

Alzheimerova bolest: patofiziologija i liječenje

Petrinčić, Dea

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:546139>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Preddiplomski sveučilišni studij

„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Dea Petrinčić

Alzheimerova bolest: patofiziologija i liječenje

Završni rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU
Preddiplomski sveučilišni studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Dea Petrinčić

Alzheimerova bolest: patofiziologija i liječenje

Završni rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Željko M. Svedružić

UNIVERSITY OF RIJEKA
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY
Undergraduate program
„Biotechnology and Drug Research“

Dea Petrinčić

Alzheimer's disease: Pathophysiology and treatment

Bachelor thesis

Rijeka, 2022.

Mentor: doc. Dr. sc. Željko M. Svedružić

Završni rad obranjen je dana: 18.07.2022.

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Rozi Andrečić-Waldowski
2. doc. dr. sc. Željka Minić
3. doc. Dr. sc. Željko M. Svedružić

Rad ima 39 stranica, 12 slika, 2 tablice i 45 literaturnih navoda

SAŽETAK

Alzheimerova bolest je multifaktorijalna neurodegenerativna bolest koja uzrokuje 60-80% svih demencija. Glavna karakteristika je nakupljanje beta-amiloidnih plakova i neurofibrilarnih vretena u kori mozga, koje dovodi do progresivnog opadanja kognitivnih funkcija. Alzheimerova se bolest javlja u 2 oblika, sporadičnom i nasljednom, koji se razlikuju prema uzroku te prosječnoj dobi početka bolesti. Zbog kompleksnosti, molekularni se mehanizam nastanka objašnjava mnogobrojnim hipotezama od kojih su najučestalije: hipoteza amiloidne kaskade, Tau hipoteza, kolinergička hipoteza, hipoteza oksidativnog stresa, hipoteza upale te hipoteza dishomeostaze metala. Upravo su na kolinergičkoj hipotezi temeljeni lijekovi koji rade na principu inhibicije kolinesteraze, a trenutno su odobrena 3 takva lijeka: Donepezil, Galantamin i Rivastigmin. Navedeni lijekovi spadaju u lijekove koji tretiraju simptome zajedno s Memantinom koji funkcionira kao antagonist NMDA receptora. Druga skupina odobrenih lijekova jesu lijekovi koji odgađaju kliničko opadanje, a trenutno je odobren samo imunoterapeutik Aducanumab, koji djeluje uklanjanjem A β plakova. Potaknuti navedenim istraživanjima, znanstvenici se sve više okreću drugim hipotezama molekularnog mehanizma nastanka, uzimajući ih kao osnovnu metu terapije pa se osim beta-amiloida istražuju i tau protein te upala i oksidativni stres. Ovaj završni rad detaljno pojašnjava povezanost navedenih hipoteza s patofiziologijom Alzheimerove bolesti te izlaže postojeće terapijske opcije u svrhu boljeg razumijevanja njihovih mehanizama djelovanja, čime se postavljaju osnove na kojima se temelje daljnja istraživanja ove bolesti.

Ključne riječi

Alzheimerova bolest, neurodegeneracija, beta-amiloidni protein, tau protein, neurofibrilarna vretena, inhibitori kolinesteraze, agonist NMDA receptora, imunoglobulin

SUMMARY

Alzheimer's disease is a multifactorial neurodegenerative disorder which causes 60-80% of all dementia. Main characteristic is progressive cognitive decline caused by accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles in cerebral cortex. There are 2 types of Alzheimer's disease, familial and sporadic with differences in cause and age of onset. Due to disease complexity, Molecular pathogenesis of Alzheimer's Disease is described by several hypothesis, with main ones being: β -amyloid hypothesis, Tau hypothesis, cholinergic hypothesis, hypothesis of oxidative stress, inflammation hypothesis and metal dishomeostasis hypothesis. One of these hypothesis, cholinergic hypothesis has set the base for drugs that work as cholinesterase inhibitors. There are currently 3 approved cholinesterase inhibitors used in treatment of Alzheimer's disease: Donepezil, Galantamine and Rivastigmine. Those medications together with NMDA receptor agonist Memantine are classified as drugs that treat symptoms of Alzheimer's disease. Other type of treatment used are drugs that delay clinical decline, with currently only immunotherapeutic Aducanumab being approved for use. Success of this drug that binds and removes $A\beta$ plaques encouraged scientist to study other hypothesis and use their findings as a targets in future therapies. New research, therefore use not only β -amyloid as their main target but also tau protein, inflammation and oxidative stress. This thesis gives detailed description of the connection between hypothesis and pathofiziology of AD and presents existing therapeutic options with purpose of better understanding their mechanism of action, all in order to set the foundation on which future research will be based.

Key words

Alzheimer's disease, neurodegenration, β -amyloid peptide, tau protein, neurofibrillary tangles, cholinesterase inhibitors, NMDA receptor agonist, immunoglobulin

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. POVIJESNI PREGLED	4
4. ALZHEIMEROVA BOLEST	5
4.1. Stadiji bolesti i klinička slika.....	5
4.2. Dijagnoza	8
4.3. Prevencija.....	9
5. PATOFIZIOLOGIJA ALZHEIMEROVE BOLESTI	10
5.1. Hipoteza amiloidne kaskade	12
5.2. Tau hipoteza	14
5.3. Kolinergička hipoteza	15
5.4. Ostale hipoteze (metali, upala, oksidativni stres)	17
5.5. Genetička osnova bolesti	17
6. LIJEČENJE	19
6.1. Lijekovi koji tretiraju simptome: Inhibitori kolinesteraze	20
6.1.1. Donepezil (Aricept®)	20
6.1.2. Galantamin (Razadyne®).....	21
6.1.3. Rivastigmin (Exelon®).....	23
6.2. Lijekovi koji tretiraju simptome: Memantin (Namenda®).....	24
6.3. Lijekovi koji odgađaju kliničko opadanje: Aducanumab.....	27
6.4. Lijekovi za Alzheimerovu bolest u budućnosti	29
7. ZAKLJUČAK	30
8. LITERATURA.....	31
9. ŽIVOTOPIS.....	37

1.UVOD

Alzheimerova bolest multifaktorijalna je neurodegenerativna bolest koja nastaje kao rezultat spoja genetske predisponiranosti i okolišnih čimbenika.¹ Najznačajnijim faktorom rizika smatra se starost pa se bolest većinom javlja u pojedinaца starijih od 65 godina.² Kod izrazito malog postotka oboljelih (<3%) Alzheimerova bolest javlja se obiteljski tj. nasljeđuje se te se taj oblik bolesti najčešće javlja u osoba mlađih od 65 godina, zbog čega je poznat i kao raniji oblik.³ Alzheimerovu bolest karakterizira progresivno propadanje kognitivnih funkcija povezanih s nakupljanjem izvanstaničnih beta-amiloidnih plakova tzv. senilnih plakova te intraneuronskih neurofibrilarnih vretena u kori mozga i subkortikalnoj sivoj tvari.^{3,4} Simptomi bolesti počinju postupno, a glavnim i najizraženijim simptomom smatra se gubitak pamćenja uz kojeg slijede i simptomi poput poremećaja mišljenja te promjena u ponašanju.⁵

Alzheimerova bolest glavni je uzrok demencije te prema podacima objavljenim u godišnjem izvješću Udruge za Alzheimerovu bolest za 2022. godinu uzrokuje 60-80% svih demencija.⁶ Alzheimerova bolest najčešća je neurodegenerativna bolest u svijetu te se procjenjuje da zahvaća oko 50 miliona ljudi diljem svijeta.⁴ U Hrvatskoj je prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2017. godine više od 80 000 oboljelih od nekog oblika demencije od čega se približno polovina pripisuje Alzheimerovoj bolesti.⁵ Produljenjem iščekivanog životnog vijeka i sve značajnijim demografskim starenjem stanovništva očekuje se kontinuirani porast globalne prevalencije Alzheimerove bolesti pa bi broj oboljelih diljem svijeta do 2050. godine, prema nekim istraživanjima, mogao dostići 115 milijuna.^{1,5} Alzheimerova bolest je ireverzibilna neurodegenerativna bolest i smatra se glavnim uzrokom invalidnosti i nesamostalnosti ljudi starije životne dobi, a zdravstvene tegobe koje uzrokuje dovode do povećanja rizika smrtnosti skoro dva puta u odnosu na ljude koji ne boluju od Alzheimerera.⁷ Bolest se nalazi na 7 mjestu svih uzroka smrti na ljestvici

Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), zbog čega ju je ta organizacija 2012. godine proglasila svjetskim javnozdravstvenim prioritetom.^{5,6}

