AD, представляет собой один или большее количество из следующих тестов: тест на фосфорилированный tau 181, фосфорилированный tau 217 или NIL.

В других аспектах сорок второго варианта осуществления, для субъекта будет получено единственное значение, отражающее как (а) объем гиппокампа и/или толщину коры; так и (б) один или большее количество уровней сывороточных биомаркеров AD, и субъект будет выбран для лечения, если это значение будет выше (или ниже, в зависимости от того, как получено указанное единственное значение) порогового уровня, на основе того же единственного значения в популяции здоровых субъектов. Единственное значение для двух или большего количества параметров может быть получено путем суммирования (после того, как один или большее количество из этих параметров необязательно скорректированы с помощью весового коэффициента), при этом всем параметрам, более низкие значения которых указывают на MCI или AD (например, толщина коры, объем гиппокампа, сывороточные уровни Aβ1-42, соотношение Aβ1-42/Aβ1-40 в сыворотке), присваивается положительное значение, а все параметры, более высокие значения которых указывают на MCI или AD (например, фосфо-тау 181, общий тау-белок, NfL), либо выражаются как их обратные значения, или им присваивается отрицательное значение.

Это может быть выражено следующими формулами, в которых значения объема гиппокампа (HV), толщины коры (CT) и сывороточного фосфо-тау 181 (PT181) применяются для получения единственного значения:

$$V_{all} = (CT * W_{CT}) + (HV * W_{HV}) - (PT181 * W_{PT181})$$

или

$$V_{all} = (CT * W_{CT}) + (HV * W_{HV}) + \left(\frac{1}{PT181} * W_{PT181}\right)$$

где V_{all} представляет собой единственное значение; W_{CT} представляет собой необязательный весовой коэффициент CT; W_{HV} представляет собой необязательный весовой коэффициент HV; и W_{PT181} представляет собой необязательный весовой коэффициент фосфо-тау 181. Субъекты, взвешенная сумма которых ниже порогового значения для такой взвешенной суммы, затем отбираются для лечения трамипрозатом, фармацевтически приемлемой солью трамипросата, пролекарством трамипросата, производным трамипросата или активным метаболитом трамипросата. Как изложено в сорок первом варианте осуществления, определение различных весовых коэффициентов достигается после выборки контрольной популяции. Тот же результат может быть достигнут путем использования обратного значения всех параметров, более низкие значения которых указывают на MCI или AD, или присвоения этим параметрам отрицательного значения; присвоения всем параметрам, более высокие значения которых указывают на MCI или AD, положительного значения; и выбора субъектов, взвешенная сумма которых превышает пороговое значение.

В других аспектах сорок второго варианта осуществления, единственное значение, отражающее как (а) объем гиппокампа и/или толщину коры; так и (б) один или большее количество сывороточных биомаркеров AD, может быть получены путем расчета соотношения (после того, как один или большее количество из этих параметров, необязательно, скорректированы с помощью весового коэффициента), при этом все параметры, более низкие значения которых указывают на MCI или AD (например, толщина коры, объем гиппокампа, уровни Aβ1-42 в сыворотке, соотношения Aβ1-42/Aβ1-40 в сыворотке) суммируются в знаменателе, и все параметры, более высокие значения которых указывают на MCI или AD (например, фосфо-тау 181, общий тау-белок, NfL), суммируются в числителе. Это может быть выражено следующими формулами, в которых значения объема гиппокампа (HV), толщины коры (CT) и сывороточного фосфо-тау 181 (PT181) применяются для получения единственного значения:

$$V_{all} = \frac{PT181 * W_{PT181}}{(CT * W_{CT}) + (HV * W_{HV})}$$

где V_{all} представляет собой единственное значение; W_{CT} представляет собой необязательный весовой коэффициент CT; W_{HV} представляет собой необязательный весовой коэффициент HV; и W_{PT181} представляет собой необязательный весовой коэффициент фосфо-тау 181. Затем субъектов, взвешенное соотношение которых превышает пороговое значение для такого взвешенного соотношения, отбирают для лечения трамипрозатом, фармацевтически приемлемой солью трамипросата, пролекарством трамипросата, производным трамипросата или активным метаболитом трамипросата.

Как изложено в сорок первом варианте осуществления, определение различных весовых коэффициентов достигается после выборки контрольной популяции. Тот же результат может быть достигнут путем использования обратного значения всех параметров, более низкие значения которых указывают на MCI или AD, или присвоения этим параметрам отрицательного значения; и присвоения всем параметрам, более высокие значения которых указывают на MCI или AD, положительного значения; и выбора субъектов, взвешенная сумма которых превышает пороговое значение.

Приведение примера

Гомозиготы APOE4/4 демонстрируют высокие показатели атрофии гиппокампа и ускоренной потери толщины коры головного мозга, которые коррелируют со снижением когнитивной функции на ранних стадиях болезни Альцгеймера.

А. Способы.

Исследуемая популяция AD Neuroimaging Initiative (ADNI-1).

Объемная МРТ (vMPT) и наборы клинических данных были взяты из наблюдательного исследова-

ния ADNI-1, которое было разработано для оценки множества биомаркеров на ранних стадиях спектра AD. См. публикации Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*; 2018;14:535-562 и Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010;74:201-9. Указанные биомаркеры включали биомаркеры vMPT и анализы CSF на уровни амилоида и тау-белка. В исследование ADNI-1 было включено 255 когнитивно здоровых пожилых субъектов, 301 субъект с поздним умеренным когнитивным нарушением (LMCI) и 166 субъектов с легкой формой AD. Стадию заболевания определяли по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Субъекты с легкой формой AD имели баллы по шкале MMSE от 20 до 26, а субъекты с LMCI имели баллы по шкале MMSE ≥ 24 . В группе когнитивно здоровых было только пять субъектов APOE4/4 с серийной МРТ, и поэтому она не была включена в этот анализ.

Набор данных ADNI-1 МРТ

В группах LMCI и легкой AD в общей сложности 172 субъекта имели генотипы, представляющие интерес, и серийные МРТ. Серийные МРТ выполняли на исходном уровне, через 12 и 24 месяца [http://adni.loni.ucla.edu]. Распределение субъектов с серийными МРТ по генотипу приведено в табл. 1. Подгруппе субъектов также выполняли анализы CSF на A β 42 и тау на исходном уровне. Из субъектов APOE3/3 с LMCI и легкой AD 56 и 74% соответственно имели профили CSF, соответствующие патологии AD (CSF-положительные), в то время как все APOE4/4 субъекты (LMCI и легкая AD) были CSF-положительными (табл. 1). В наборе данных МРТ соответствующее количество CSF-положительных субъектов с LMCI и легкой AD составляло 28 и 12 для субъектов APOE3/3, а также 17 и 15 для субъектов APOE4/4.

Таблица 1
Количество субъектов в группах анализа LMCI и легкой AD (исследование ADNI-1)

| | LMCI | | Легкая AD | |
|----------------|---------|---------|-----------|---------|
| | N = 301 | | N = 166 | |
| Генотип | APOE3/3 | APOE4/4 | APOE3/3 | APOE4/4 |
| Общая выборка | 228 | 73 | 101 | 65 |
| Подгруппа МРТ | 93 | 29 | 29 | 21 |
| Подгруппа CSF+ | 46 | 21 | 22 | 23 |

Сокращения: LMCI, позднее легкое когнитивное нарушение; ADNI-1, инициативное исследование нейровизуализации болезни Альцгеймера 1; APOE, аполипопротеин E; Подгруппа МРТ: пациенты с серийной магнитно-резонансной томографией. Подгруппа CSF+: у субъектов был положительный исходный анализ спинномозговой жидкости на амилоид.

Анализ объема МРТ

Данные vMPT включали трехмерные T1-взвешенные изображения, которые были получены при 1,5T, и состояли из последовательностей импульсов MP RAGE (Siemens), 3D TFE (Philips) и 3D Fast SPGR (General Electric) с размером 1,25×1,25×1,2 мм³ воксельного разрешения в сагиттальной ориентации. Эти анализы включали оценку общего HV, объема всего головного мозга и толщины коры. Все данные vMPT были централизованно обработаны BioClinica с помощью полностью автоматизированных методов с применением программного обеспечения Free Surfer v5.3 для сегментации головного мозга на исходном уровне. См. публикации Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-55 и Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11-22. Были получены объемы всего головного мозга (WBV), боковых желудочков (LVV) и общего HV (HV = L + R). Изменения объема в контрольные моменты времени оценивали с помощью интеграла граничного сдвига. См. публикацию Leung KK, Ridgway GR, Ourselin S, Fox NC. Consistent multi-time-point brain atrophy estimation from the boundary shift interval. *NeuroImage* 2012;59:3995-4005.

Для данных ADNI, толщину коры измеряли на исходном уровне с помощью FreeSurfer (Fischl 2002, 2004, цит. выше), составная средняя толщина была получена как Mayo AD сигнатура ROI. См. индекс Мэйо и публикацию Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Defining imaging biomarker cut-points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2017;13:205-216. Изменения толщины коры/индекса Мэйо анализировали с помощью метода, основанного на определителе Якоби. См. публикацию Schwarz CG, Gunter JL, Wiste HJ, Przybelski SA, Weigand SD, Ward CP, et al. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's Disease Severity. *NeuroImage* 2016; 11:802-81. Объемные измерения были скорректированы с учетом возраста, количества лет образования и размера головы.