Društveni razvoj, bolji uvjeti života i medicinski napredak doveli su do značajnog produljenja života u razvijenim zemljama, a sukladno s tim i povećanje broja bolesti karakterističnih za ljude starije životne dobi uključujući različite oblike demencija, a posebice Alzheimerovu bolest kao njihovog najčešćeg uzročnika. Značajno povećanje broja oboljelih dovodi do sve većih ulaganja kako u socioekonomska tako i u znanstvena istraživanja povezana uz ovu bolest, a posebice njeno liječenje i prevenciju koji bi u budućnosti mogli pomoći smanjenju broja oboljelih.⁸ Trenutno je od strane Američke agencije za hranu i lijekove odobreno 5 lijekova koji se dijele u dvije kategorije (lijekovi koji odgađaju kliničko opadanje i lijekovi koji tretiraju simptome), međutim još uvijek ne postoji lijek koji može u potpunosti izliječiti Alzheimerovu bolest.⁹

Alzheimerova bolest, iako već vrlo visoko na ljestvici svih uzroka smrti, nije još dovoljno istražena te ju još ni znanstvenici ne razumiju u potpunosti. Poznavanje patofiziologije bolesti uvelike olakšava razvoj novih terapijskih opcija pa je cilj ovog rada pobliže pojasniti patofiziologiju Alzheimerove bolesti te ju povezati s postojećim metodama liječenja, ali i onima koji se još uvijek istražuju.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog završnog rada je dati pregled poznatih znanstvenih činjenica o Alzheimerovoj bolesti, pobliže pojasniti njenu patofiziologiju te ju povezati s postojećim terapijskim metodama kao i onima koje se još istražuju.

3. POVIJESNI PREGLED

Demencija se u povijesti čovječanstva pojavljuje puno prije nego što je sam pojam dobio ime. Već su ljudi drevnog Egipta prepoznali da pamćenje slabi starenjem, a Starogrčki su matematičari i filozofi poput Pitagore i Platona govorili kako starenje neizbježno dovodi do propadanja mentalnih sposobnosti te da se ljudi kako stare vraćaju u mentalno stanje novorođenčadi.¹⁰ U drugom stoljeću prije Krista Turski doktor Aretheus opisuje demenciju kao ireverzibilan kronični poremećaj i stavlja ju u skupinu s delirijem. Riječ „demencija“ prvi put se, u povijesnim zapisima, pojavljuje približno oko 600-te godine nove ere kada ju Sveti Izidor Seviljski prvi put koristi u svojoj knjizi Etimologije. Riječ porijeklo vuče iz latinskog jezika (de-gubitak, nedostatak; ment-um; ia-stanje), a u direktnom prijevodu znači stanje izvan pameti. Iako pojam postoji od rane povijesti čovječanstva tek je u modernom dobu demencija priznata kao službena medicinska dijagnoza, kada ju 1797. godine opisuju doktor Phillipe Pinel i njegov učenik Jean Etienne Dominique.¹¹

Alzheimerova bolest, iako najučestaliji uzročnik demencije, nije otkrivena do dugo nakon što je u medicinskom svijetu pojam demencije postao priznat. Naime, 1906. godine njemački patolog i neurolog Alois Alzheimer opisuje slučaj progresivnog intelektualnog propadanja kod pedesetogodišnje pacijentice Auguste Deter te ga povezuje sa specifičnim histološkim promjenama na mozgu.⁵ Međutim, Alzheimerova prva prezentacija koja je povezivala specifične promjene, koje danas znamo kao beta-amiloidne plakove i neurofibrilarna vretena, s kliničkim sindromom, nije bila dobro prihvaćena od strane tadašnje znanstvene zajednice. Alzheimer je 1909. godine opisao još sličnih slučajeva, a njegov tadašnji mentor poznati psihijatar Emil Kraepelin uključuje slučaj Auguste Deter u svoj nadaleko cijenjen udžbenik psihijatrije. Upravo je Emil Kraepelin 1910. godine bolesti dao ime po svom učeniku te je ona od tad poznata kao Alzheimerova bolest. Alzheimerova bolest se sve do kraja 60.-ih godina 20. stoljeća smatrala rijetkim oblikom presenilne demencije. Međutim, 1970.

godine psihijatar Martin Roth postavlja pitanje važnosti kriterija godina za razlikovanje senilne demencije i Alzheimerove bolesti, a 1976. godine neurolog Robert Katzman dokazuje da od Alzheimera obolijevaju i ljudi starije životne dobi, čime potiče ukidanje tog kriterija za razlikovanje senilne demencije od Alzheimerove bolesti.¹⁰ Nakon ovog otkrića utvrđuje se stajalište o nepostojanju strukturnih, biokemijskih i kliničkih razlika između senilne demencije i Alzheimerove bolesti zbog čega ova bolest značajno dobiva na važnosti kako u medicinskim tako i u društvenim granama znanosti.⁵

4. ALZHEIMEROVA BOLEST

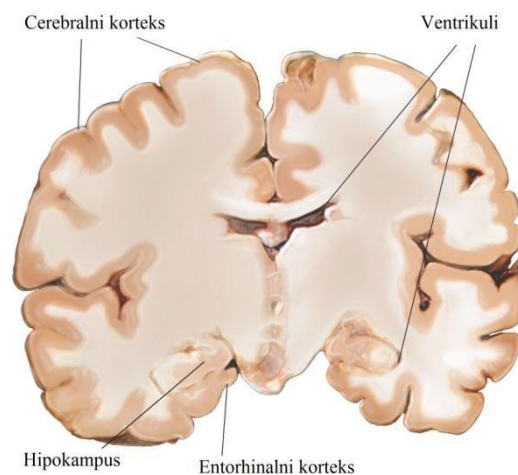
Alzheimerova bolest neurodegenerativna je bolest koja uzrokuje propadanje stanica mozga i smatra se glavnim uzročnikom demencije. Karakteristično za Alzheimerovu bolest je nakupljanje izvanstaničnih beta-amiloidnih plakova, prekomjerno formiranje neurofibrilarnih vretena, proliferacija glija stanica, kortikalna atrofija i gubitak neurona.¹² Alzheimerova bolest multifaktorijalna je bolest, a u faktore rizika ubrajaju se starost, okolišni čimbenici, genetički faktori, ozlijede glave, vaskularne bolesti i infekcije.¹³ Javlja se u dva oblika sporadičnom i nasljednom od kojih je ovaj drugi puno rjeđi i javlja se kao posljedica mutacija na kromosomima 1, 14 i 21. Kod nasljednog oblika bolesti prvi simptomi javljaju se prije, dok se kod sporadičnog, javljaju poslije 65 godine života.¹²

4.1. Stadiji bolesti i klinička slika

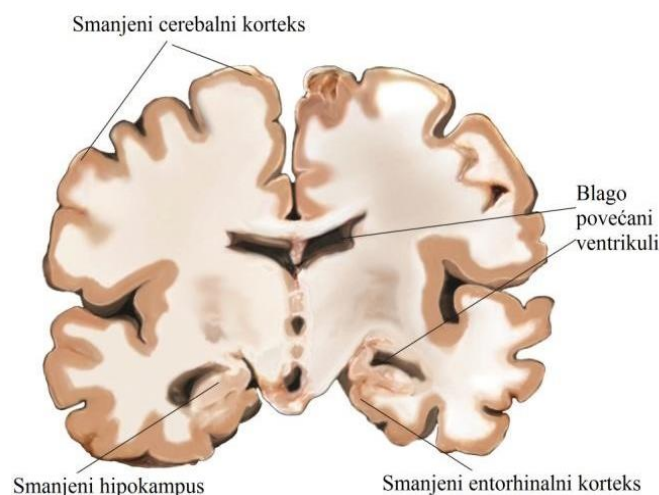
U postojećoj literaturi navodi se postojanje 3, 5 ili 7 stadija bolesti, a svaki ima svoju karakterističnu kliničku sliku i stupanj neurodegeneracije (slika 1a,b,c). Najjednostavnija podjela bolesti je podjela na 3 stadija blage, umjerene i teške Alzheimerove bolesti, ali se zbog veće točnosti sve češće koristi podjela koju je razvio doktor Barry Reisberg koja progresiju ove bolesti dijeli u 7 stadija.¹⁴