Эффекты АРОЕ4/4 на критерии оценки визуализации оценивали на исходном уровне и через 24 месяца с помощью двухвыборочного t-теста после корректировки на возраст, образование и размер головы. Для каждого критерия оценки визуализации определяли модель смешанных эффектов для анализа взаимосвязи между эффектами возраста, образования, размера головы, АРОЕ4/4 как ковариат и их взаимодействием со временем в днях от исходного сканирования. Тест отношения правдоподобия применяли для оценки значимости взаимодействий АРОЕ4/4 × время. Было сохранено только взаимодействие АРОЕ4/4 × время, учитывая меньший размер выборки. Все анализы выполняли с применением R-пакета (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия. URL <https://www.R-project.org>). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым, а значение $p < 0,1$ считалось положительной тенденцией. Все анализы МРТ выполнялись компанией BioClinica (ранее Synarc).

Корреляция клинических и визуализационных изменений

Когнитивные шкалы включали когнитивную подшкалу в составе шкалы оценки болезни Альцгеймера с 13 пунктами (ADAS-cog13) и MMSE. Функциональная/составная шкала представляла собой шкалу оценки клинической деменции по сумме ячеек (CDR-SB). Эти оценки проводили до 7 раз: на исходном уровне и в месяцы 3, 6, 9, 12, 18 и 24. Полная информация о клинических оценках в исследовании ADNI-1 была приведена ранее (см. публикацию Petersen, процитированную выше). Для подгруппы МРТ, анализировали исходные клинические баллы и изменения от исходного уровня (CBL). Изменения клинических баллов оценивали путем подбора линейной модели для каждого субъекта. Эффекты АРОЕ4/4 на клинические баллы оценивали на исходном уровне и через 24 месяца с помощью двухвыборочного t-теста после корректировки на возраст и годы образования. Модель смешанных эффектов определяли для оценки взаимосвязи между эффектами возраста, образования, АРОЕ4/4 и их взаимодействием со временем (в месяцах от исходного визита). Тест отношения правдоподобия применяли для оценки значимости взаимодействий АРОЕ4/4 × время. Корреляции между изменениями vMPT за 24 месяца и изменениями клинических баллов анализировали с помощью корреляций Пирсона. Сравнения были сосредоточены на субъектах АРОЕ3/3 и АРОЕ4/4 в группах LMCI и AD.

Набор данных МРТ из исследования фазы 3 с применением трамипросата в Северной Америке

Анализы vMPT были получены в ходе исследования фазы 3 с пероральным приемом трамипросата при AD от легкой до умеренной степени тяжести, которое включало подисследование МРТ. См. публикацию Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, Saumier D, Duong A, Haine A, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MPT sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health & Aging* 2009;13:550-57. Авторы сосредоточились на группе АРОЕ4/4 с легкой формой AD (по шкале MMSE 20-26 включительно), в которой трамипросат продемонстрировал клиническую пользу. См. публикации Abushakra S, Porsteinsson A, Vellas B, Cummings J, Gauthier S, Hey JA, et al. Clinical benefits of tramiprosate in Alzheimer's disease are associated with higher number of APOE4 alleles: the "APOE4 gene-dose effect." *J Prev Alz Dis* 2016; 3(4):219-28 и Abushakra S, Porsteinsson A, Scheltens P, Sadowsky C, Vellas B, Cummings J, et al. Clinical Effects of Oral Tramiprosate in APOE4/4 Homozygous Patients with Mild Alzheimer's Disease Suggest Disease Modification. *J Prev Alz Dis* 2017;4 (3): 149-56. Группа легкой AD с серийной МРТ включала 28 субъектов АРОЕ4/4 (15 в группе плацебо) и 62 субъекта АРОЕ3/3 (16 в группе плацебо). В основном, изображения получали с помощью МРТ 1,5 Тесла на исходном уровне и через 18 месяцев, а методы анализа vMPT были аналогичны тем, которые применяли для набора данных ADNI-1. vMPT-анализы трамипросата включали HV и WBV.

В. Результаты

Демографические и исходные характеристики

Демографические и исходные показатели из набора данных ADNI-1 для субъектов АРОЕ4/4 и АРОЕ3/3 приведены в табл. 2. Этот набор данных включает пациентов с LMCI и легкой формой AD с серийной МРТ. Группы ADNI АРОЕ4/4 и АРОЕ3/3 продемонстрировали схожие демографические и исходные клинические характеристики, за исключением того, что группа АРОЕ4/4 была значительно моложе (примерно на 5 лет), а группа АРОЕ4/4 с LMCI имела худшие баллы по шкале ADAS-cog13 по сравнению с субъектами АРОЕ3/3 (~ 3 балла, $p = 0,016$).

Таблица 2
Демографические и исходные характеристики субъектов ADNI с LMCI и легкой формой AD

| Характеристики | LMCI | | P значен ие | Легкая AD | | P значен ие |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | АРОЕ3/3 N = 93 | АРОЕ4/4 N = 29 | | АРОЕ3/3 N = 29 | АРОЕ4/4 N = 21 | |
| Возраст (в годах) | 75,96 (7,56) | 71,22 (5,88) | 0,002 | 76,47 (8,79) | 71,63 (7,53) | 0,047 |
| Пол (% мужчин) | 67% | 62% | НЗ | 48% | 57% | |
| Образование (лет) | 15,86 (2,96) | 15,76 (2,40) | НЗ | 15,52 (3,31) | 14,52 (2,04) | НЗ |
| Шкала MMSE | 27,08 (1,84) | 26,69 (1,77) | НЗ | 23,34 (2,09) | 23,43 (1,86) | НЗ |
| ADAS-cog13 | 17,38 (5,90) | 20,39 (5,53) | 0,016 | 29,39 (8,91) | 29,32 (6,08) | НЗ |
| CDR-SB | 1,45 (0,83) | 1,57 (0,87) | НЗ | 4,26 (1,49) | 4,57 (1,54) | НЗ |
| Гиппокамп, объем в куб.см | 6,26 (0,95) | 5,46 (0,73) | < 0,001 | 5,95 (1,26) | 4,82 (0,76) | < 0,001 |
| Весь головной мозг, объем в куб.см | 995,35 (56,12) | 975,02 (58,26) | 0,094 | 963,47 (59,08) | 933,54 (56,12) | 0,077 |

Сокращения: LMCI, позднее легкое когнитивное нарушение; ADNI, инициативное исследование нейровизуализации болезни Альцгеймера; ADAS-cog13, когнитивная подшкала в составе шкалы оценки болезни Альцгеймера из 13 пунктов; CDR-SB, шкала оценки клинической деменции по сумме ячеек; MMSE, краткая шкала оценки психического статуса. Значения АРОЕ3/3 и АРОЕ4/4 приведены в виде среднего (SD). Объем гиппокампа и объем всего мозга были скорректированы с учетом возраста, количества лет образования и размера головы. НЗ, не значимо.

Демографические и исходные клинические показатели пациентов, получавших трамипросат АРОЕ4/4 и АРОЕ3/3 с легкой формой AD, приведены в табл. 3. Группа АРОЕ4/4 также была моложе группы АРОЕ3/3 примерно на 2 года, но эта разница не была достоверно значимой. Группы АРОЕ4/4 с легкой формой AD из двух наборов данных продемонстрировали аналогичные демографические характеристики, за исключением более высокого процента мужчин в исследовании ADNI. В исследовании трамипросата оценивали ADAS-cog11, а не ADAS-cog13, но в двух исследованиях были получены аналогичные баллы MMSE и CDR-SB у субъектов АРОЕ4/4.

Таблица 3
Исходные характеристики пациентов с легкой формой AD, получавших трамипросат (набор данных МРТ)

| Характеристики | АРОЕ3/3 N = 62 | АРОЕ4/4 N = 28 | P значение |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Возраст (в годах) | 71,9 (9,8) | 70,1 (7,5) | НЗ |
| Пол (% мужчин) | 55% | 43% | |
| Образование (лет) | 13,8 (3,6) | 13,7 (2,5) | НЗ |
| MMSE | 23,2 (1,89) | 23,3 (1,97) | НЗ |
| ADAS-cog11 | 17,9 (6,02) | 17,5 (5,24) | НЗ |
| CDR-SB | 4,8 (1,77) | 4,6 (1,84) | НЗ |
| Гиппокамп, объем в куб.см | 3,5 (0,79) | 3,1 (0,78) | 0,026 |
| Весь головной мозг, объем в куб.см | 1074,4 (92,21) | 1076,3 (104,60) | НЗ |

Сокращения: ADAS-cog11, когнитивная подшкала в составе шкалы оценки болезни Альцгеймера из 11 пунктов; CDR-SB, шкала оценки клинической деменции по сумме ячеек; MMSE, краткая шкала оценки психического статуса. Значения АРОЕ3/3 и АРОЕ4/4 приведены в виде среднего (SD). Объем гиппокампа и объем всего мозга были скорректированы с учетом возраста, количества лет образования и

размера головы. НЗ, не значимо.