Prva tri stadija bolesti poznatija su kao pretklinička Alzheimerova bolest jer se kod pojedinaca još ne javlja demencija, a simptomi se povezuju s uobičajenim starenjem. U prvom stadiju bolesti, koji se naziva još i stadijem bez kognitivnog opadanja, bolesnici ne pokazuju nikakve simptome demencije, a bolest se ne može detektirati. Drugi stadij karakterizira izrazito blago kognitivno opadanje, a oboljeli u tom stadiju najčešće imaju simptome koji se lako zamijene s onima koji se normalno pojavljuju sa starenjem, poput tipične staračke zaboravljivosti. Treći stadij naziva se još i stadijem blagog kognitivnog opadanja, a kod oboljelih se javljaju problemi poput pojačane zaboravljivosti te nedostatka fokusa i koncentracije. U ovom stadiju bolesnici mogu imati problema s učinkovitosti na poslu, ali i s obavljanjem uobičajenih zadataka svakodnevnog života. Također, oboljeli mogu imati problema s govorom i pronalaženjem pravih riječi te s dezorijentiranosti i snalaženjem u prostoru. Ovo je prvi stadij u kojem se simptomi javljaju očitije i traje prosječno 7 godina prije nego što se pojavljuje demencija tj. prije nego što bolest prelazi u 4 stadij. Četvrti stadij dovodi do umjerenog kognitivnog opadanja, a karakteristična je rana faza demencije. Bolesnici u ovom stadiju imaju problema s pojačanom zaboravljivošću pa često zaboravljaju nedavne događaje. Nadalje, javljaju se poteškoće s koncentracijom, rješavanjem problema te organizacijom i izražavanjem misli, a ovi se pacijenti često, zbog problema sa socijalizacijom, udaljavaju od prijatelja i obitelji. Prosječno ovaj stadij traje 2 godine i kognitivno opadanje koje se pojavljuje lako se može identificirati liječničkim pregledom i razgovorom s pacijentom. Stadije 5 i 6 karakterizira demencija srednjeg stupnja, a stupanj kognitivnog opadanja prelazi iz srednje teškog u stadiju 5 u teški stupanj u stadiju 6. Nedostatci u pamćenju su sve značajniji pa oboljeli zaboravljaju informacije važne za svakodnevno funkcioniranje poput vlastite adrese ili broja telefona. Također, pacijenti ne pamte nedavne događaje, a progresijom bolesti u ovim stadijima oboljeli zaboravljaju imena bliskih ljudi kao i događaje iz vlastite prošlosti. Ovisnost pojedinaca o drugima u ovim stadijima je značajna te im je pomoć potrebna i kod najosnovnijih svakodnevnih zadataka poput kuhanja, kupanja i

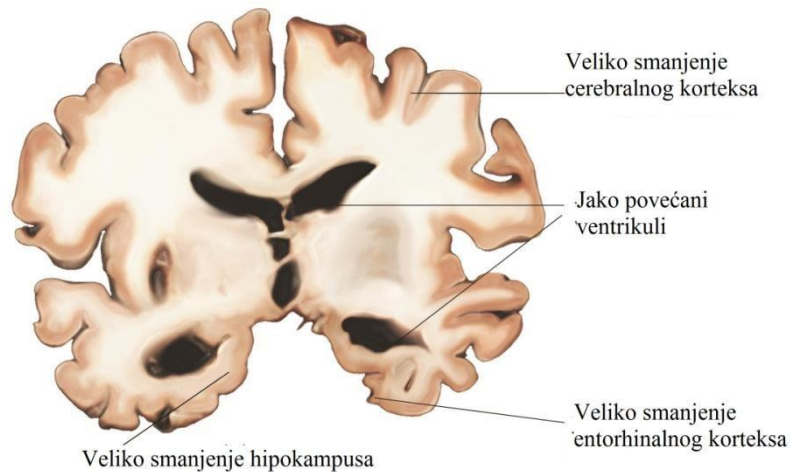
oblačenja. Oboljeli u 6 stadiju gube i najjednostavnije kognitivne sposobnosti poput brojanja unatrag od 10, govor je najčešće izrazito otežan, a javljaju se i novi simptomi poput inkontinencije crijeva i mokraćnog mjehura te psiholoških tegoba poput anksioznosti i nadražljivosti. Sedmi stadij završni je stadij bolesti i karakterizira ga vrlo teško kognitivno propadanje. Većina oboljelih u ovom stadiju gubi sposobnost govora i komunikacije, potrebna im je pomoć kod skoro svih osnovnih dnevnih aktivnosti, a zbog gubitka psihomotornih sposobnosti često ne mogu hodati. Alzheimerova bolest progresivno se pogoršava kroz period od prosječno 4-20 godina, a većina oboljelih žive između 4 i 8 godina od prvotne dijagnoze.^{14,15,16}



Slika 1a Presjek mozga kod pretkliničke Alzheimerove bolesti



Slika 1b Presjek mozga rane do srednje faze Alzheimerove bolesti



Slika 1c Presjek mozga u kasnoj fazi Alzheimerove bolesti

(slike 1a,b,c preuzete iz 42)

4.2. Dijagnoza

Dijagnoza Alzheimerove bolesti komplicirana je zbog postupnog razvoja simptoma i njenog relativno blagog početka, što dovodi do toga da se prvi simptomi najčešće ne povežu s bolesti, već se pripisuju uobičajenim posljedicama starenja. Prva tri stadija bolesti, poznatija kao pretklinička Alzheimerova bolest, iako traju godinama, najčešće nemaju značajnijih simptoma pa se u ovim stadijima bolest izrazito rijetko dijagnosticira. Prelaskom iz trećeg u četvrti stadij javlja se početna demencija, a osobe bliske oboljelom, zbog sve veće nesamostalnosti i zaboravljivosti, lako primjećuju simptome i promijene. Bolest se u ovom stadiju lako može dijagnosticirati sveobuhvatnim liječničkim pregledom pri čemu je izrazito važno da se otklone ostali potencijalni uzroci poput prethodnih moždanih udara, Parkinsonove bolesti, depresije, apneje u snu i drugih.¹⁷

Dijagnostički kriteriji za Alzheimerovu bolest baziraju se na kriterijima koje su zadali National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) i Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) prema kojima se dijagnoza kategorizira kao definitivna, vjerojatna i moguća. Dijagnoza definitivne Alzheimerove bolesti donosi se posmrtno kod pacijenata s ispunjenim svim kriterijima za

dijagnozu vjerojatne Alzheimerove bolesti, kojima patohistološki nalaz, na uzorku koji se dobiva pri obdukciji ili biopsijom mozga, pokazuje tipične promjene. U otprilike 85% slučajeva pacijenata s dijagnozom vjerojatne Alzheimerove bolesti posmrtno se dokazuje i definitivna Alzheimerova bolest.¹⁸ Kriteriji vjerojatne Alzheimerove bolesti uključuju: kliničkim pregledom dokazanu demenciju, progresivno pogoršanje pamćenja kao i kognitivnih funkcija uz deficit u dva ili više kognitivna područja, utvrđeno nepostojanje poremećaja svijesti, odsustvo drugih sistemskih ili neuroloških bolesti koje dovode do sličnih simptoma te početak pojave simptoma između 40 i 90 godine života (najčešće nakon 65 godine). Moguća Alzheimerova bolest najčešće se dijagnosticira kod pacijenata koji prikazuju atipična klinička obilježja za Alzheimerovu bolest kod kojih ne postoji očigledna alternativna dijagnoza.¹⁹

Prvi korak kod dijagnoze Alzheimerove bolesti je uzimanje opsežne i detaljne medicinske povijesti pacijenta nakon čega slijedi evaluacija mentalnog statusa i test kognitivnih funkcija. Najčešće korišteni testovi za određivanje ovih parametara uključuju Mini Mental Status Examination (MMSE) i složenije neuropsihijatrijske testove. Treći korak dijagnostičke obrade je fizički pregled pacijenta usmjeren na vaskularne i neurološke znakove. Za ovaj dio postupka najčešće se koriste laboratorijske pretrage, PET scan, CT i MRI kojima je zadatak isključiti sve ostale moguće uzroke te pomoći pri određivanju vrste neurodegenerativne bolesti i njene uznapređovalosti.^{17, 18, 19}

4.3. Prevencija

Prema postojećim istraživanjima 9 je dokazanih faktora rizika koji se mogu modificirati kako bi se spriječila Alzheimerova bolest: manjak edukacije, hipertenzija, oštećenja sluha, pušenje, pretilost, depresija, fizička neaktivnost, dijabetes i manjak socijalne interakcije. Dodatna istraživanja pokazala su kako povećana konzumacija alkohola, traumatične ozlijede mozga te zagađenje zraka također doprinose razvoju Alzheimerove bolesti, a njihova bi modifikacija potencijalno mogla utjecati na prevenciju bolesti.