У субъектов ADNI APOE4/4 был достоверно меньший HV, чем у субъектов APOE3/3 ($p < 0,001$), причем наименьший HV наблюдался у субъектов APOE4/4 с легкой формой AD, за которой следовали субъекты APOE4/4 LMCI. Подобно данным ADNI, группа субъектов APOE4/4 с легкой формой AD, получавших трамипросат, имела достоверно меньший исходный уровень HV по сравнению с субъектами APOE3/3. В наборе данных трамипросата, HV был меньше, а WBV был немного больше по сравнению с набором данных ADNI.

Исходная объемная МРТ

В наборе данных ADNI, сравнения исходных значений HV, толщины коры и WBV между группами APOE3/3 и APOE4/4 приведены в табл. 4. Исходные показатели толщины коры и WBV не продемонстрировали достоверно значимых различий между этими двумя группами, в то время как показатель HV продемонстрировал значимо меньшие исходные значения в группе APOE4/4 по сравнению с группой APOE3/3 как при LMCI, так и при легкой AD.

Таблица 4

Показатели скорости атрофии, полученные с помощью vMPT-измерений при LMCI и легкой форме AD из набора данных ADNI (APOE3/3 по сравнению с APOE4/4)

Панель А: Показатели при MCI

| Момент времени | HV | | Толщина коры | | | WBV | | |
|------------------|---------|---------|---------------|---------|---------|---------------|---------|---------|
| | APOE3/3 | APOE4/4 | <i>P</i> знач | APOE3/3 | APOE4/4 | <i>P</i> знач | APOE3/3 | APOE4/4 |
| N | 93 | 29 | | 93 | 29 | | 93 | 29 |
| Исходный уровень | 6387 | 5850 | 0,00 | 2,65 | 2,62 | 0,3 | 1022,6 | 1020,6 |
| среднее | (1083) | (845) | | (0,16) | (0,19) | | (107,6) | (84,4) |
| 12 мес | | | 0,00 | | | < | | |
| изменение | -2,76% | -4,41% | 6 | -1,79% | -3,13% | 01 | -0,78% | -1,08% |
| | (3,03) | (2,62) | | (1,60) | (1,24) | | (0,98) | (0,87) |
| 24 мес | | | 0,00 | | | < | | |
| изменение | -6,17% | -9,73% | 1 | -3,51% | -6,03% | 01 | -1,62% | -2,37% |
| | (5,14) | (4,67) | | (2,54) | (2,16) | | (1,35) | (1,24) |

Панель В: Показатели при легкой AD

| Момент времени | HV | | Толщина коры | | WBV | | | |
|------------------|---------|---------|--------------|---------|---------|---------|-------------|-------|
| | | | | | | | <i>P</i> | |
| | АРОЕ3/3 | АРОЕ4/4 | АРОЕ3/3 | АРОЕ4/4 | АРОЕ3/3 | АРОЕ4/4 | значе | значе |
| | 3 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | ние* | ние* |
| N | 29 | 21 | 29 | 21 | 29 | 21 | | |
| Исходный уровень | 6039 | 5323 | 2,51 | 2,50 | 978,1 | 997,0 | 0,936 | 0,568 |
| среднее | (1447) | (890) | (0,24) | (0,17) | (103,8) | (121,3) | | |
| 12 мес | | | | | | | 0,06 | |
| изменение | -5,43% | -7,44% | † | -3,28% | -4,68% | -1,47% | -1,53% | 0,801 |
| | (3,38) | (3,73) | | (1,50) | (2,28) | (1,00) | (0,73) | |
| 24 мес | | | | | | | 0,00 | |
| изменение | -10,74% | -16,10% | ‡ | -6,55% | -8,62% | -2,73% | -3,25% | 0,122 |
| # | (5,73) | (6,60) | | (3,00) | (3,22) | (1,22) | (1,09) | |

Сокращения: vMPT, объемная магнитно-резонансная томография; LMCI, позднее легкое когнитивное нарушение; ADNI, инициативное исследование нейровизуализации болезни Альцгеймера; HV, объем гиппокампа; WBV, объем всего головного мозга. Значения АРОЕ3/3 и АРОЕ4/4 приведены в виде среднего (SD). # Количество субъектов АРОЕ3/3 AD через 24 месяца составляло 28. *P значение АРОЕ3/3 по сравнению с АРОЕ4/4 < 0,05 является статистически значимым †P < 0,1 представляет положительную тенденцию.

Сравнение показателей скорости атрофии vMPT через 12 и 24 месяцев в наборе данных ADNI

В группе LMCI через 12 месяцев, гомозиготы АРОЕ4/4 продемонстрировали достоверно более высокий % атрофии HV и толщины коры, но не WBV, по сравнению с субъектами АРОЕ3/3. Через 24 месяца все три измерения vMPT продемонстрировали достоверно более высокий % атрофии у субъектов АРОЕ4/4 по сравнению с субъектами АРОЕ3/3 (табл. 4).

В группе легкой AD через 12 месяцев гомозиготы АРОЕ4/4 продемонстрировали достоверно более высокий % атрофии толщины коры и тенденцию к более высокому % атрофии HV ($p < 0,1$) по сравнению с субъектами АРОЕ3/3. Через 24 месяца, как толщина коры, так и HV продемонстрировали достоверно более высокий % атрофии у субъектов АРОЕ4/4 (табл. 4). Напротив, показатели скорости атрофии WBV при легкой степени AD достоверно не различались между субъектами АРОЕ4/4 и АРОЕ3/3 ни через 12 месяцев, ни через 24 месяца. У субъектов АРОЕ4/4 показатели скорости атрофии HV через 12 и 24 месяцев при легкой форме AD были выше, чем соответствующие показатели в группе LMCI (табл. 4).

Когда сравнения показателей скорости атрофии между субъектами АРОЕ4/4 и АРОЕ3/3 повторяли в подгруппе CSF-положительных субъектов, результаты были аналогичными. WBV не продемонстрировал достоверных различий в показателях атрофии между двумя генотипами. Напротив, у субъектов АРОЕ4/4 с LMCI и легкой AD определялись достоверно более высокие показатели скорости атрофии толщины коры, а их показатели скорости атрофии HV либо продемонстрировали положительную тенденцию, либо были достоверно выше, чем у субъектов АРОЕ3/3.

Корреляция показателей изменения vMPT с изменениями клинических баллов у гомозигот АРОЕ4/4

У субъектов АРОЕ4/4 с LMCI все изменения vMPT достоверно коррелировали с результатами оценки когнитивной функции, причем корреляция с баллами по шкале ADAS-cog была сильнее, чем с баллами по шкале MMSE. Изменения HV продемонстрировали достоверную корреляцию как с ADAS-cog ($r = -0,55$, $P = 0,002$), так и с MMSE ($r = 0,39$, $P = 0,037$). Корреляция изменений толщины коры с баллами ADAS-cog ($r = -0,59$, $P < 0,001$) и MMSE ($r = 0,38$, $P = 0,041$) также была достоверной. Корреляция изменений WBV была сильной как с баллами ADAS-cog ($r = -0,64$, $P = 0,0002$), так и с баллами MMSE (r

= -0,64, $P = 0,0002$). Напротив, достоверной корреляции изменений vMPT с изменениями CDR-SB не было.

У пациентов APOE4/4 с легкой степенью AD, изменения vMPT не продемонстрировали достоверной корреляции с изменениями клинического балла.

Годовые показатели скорости атрофии HV у субъектов-гомозигот APOE4/4 из наборов данных в исследовании ADNI-1 и трамипросата при легкой степени AD

Годовые показатели скорости атрофии HV рассчитывали для обеспечения прямого сравнения между данными трамипросата через 18 месяцев и данными ADNI через 12 и 24 месяца. Группа плацебо трамипросата с серийными МРТ включала в общей сложности 15 субъектов APOE4/4 и 14 субъектов не носителей. Годовые показатели скорости атрофии HV были достоверно выше в группе APOE4/4 (5,8%, SD = 5,0) по сравнению с группой не носителей (3,4%, SD = 2,0) через 18 месяцев. Годовые показатели скорости атрофии APOE4/4 в группе трамипросата с легкой AD достоверно не отличались от показателей группы ADNI LMCI через 12 и 24 месяцев (4,4%, SD 2,6; 4,9%, SD = 2,3) или группы с легкой AD через 12 и 24 месяцев (7,4%, SD 3,7; 8,1%, SD = 3,3). Сравнение показателей скорости атрофии в группе трамипросата и ADNI с легкой формой AD через 24 месяца продемонстрировало $p = 0,1$; для всех остальных групп значение p составило $> 0,1$; данные приведены на фиг. 1.