Postojeće politike prevencije predlažu postavljanje prioriteta na dobru edukaciju djece, poboljšanje zdravstvenog sustava te njegovo usmjeravanje na provođenje inicijativa važnih za prevenciju bolesti, povećanje dostupnosti zdrave hrane u svrhu poboljšanja sveukupne prehrane stanovništva te uvođenje promjena u stilu života kako bi se smanjila fizička neaktivnost, spriječilo sve veće zagađivanje okoliša te poboljšala socijalna interakcija.²⁰ Veliku važnost kod prevencije, ali posebno kod ublažavanja i odgode simptoma te liječenja, ima otkrivanje novih i poboljšanje postojećih metoda rane dijagnostike prije pojave prvih značajnih simptoma i početka neurodegenerativnih procesa.¹⁸

5.PATOFIZIOLOGIJA ALZHEIMEROVE BOLESTI

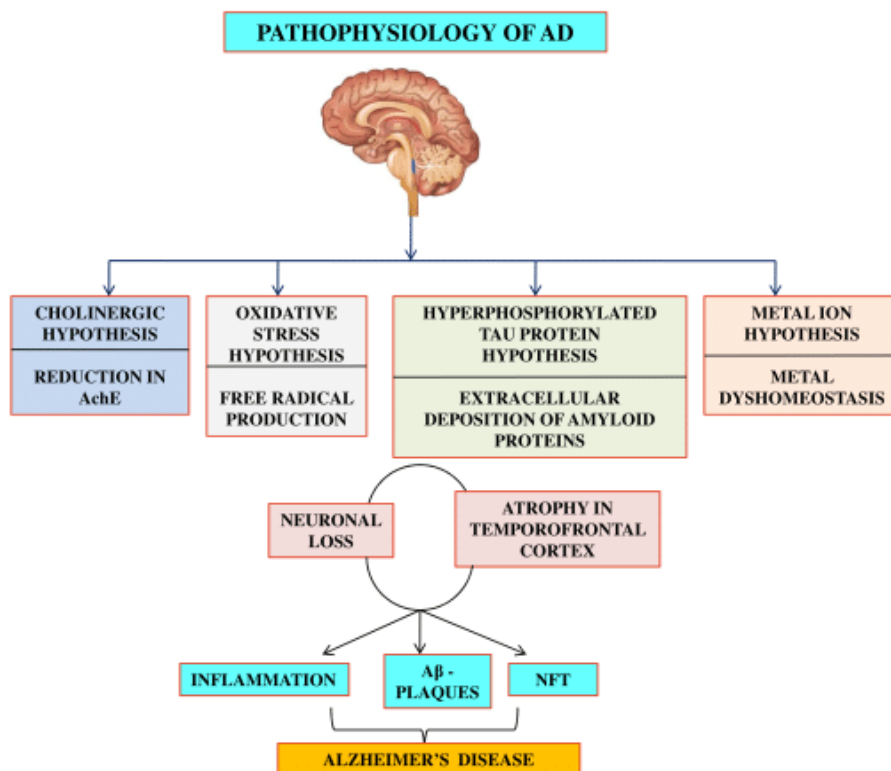
Neuropatološke promjene koje se pojavljuju kod oboljelih od Alzheimerove bolesti mogu se podijeliti na 2 tipa: pozitivne lezije i negativne lezije. Pozitivne lezije nastaju nakupljanjem neurofibrilarnih vretena, amiloidnih plakova (senilni plakovi), distrofičnih neurita, neuropilnih vrpca i drugih depozita u mozgu oboljelih. Negativne lezije uzrokovane su značajnom atrofijom koja nastaje kao posljedica neuralnog, neuropilnog i sinaptičkog gubitka. Navedene patološke promjene vidljive su u području hipokampusa, amigdale, entorinalnog korteksa i asocijalnim kortikalnim područjima frontalnog, temporalnog i parijentalnog korteksa.¹³

Karakteristične neuropatološke lezije tzv. senilni plakovi izvanstanične su nakupine beta-amiloidnih proteina s različitim morfološkim oblicima poput neuritičnih, difuznih, gusto jezgrenih, klasičnih i kompaktnih plakova. Nekoliko vrsta monomera beta amiloidnih proteina akumuliraju se i stvaraju amiloidne plakove i topljive oligomere koji se mogu proširiti diljem mozga. Beta-amiloidni proteini imaju važnu ulogu u neurotoksičnosti, a nakupljanje gušćih plakova u hipokampusu, amigdali i cerebralnom korteksu dovodi do stimulacije astrocita i mikroglije, oštećenja aksona i dendrita te gubitka sinapsi uz popratna kognitivna oštećenja.

Uz akumuliranje senilnih plakova, Alzheimerovoj bolesti karakteristične pozitivne lezije, nastaju i nakupljanjem neurofibrilarnih vretena. Neurofibrilarna vretena abnormalni su filamentni hiperfosforilirani tau proteina, koji se u nekim slučajevima mogu namotati sami oko sebe i tvoriti uparene spiralne filamente koji se onda nakupljaju u neuronima. Tau protein u zdravim neuronima ima funkciju stabilizacije mikrotubula, struktura koje su zaslužne za unutarnju podršku neurona te transport nutrijenata i molekula od tijela do aksona i dendrita. Međutim, kada zbog kemijskih promjena dođe do odvajanja tau proteina od mikrotubula te nastanka i nakupljanja neurofibrilarnih vretena blokira se transportni sustav neurona, što u konačnici dovodi do oštećenja sinaptičke komunikacije.

Oštećenje sinapsi neurokorteksa i limbičkog sustava uzrokuje probleme pamćenja te se često može primijetiti i u ranim stadijima Alzheimerove bolesti. Mehanizmi gubitka sinapsi uključuju nedostatke u aksonalnom transportu, oštećenja mitohondrija, oksidativni stres te procese koji dovode do akumulacije beta-amiloidnih i tau proteina na sinaptičkim mjestima. Navedeni procesi u konačnici dovode do gubitka dendritičnih kralježnica i presinaptičkih terminala te distrofije aksona. Napredovanjem Alzheimerove bolesti dolazi do sve značajnijeg gubitka sinapsi i odumiranja neurona, što dovodi do pogoršanja u komunikaciji unutar mreža neurona. Zbog značajne atrofije mozga u završnim stadijima bolesti volumen mozga se smanjuje posebice u entorinalnom korteksu i hipokampusu.^{13,21}

Alzheimerova bolest multifaktorijalna je bolest, a njena kompleksnost i nedostatak kvalitetnih životinjskih modela i istraživačkih metoda otežava detaljno proučavanje i utvrđivanje patofiziologije ove bolesti. Molekularni mehanizam Alzheimerove bolesti objašnjava se pomoću različitih hipoteza (slika 2). Najčešće hipoteze uključuju one o abnormalnom nakupljanju depozita beta amiloidnih proteina u izvanstaničnom prostoru neurona, formaciji izvrnutih vlakna tau proteina unutar neurona, kolinergičkom oštećenju neurona, upali te oksidativnom stresu.²²



Slika 2. Hipoteze patofiziologije Alzheimerove bolesti (preuzeto iz 18)

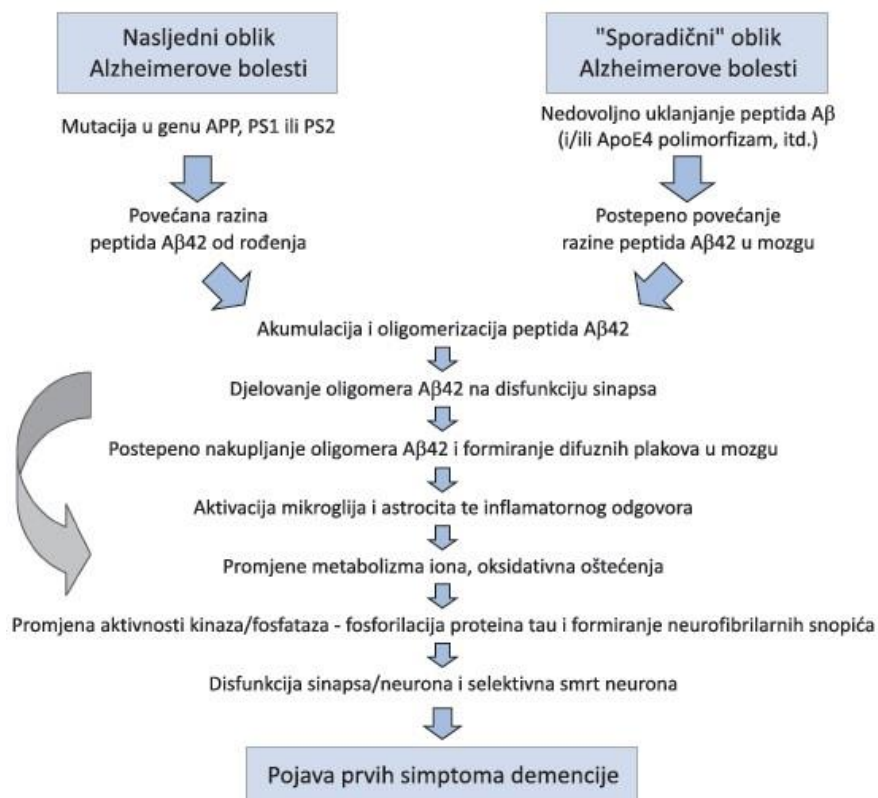
5.1. Hipoteza amiloidne kaskade

Formacija senilnih plakova jedna je od patoloških karakteristika Alzheimerove bolesti, a uzrokuju ju nakupljanje beta amiloida ($A\beta$). Beta amiloid topljivi je protein, koji se sastoji od oko 40 aminokiselina, a nastaje uzastopnim cijepanjem beta amiloidnih prekursora (APP) pomoću α -sekretaze, β -sekretaze i γ -sekretaze. APP je transmembranski protein, kodiran APP genom na kromosomu 21, koji je koncentriran u sinapsama neurona gdje je uključen u stvaranje sinapsi i sinaptičku plastičnost. Cijepanjem pomoću β - i γ -sekretaze, u tzv. amiloidogenom putu cijepanja proteina, nastaje peptid $A\beta$, dok cijepanjem pomoću α - i γ -sekretaze, u neamiloidogenom putu, nastaje kraći protein p3 koji nema tendenciju nakupljanja i stvaranja plakova.

Hipoteza amiloidne kaskade upućuje kako je glavni začetnik nastanka Alzheimerove bolesti, starošću ili patološkim stanjima uzrokovana,

smanjena razgradnja A β nastalog u amiloidogenom putu (slika 3). Neravnoteža između proizvodnje i razgradnje odnosno uklanjanja beta amiloida iz moždanih stanica dovodi do akumuliranja A β , što potiče proizvodnju A β amiloidnih fibrila rezultirajući povećanjem neurotoksičnosti. Također, dolazi i do induciranja tau patologije što u konačnici dovodi do smrti neurona i neurodegeneracije.

Podrška ovoj hipotezi je i činjenica da se mutacije koje uzrokuju nasljednu Alzheimerovu bolest nalaze na APP genu te PSEN1 i PSEN2 genu koji kodiraju preseniline, enzime ključne za nastanak APP-a. Novija istraživanja, međutim, sve više se usmjeravaju prema teoriji da A β služi kao nužni okidač u ranim stadijima, ali samostalno je nedovoljan uzročnik u kasnim stadijima Alzheimerove bolesti.^{12,13,18,22}



Slika 3. Shematski prikaz događaja amiloidne hipoteze (Preuzeto iz 12)

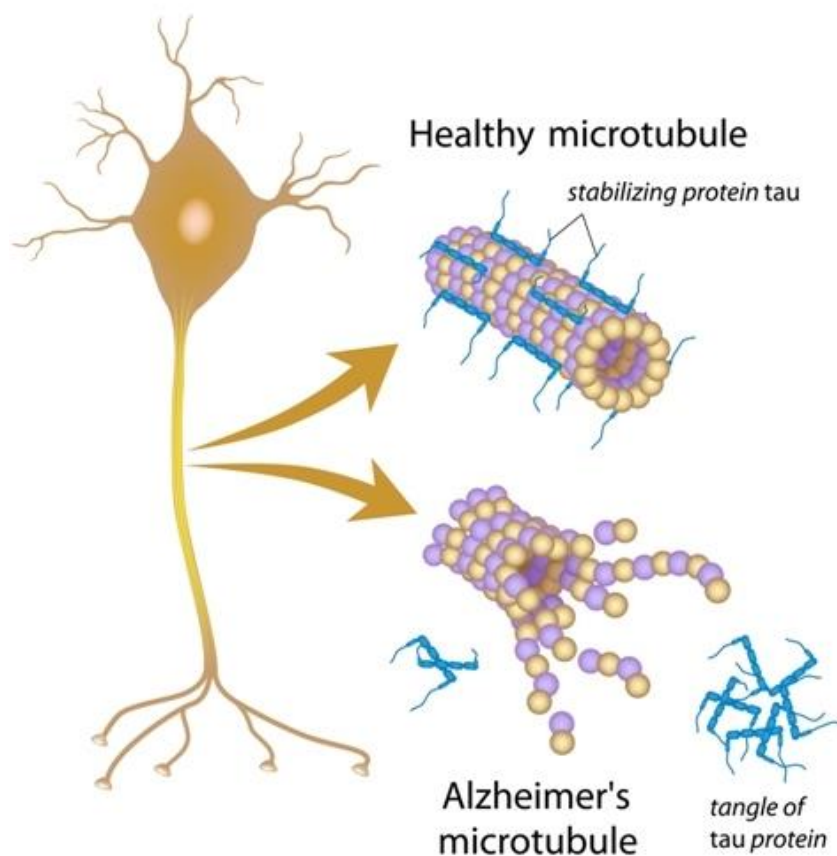
5.2. Tau hipoteza

Neurofibrilarna vretena važna su karakteristika Alzheimerove bolesti, a sastavljeni su od tau proteina. Tau je protein, kodiran genom MAPT na 17 kromosomu, koji modulira i održava stabilnost mikrotubula u aksonima. U mozgu odraslog čovjeka izraženo je 6 tau proteinskih izoforma koji nastaju kao rezultat alternativnog splicinga, a razlikuju se prema tome imaju li ili nemaju egzone 2, 3 i 10. Najduži tau izoform, u središnjem živčanom sustavu čovjeka, ima 4 ponavljanja (R1, R2, R3 i R4) i dva umetka, dok najkraći ima 3 ponavljanja (R1, R3 i R4) i nema umetaka. Umetanje egzona 10 omogućava tau izoformu s 4 ponavljanja (4R) dok izoforma s 3 ponavljanja (3R) ne sadržava egzon 10. Obje tau izoforme (3R i 4R) izražene su u mozgu, a nalaze se uglavnom u aksonima odraslih neurona pri normalnim fiziološkim uvjetima. Tau protein prolazi kroz mnogobrojne modifikacije koje uključuju fosforilaciju, metilaciju, acetilaciju, ubikvitilaciju i modifikaciju O-GlcNAc povezanu sa serinom. Preko svojih izomera i uz pomoć fosforilacije tau protein stupa u interakciju s tubulinom i stabilizira sklapanje mikrotubula.

Tau hipoteza objašnjava kako prekomjerna i abnormalna fosforilacija tau dovodi do rastavljanja mikrotubula i transformacije normalno zrelog tau u PHF-tau (uparene spiralni filamenti) i NFT (neurofibrilarna vretena). Prekomjerna fosforilacija posljedica je mutacija koje mijenjaju funkciju i ekspresiju izoforma, a u patološkim uvjetima uzrokuje smanjenje afiniteta tau proteina za mikrotubule i povećava sklonost nakupljanju, što utječe na neuroplastičnost (slika 4). Kod oboljelih od Alzheimerove bolesti postoji hiperfosforilacija u svih 6 izoforma koji se javljaju u obliku uparenih spiralnih filamenata. Takva struktura je netopljiva i ometa aksonalni transport što može dovesti do odumiranja neurona.

Podrška ovoj hipotezi je činjenica da se tau patologija također javlja i kod drugih neurodegenerativnih dementnih poremećaja, povezanih s kromosomom 17, poput frontotemporalne demencije i Parkinsonove bolesti. Ovo otkriće dokazuje da abnormalnosti vezane uz protein tau uzrokuju

njegovo nakupljanje i neurodegeneraciju. Nadalje, istraživanja su dokazala kako je kognitivno opadanje više posredovano početnom tauopatijom u medijalnom temporalnom režnju nego povećanom ukupnom razinom $A\beta$, što dokazuje da se tau lezije javljaju ranije i imaju važniju ulogu u razvoju Alzheimerove bolesti od nakupljanja $A\beta$. Međutim, jedna od činjenica koja se suprotstavlja navedenoj hipotezi je neuspješnost lijekova baziranih na anti-tau mehanizmu.^{23,24,25}



Slika 4. Propadanje mikrotubula uzrokovano nastankom NFT (preuzeto iz 43)