С. Обсуждение

Анализ двух независимых наборов клинических данных, приведенных выше, свидетельствует о том, что гомозиготы APOE4/4 представляют собой отдельный биологический и клинический фенотип AD с явными отличиями от субъектов APOE3/3. Гомозиготы APOE4/4 были достоверно моложе субъектов APOE3/3, но имели достоверно меньший HV. Субъекты LMCI также были достоверно худшие исходные баллы когнитивной функции. Это согласуется с исследованиями метаболической визуализации (FDG-PET), демонстрирующими раннюю метаболическую дисфункцию у носителей APOE4 с MCI по сравнению с не носителями. См., например, публикации Scarmeas N, Habeck C, Anderson KE, Hilton J, Devanand DP, Pelton GH, et al. Altered PET functional brain responses in cognitively intact elderly persons at risk for Alzheimer disease (carriers of the $\epsilon 4$ allele). *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:596-605; Mosconi L, Nacmias B, Sorbi S, De Cristofaro MTR, Fayazz M, Tedde A, et al. Brain metabolic decreases related to the dose of the APOE $\epsilon 4$ allele in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:370-376; Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, Lundt ES, Weigand SD, Vemuri P, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, aging, and apolipoprotein E genotype in cognitively normal persons. *Neurobiol Aging* 2014;35:2096-106; и Paranjpe M, Chen X, Liu M, Paranjpe I, Leal JP, Wanget R, et al. The effect of APOE $\epsilon 4$ on longitudinal brain region-specific glucose metabolism in patients with mild cognitive impairment: a FDG-PET study. *Neuroimage Clin.* 2019; 22:101795.

Гомозиготы APOE4/4 также продемонстрировали ускоренную атрофию гиппокампа по сравнению с субъектами APOE3/3 как при LMCI, так и при легкой форме AD. Показатели скорости атрофии HV были выше при легкой AD по сравнению с LMCI, с годовыми показателями при LMCI через 24 месяца ~5% и при легкой AD ~8%. Атрофия HV при LMCI коррелировала со снижением когнитивных функций.

Субъекты APOE4/4 с субъектами с ранним началом AD также продемонстрировали более высокие темпы уменьшения толщины коры, по сравнению с субъектами APOE3/3, как при MCI, так и при легкой форме AD. Толщина коры имела профиль, аналогичный HV, с достоверно более высокими показателями скорости атрофии у гомозигот APOE4/4 по сравнению с субъектами APOE3/3, через 12 и 24 месяцев. Напротив, показатели WBV не продемонстрировали стойких различий между генотипами.

Еще одно открытие, описанное выше, заключалось в том, что изменения в баллах по шкале ADAS-cog, в отличие от шкалы CDR-SB, хорошо коррелировали с HV и изменениями толщины коры при LMCI. Этот результат согласуется с наблюдениями из ранних клинических испытаний, в которых носители APOE4 с ранней/легкой формой AD демонстрировали больший сигнал эффективности по шкале ADAS-cog, в отличие от шкалы CDR-SB. См. публикацию Cummings J. Clinical and Biomarker Updates from BAN2401 Study 201 in Early AD. Symposium at Clinical Trials in Alzheimer's Disease, October 2018 and Abushakra, процитированную выше.

Вышеуказанные данные подтверждают, что объем гиппокампа и толщина коры головного мозга являются маркерами для лечения и оценки эффективности лекарственных средств у гомозигот APOE4/4. Хотя мы описали ряд вариантов осуществления этого изобретения, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для предоставления других вариантов осуществления, в которых применяются соединения и способы по данному изобретению. Поэтому следует понимать, что объем данного изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые были представлены в качестве примера.

Содержание всех ссылок (включая ссылки на литературные источники, выданные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно рассматриваемые заявки на патенты), которые могут быть процитированы в данной заявке, настоящим полностью включены в данный документ посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, известные специалисту в данной области техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения для лечения болезни Альцгеймера, где лечение предусматривает:

a) отбор взрослого субъекта-человека, который:

i) имеет генотип APOE4/4, APOE3/4 или APOE2/APOE4,

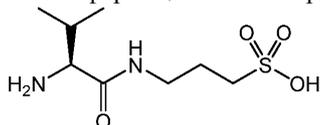
ii) имеет бессимптомное течение болезни Альцгеймера, и

iii) имеет, по меньшей мере, один из следующих признаков:

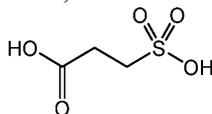
(1) объем гиппокампа ниже порогового уровня; или

(2) толщина коры головного мозга ниже порогового уровня; и

b) введение выбранному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, причем соединение выбрано из трамипросата или его фармацевтически приемлемой соли,



или его фармацевтически приемлемой соли, и



или его фармацевтически приемлемой соли, и

где для субъектов, имеющих генотип APOE4/4, пороговые уровни составляют:

объем гиппокампа, по меньшей мере, на 5% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получены в течение 12 месяцев до отбора,