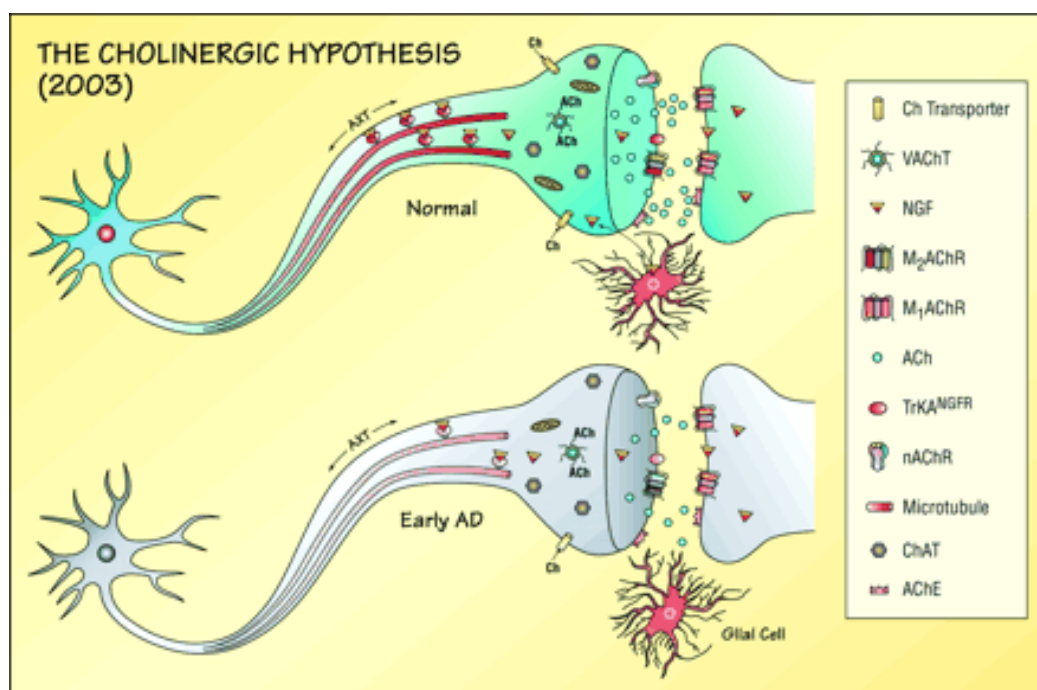
5.3. Kolinergička hipoteza

Acetilholin (ACh) je važan neurotransmiter, kojeg kolinergički neuroni koriste za komunikaciju u korteksu, bazalnim ganglijima i bazalnom prednjem mozgu. Uključen je u kritične fiziološke i psihološke procese poput

pažnje, učenja, pamćenja, odgovora na stres, pospanosti i spavanja te procesuiranja senzornih informacija. Acetilholin se sintetizira u citoplazmi kolinergičkih neurona iz kolina i acil koenzima A pomoću enzima kolin acetiltransferaze nakon čega se do sinaptičkih vezikula prenosi pomoću vezikularnog transportera acetilkolina.

Promjene u sintezi acetilkolina povezuju se sa selektivnom degeneracijom kolinergičkih neurona u Meynertovu području, što dovodi do smanjene kolinergičke neurotransmisije u moždanoj kori te deterioracije kognitivnih sposobnosti. Kolinergička hipoteza upućuje da su, kognitivno opadanje i progresivni gubitak pamćenja u oboljelih od Alzheimerove bolesti posljedica degeneracije kolinergičkih neurona i gubitka kolinergičke transmisije (slika 5).

Navedena hipoteza omogućila je otkrivanje simptomatske terapije korištenjem inhibitora kolinesteraze koja povećava dostupnost acetilkolina na sinapsama u mozgu čime se poboljšava komunikacija između živčanih stanica i olakšavaju simptomi.^{26,27,28}



Slika 5. Usporedba promjena koje se javljaju kod kolinergičkih neurona u oboljelih u ranoj fazi Alzheimerove bolesti (preuzeto iz 44)

5.4. Ostale hipoteze (metali, upala, oksidativni stres)

Dishomeostaza metala uključena je u patogenezu mnogobrojnih neurodegenerativnih bolesti te se povezuje i s Alzheimerovom bolesti. Neispravno taloženje željeza, bakra i cinka te povišenje razina kalcija u različitim regijama mozga mogu potaknuti prekomjernu proizvodnju A β , hiperfosforilaciju tau proteina te njihovo nakupljanje. Ključni faktor koji izaziva pogrešnu distribuciju metalnih iona u mozgu su abnormalnosti na njihovim metalnim transporterima. Također, novija istraživanja pokazala su da se aluminij može nakupljati u korteksu, hipokampusu, i području cerebeluma, gdje stupa u interakciju s proteinima i uzrokuje njihovo pogrešno sklapanje, nakupljanje te hiperfosforilaciju proteina poput tau proteina karakterističnog za Alzheimerovu bolest.^{18,29}

Neka istraživanja kao najvažniji faktor rizika navode upalu, preciznije puteve povezane s mikroglijom. Mikroglija se aktivira kao odgovor na prisutnost A β , a jednom aktivirana migrira do plakova i fagocitira A β . Međutim, iako u početnim fazama ovakav imunološki odgovor rezultira raščišćavanjem nakupljenog A β u kasnijim fazama najčešće dovodi do ciklusa samoaktivacije mikroglije koja rezultira dodatnim nakupljanjem A β , smanjenom sposobnošću razgradnje plakova i oštećenjem neurona.^{22,30}

Oksidativni stres smatra se kao važan čimbenik u patogenezi Alzheimerove bolesti. Mozak koristi 20% više kisika od ostalih tkiva te podliježe mitohondrijskom disanju čime se povećava njegova vjerojatnost izlaganja reaktivnim vrstama kisika (ROS). Interakcijom neurona s ROS-ovima dolazi do povećane oksidacije proteina, njihove nitracije i glikoloksidacije te reakcije peroksidacije lipida i molekularne apoptoze.^{18,22}

5.5. Genetička osnova bolesti

Genetički faktori dokazano imaju važnu ulogu kod razvoja Alzheimerove bolesti posebice u nasljednom obliku gdje postojanje mutacije direktno dovodi do razvoju bolesti. U sporadičnom obliku je, međutim, za razvoj

bolesti potrebna kombinacija više faktora, a genetička osnova doprinosi povećanju rizika.

Nasljedni oblik Alzheimerove bolesti posebno je predodređen mutacijama koje se javljaju na kromosomima 1 (PSEN2 gen), 14 (PSEN1 gen) i 21 (APP gen), a mutacije se nasljeđuju Mendelovim principom, autosomno dominantno unutar zahvaćene obitelji. Geni za PSEN1 i PSEN2 homologni su geni s oko 67% sličnosti, a razlikuju se u N-terminusu i hidrofilnoj regiji. Mutacije na ovim genima dovode do gubitka funkcije presenilina-1 i-2, važnih proteina koji izgrađuju katalitičku jedinicu γ -sekretaze. Mutacijom uzrokovan gubitak funkcije presenilina utječe na stvaranje $A\beta$ proteina, pri čemu se mijenja relativan omjer između duže verzije proteina $A\beta_{42}$ i kraće verzije $A\beta_{40}$. Proizvodnja više duže, toksične verzije proteina $A\beta_{42}$ dovodi do njihovog nakupljanja i posljedično nastajanja $A\beta$ plakova, karakteristične značajke Alzheimerove bolesti. Za proizvodnju $A\beta$ izrazito je važan i APP, transmembranski protein kodiran APP genom na kromosomu 21. Mutacije ovog gena dokazano su povezane s razvojem Alzheimerove bolesti, a uzrokuju nakupljanje $A\beta$ u prekomjernim količinama.

Sporadični oblik Alzheimerove bolesti nije direktno uzrokovan genetskim mutacijama, ali one mogu značajno povećati rizik ukoliko ih se pojavljuje više istovremeno ili su u kombinaciji s drugim faktorima rizika. Jedan od najznačajnijih genetskih faktora rizika, kako za razvoj sporadične, tako i za razvoj nasljedne Alzheimerove bolesti je polimorfizam apolipoproteina E (ApoE). ApoE je glikoprotein koji se u velikim koncentracijama nalazi u jetri, astrocitama mozga te mikroglijama, a služi kao ligand za receptorima posredovanu endocitozu lipoproteinskih čestica, poput kolesterola esencijalnog za proizvodnju mijelina i normalnu funkciju mozga. ApoE ϵ 4 alel, značajan je faktor rizika te ima važnu ulogu u taloženju $A\beta$ u senilne plakove, a uzrokuje i cerebralnu amiloidnu angiopatiju karakterističan marker Alzheimerove bolesti.¹³