объем гиппокампа, по меньшей мере, на 10% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получены меньше, чем за 24 месяца до отбора,

объем гиппокампа составляет менее 4,75 см³,

толщина коры головного мозга, по меньшей мере, на 3% меньше, чем исходная толщина коры головного мозга, и при этом данные об исходной толщине коры головного мозга получены в течение 12 месяцев до отбора,

толщина коры головного мозга, по меньшей мере, на 6% меньше, чем исходная толщина коры головного мозга, и при этом данные об исходной толщине коры головного мозга получены в течение 24 месяцев до отбора, или

толщина коры головного мозга составляет менее 2,50 мм;

где для субъектов, имеющих генотип APOE3/4, причем указанного субъекта выбирают только в том случае, если дополнительно определено, что субъект является положительным по отложениям амилоида в головном мозге, и пороговые уровни составляют:

объем гиппокампа, по меньшей мере, на 5% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получены в течение 12 месяцев до отбора,

объем гиппокампа, по меньшей мере, на 10% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получены меньше, чем за 24 месяца до отбора,

объем гиппокампа составляет менее 5,10 см³,

толщина коры головного мозга, по меньшей мере, на 3% меньше, чем исходная толщина коры головного мозга, и при этом данные об исходной толщине коры головного мозга получены в течение 12 месяцев до отбора,

толщина коры головного мозга, по меньшей мере, на 6% меньше, чем исходная толщина коры головного мозга, и при этом данные об исходной толщине коры головного мозга получены в течение 24 месяцев до отбора, или

толщина коры головного мозга составляет менее 2,50 мм;

где для субъектов, имеющих генотип APOE2/4, причем указанного субъекта выбирают только в том случае, если дополнительно определено, что субъект является положительным по отложениям амилоида в головном мозге, и пороговые уровни составляют:

объем гиппокампа, по меньшей мере, на 4% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получены в течение 12 месяцев до отбора,

объем гиппокампа, по меньшей мере, на 7% меньше, чем исходный объем гиппокампа, и при этом данные об исходном объеме гиппокампа получены меньше, чем за 36 месяца до отбора,

объем гиппокампа составляет менее 6,10 см³,

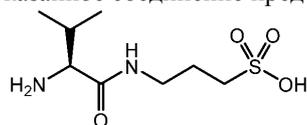
толщина коры головного мозга, по меньшей мере, на 2% меньше, чем исходная толщина коры головного мозга, и при этом данные об исходной толщине коры головного мозга получены в течение 12 месяцев до отбора,

толщина коры головного мозга, по меньшей мере, на 4% меньше, чем исходная толщина коры головного мозга, и при этом данные об исходной толщине коры головного мозга получены в течение 36

месяцев до отбора, или

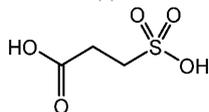
толщина коры головного мозга составляет менее 2,50 мм.

2. Применение по п.1, в котором указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Применение по п.1, в котором указанное соединение представляет собой

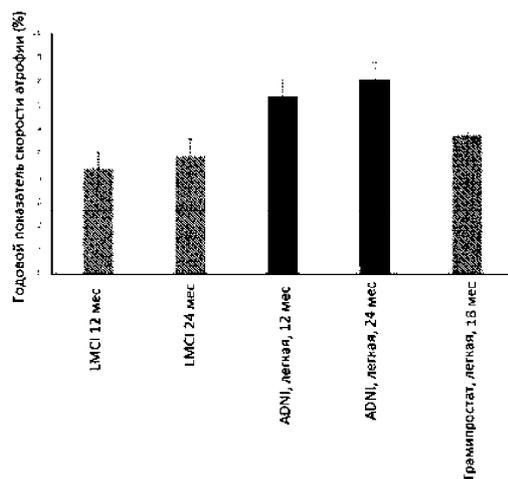


или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Применение по любому из пп.1-3, в котором у субъекта определяется бессимптомное течение болезни Альцгеймера, если субъект имеет 28 баллов или выше по шкале MMSE.

5. Применение по любому из пп.1-4, в котором объем гиппокампа и толщину коры головного мозга или оба параметра измеряют с помощью МРТ.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором амилоидные отложения обнаруживают с помощью ПЭТ-визуализации или биомаркеров спинномозговой жидкости.



Сокращения: vMRI, объемная магнитно-резонансная томография; LMCI, позднее легкое когнитивное нарушение; планки погрешностей представляют собой стандартные ошибки среднего. Количество субъектов: LMCI, 29, легкая AD 21, трамипростат, легкая AD 15. *р-значения для Трамипростата по сравнению с ADNI не были достоверно значимыми (все р-значения >0.05).

n



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2