6. LIJEČENJE

Alzheimerova bolest, unatoč sve većoj incidenciji u svijetu i sve većem interesu sveukupne znanstvene zajednice, još uvijek nije dovoljno istražena, a to se posebno ističe kod postojećih terapijskih opcija. Naime, trenutno ne postoji lijek koji može u potpunosti izliječiti Alzheimerovu bolest. Međutim, postojeći lijekovi mogu pomoći u odgađanju kliničkog opadanja i liječenju pojedinih simptoma. Odgoda kliničkog opadanja dovodi do vidljivih poboljšanja u sferama kognicije i samog funkcioniranja oboljelih dok simptomatsko liječenje pomaže u ublažavanju simptoma poput gubitka pamćenja i zbunjenosti. Temeljeno na ovim mehanizmima djelovanja, trenutno se, lijekovi koje je odobrila Američka agencije za hranu i lijekove, dijele na lijekove koji odgađaju kliničko opadanje i lijekove koji tretiraju simptome.^{9,31}

Simptomatske terapije, koje trenutno postoje, usmjerene su na uravnoteživanje poremećaja neurotransmitera, a uključuju 3 inhibitora kolinesteraze (Donepezil, Galantamin i Rivastigmin) i Memantin koji djeluje kao antagonist NMDA receptora. Utjecanjem na neurotransmitere ova vrsta lijekova omogućava bolji prijenos informacija između živčanih stanica u mozgu i na taj način olakšavanje simptoma. Međutim, iako stabilizira simptome, ovakav tip liječenja neće dugoročno spriječiti oštećenje i posljedično odumiranje samih neurona.³¹ Trenutno postoji samo jedan odobreni lijek koji odgađa kliničko opadanje, a djeluje na principu uklanjanja beta amiloida. Aducanumab omogućava usporavanje kliničkog opadanja što donosi poboljšanje kognitivnih funkcija.⁹

Novija klinička istraživanja ponajviše kao primarne mete za terapiju koriste beta amiloid i tau, pri čemu je cilj sprječavanje ili efektivno liječenje Alzheimerove bolesti smanjenjem njihove proizvodnje. Navedeno smanjenje dovelo bi do sprječavanja njihovog nakupljanja i pogrešnog sklapanja te neutraliziranja ili uklanjanja toksičnih agregata i krivo sklopljenih oblika tih proteina. Također, sve se više istraživanja usmjerava

prema ostalim patogenim mehanizmima, koji se povezuju uz Alzheimerovu bolest, kao što su upala, oksidativni stres, deregulacija metala i drugi.³¹

6.1. Lijekovi koji tretiraju simptome: Inhibitori kolinesteraze

U inhibitore acetilkolinesteraze (AChEIs) koje je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) spadaju: Donepezil, Galantamin i Rivastigmin. Njihovo otkriće i razvoj temeljen je na kolinergičkoj hipotezi koja govori kako je, za opadanje viših funkcija mozga poput pamćenja, učenja i pažnje kod oboljelih od Alzheimerova zaslужan progresivan gubitak limbičke i neokortikalne inervacije. Acetilkolinesteraza je enzim koji razgrađuje neurotransmiter acetilkolin, a njegova inhibicija pomoću navedenih lijekova dovodi do povećanja dostupnosti acetilkolina na sinapsama, što je klinički dokazano korisno za odgađanje simptoma kognitivnog opadanja kod Alzheimerove bolesti. Najčešće nuspojave ovog tipa lijekova povezane su s kolinomimetičkom aktivnosti inhibitora acetilkolinesteraze na gastrointestinalni trakt, a uključuju proljev, mučninu i povraćanje.³¹

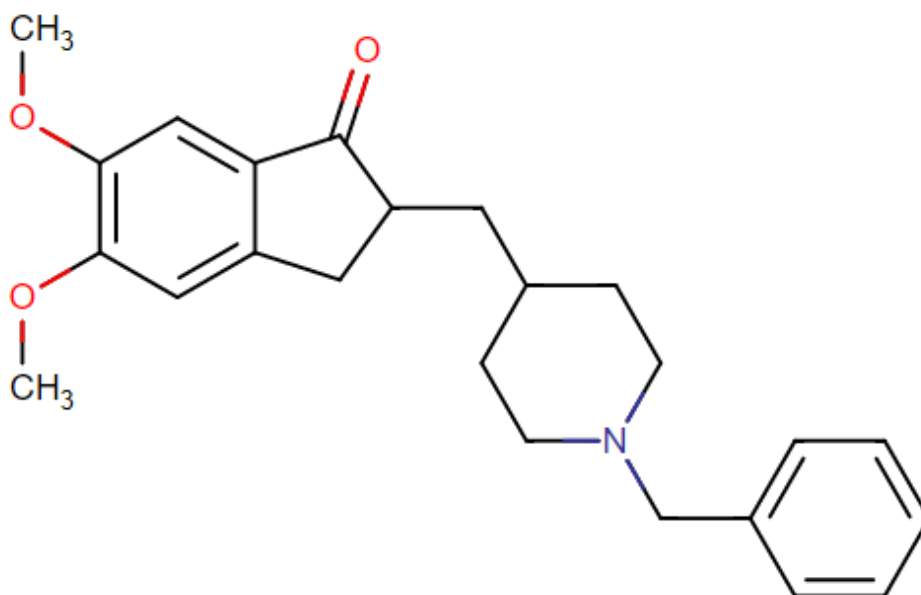
6.1.1. Donepezil (Aricept®)

Donepezil hidroklorid (slika 6), inhibitor je acetilkolinesteraze koji se najčešće koristi u liječenju Alzheimerove bolesti, a pokazao se djelotvoran i kod ublažavanja kognitivnih simptoma te poremećaja u ponašanju drugih oblika demencije. Odobren je za liječenje svih stadija Alzheimerove bolesti, a djeluje na principu selektivne i reverzibilne inhibicije enzima acetilkolinesteraze koji razgrađuje acetilkolin. Glavne farmakološke aktivnosti ovog lijeka javljaju se kao rezultat te inhibicije pri čemu se poboljšava kolinergička transmisija što dovodi do poboljšanja kognitivnih i bihevioralnih simptoma Alzheimerove bolesti.^{32,33}

Ovaj se lijek također povezuje i s drugim mehanizmima djelovanja koji pomažu u olakšavanju simptoma pa tako na primjer inhibicijom raznovrsnih upalnih signalnih puteva pruža neuroprotektivne efekte. Zbog komplementarnih mehanizama djelovanja ponekad se daje i u kombinaciji

s Memantinom, a ista se kombinacija AChEIs i antagonista NMDA receptora nalazi u odobrenom lijeku koji se zove Namzaric.³¹

Donepezil se nakon oralne administracije sporo apsorbira u tijelo kroz gastrointestinalni trakt te ima dobru apsorpciju uz relativnu oralnu bioraspodjelivost od 100%. U krvi se pretežno veže za proteine plazme, a svoju maksimalnu koncentraciju (Tmax) dostiže nakon 3 do 4 sata. Na brzinu i opseg apsorpcije ne utječu vrijeme administracije i hrana, ali se zbog izbjegavanja nuspojava preporučuje lijek popiti nakon obroka. Donepezil se metabolizira u jetri na 4 glavna metabolita od kojih su dva aktivna. Osnovni se lijek i njegovi metaboliti pretežno izlučuju urinom.^{32,33}



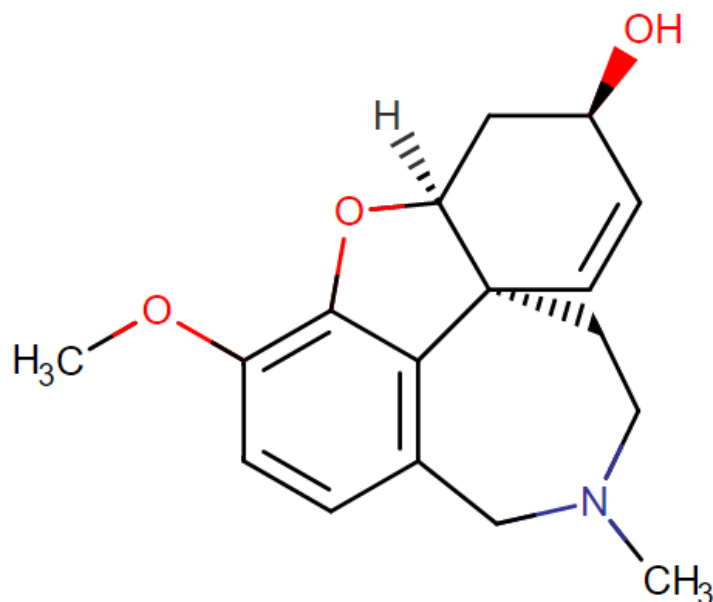
Slika 6. Struktura Donepezila (preuzeto iz 32)

6.1.2. Galantamin (Razadyne®)

Galantamin (slika 7) je kompetitivni reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze koji se koristi u liječenju blage i umjerene Alzheimerove bolesti. Djeluje centralno i periferno, a inhibira acetilkolinesteraze u mišićima i mozgu što pomaže u poboljšanju kolinergičkog tonusa. Galantamin je također pozitivni alosterički modulator nikotinskog acetilkolinškog receptora (nAChRs). Istraživanja su pokazala kako Galantamin promiče poboljšanja u kogniciji, ali i svakodnevnom funkcioniranju i ponašanju kod oboljelih od Alzheimerove bolesti.

Galantamin kompetitivno i reverzibilno inhibira enzim acetilkolinesterazu u središnjem živčanom sustavu (ponajviše frontalnom korteksu i hipokampusu) vezanjem na vezno mjesto za kolin i acilni džep aktivnog mjesta na enzimu. Vezanjem na enzim, blokira se razgradnja acetilkolina i povećavaju njegove razine u sinaptičkoj pukotini čime se poboljšava acetilkolinska transmisija. Osim inhibicije AChE Galantamin se također veže na alosteričko mjesto nikotinskog acetilkolinškog receptora čime dovodi do promjene konformacije receptora, povećanog otpuštanja acetilkolina te pojačane aktivnosti susjednih glutaminergičkih i serotoninergičkih neurona. Ovakvo modulirano otpuštanje neurotransmitera pomaže u poboljšanju bihevioralnih simptoma kod oboljelih od Alzheimerera.³⁴

Nakon oralne administracije Galantamin dostiže svoju maksimalnu koncentraciju (Tmax) nakon 1 sata, a oralna bioraspoloživost mu je 90-100%. Približno 75% primljene doze Galantamina se metabolizira u jetri, a kod zdravih pojedinaca (bez renalnog zatajenja) 20-25% neizreagirano lijeka se izlučuje urinom unutar 24 sata.^{31,34}



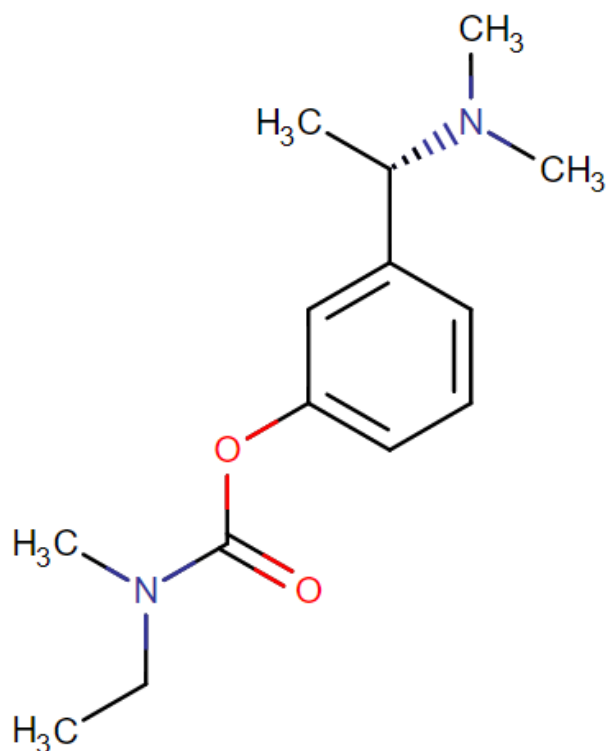
Slika 7. Struktura Galantamina (preuzeto iz 34)

6.1.3. Rivastigmin (Exelon®)

Rivastigmin (slika 8) je parasimpatomimetik koji se koristi kod liječenja bolesnika u blagoj i umjerenoj fazi Alzheimerove bolesti, a također se koristi i kao terapija za demenciju koja se javlja kod Parkinsonove bolesti. Precizan mehanizam djelovanja ovog lijeka nije poznat, ali se pretpostavlja da se Rivastigmin reverzibilno veže na kolinesteraze i inaktivira ih. Za razliku od ostalih inhibitora kolinesteraze Rivastigmin se veže i inhibira ne samo na acetilkolinesterazu, već i na butirilkolinesterazu (BuChE). Ovaj enzim nalazi se u glijalnim stanicama mozga gdje hidrolizira acetilkolin i na taj način posreduju kolinergičku aktivnost. Reverzibilno vezanje Rivastigmina i inhibicija ovih dvaju enzima sprječavaju hidrolizu acetilkolina, čime se povećava njegova koncentracija i poboljšava kolinergička funkcija.^{35,36}

Rivastigmin se ubrzano metabolizira hidrolizom koju posreduje kolinesteraza, a nastali metaboliti se izlučuju urinom. Eliminacijski poluživot Rivastigmina je vrlo kratak, svega 1-2 sata kod oralne i 3-4 sata kod transdermalne administracije. Međutim, djelovanje je relativno dugo jer je acetilkolinesteraza blokirana 8,5 sati dok je butirilkolinesteraza blokirana 3,5 sati.³¹

U provedenim istraživanjima Rivastigmin je pokazao minimalnu interakciju s drugim lijekovima, što se smatra izrazito korisnim kod oboljelih od Alzheimerera. Oni su, najčešće već u poznim godinama podložniji raznovrsnim bolestima za koje su im potrebne terapije pa je minimalna interakcija ovog lijeka s drugima izrazito pogodna. Rivastigmin se po preporuci uzima uz obrok jer, iako se time usporava apsorpcija, istovremeno se takvim uzimanjem lijeka povećava AUC (area under the curve) tj. produljuje vrijeme izloženosti tijela lijeku.³⁶



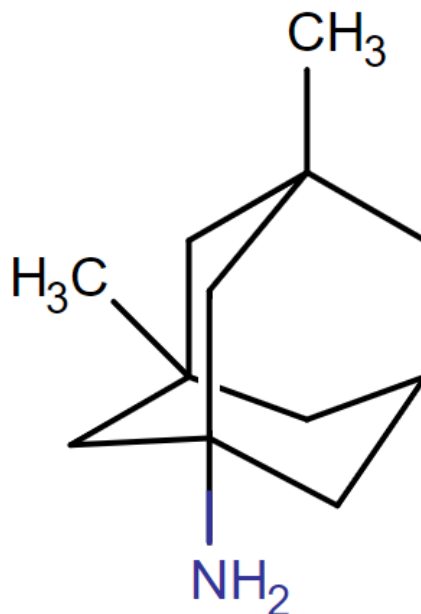
Slika 8. Struktura Rivastigmina (preuzeto iz 35)

6.2. Lijekovi koji tretiraju simptome: Memantin (Namenda®)

Memantin (slika 9) je antagonist NMDA (N-metil-D-aspartat) receptora i koristi se za ublažavanje simptoma umjerene do teške Alzheimerove bolesti. Koristi se ponajviše radi smanjenja neurotoksičnosti koja se javlja kod Alzheimerove, ali i drugih neurodegenerativnih bolesti.³⁷

NMDA receptor je naponom regulirani kationski kanal koji je u fiziološki nestimuliranom stanju blokiran magnezijevim ionima. Kada se stimulira, magnezij se miče što dopušta dotok kalcija i aktivaciju receptora. U oboljelih od Alzheimerove bolesti javlja se prekomjerna stimulacija receptora što uzrokuje kronično aktivirano stanje. Prekomjerna aktivacija NMDA receptora povezuje se s oštećenjem i gubitkom neurona, što uzrokuje mnogobrojne akutne i kronične neurološke poremećaje uključujući demenciju. Međutim, normalna fiziološka aktivnost NMDA receptora je potrebna za pravilnu funkciju neurona pa bi lijekovi koji blokiraju svu aktivnost ovog receptora imali nepovoljne kliničke nuspojave.³⁸

Memantin djeluje kao nekompetitivni, nisko afinitetni blokator otvorenog kanala tj. kao nekompetitivni antagonist ekstrasinaptičkog NMDA receptora. Memantin preferencijalno ulazi u ionski kanal povezan s receptorom samo kada je taj kanal pretjerano otvoren pa ne utječe na normalnu sinaptičku transmisiju. Selektivnim blokiranjem receptora i sprječavanjem pretjeranog influksa kalcija Memantin štiti od daljnjeg oštećenja i smrti neurona izazvane ekscitotoksičnošću. Memantin svojim djelovanjem dovodi do ublažavanja simptoma demencije kod Alzheimerove bolesti poboljšanjem kognitivnih sposobnosti oboljelih.³⁸ Nakon oralne administracije Memantin se dobro apsorbira uz procijenjenu apsolutnu bioraspodivnost od približno 100% te svoju maksimalnu koncentraciju (Tmax) postiže nakon 3 do 7 sati. Lijek se djelomično metabolizira u jetri, a uglavnom se izlučuje urinom.³⁷



Slika 9. Struktura Memantina (preuzeto iz 37)

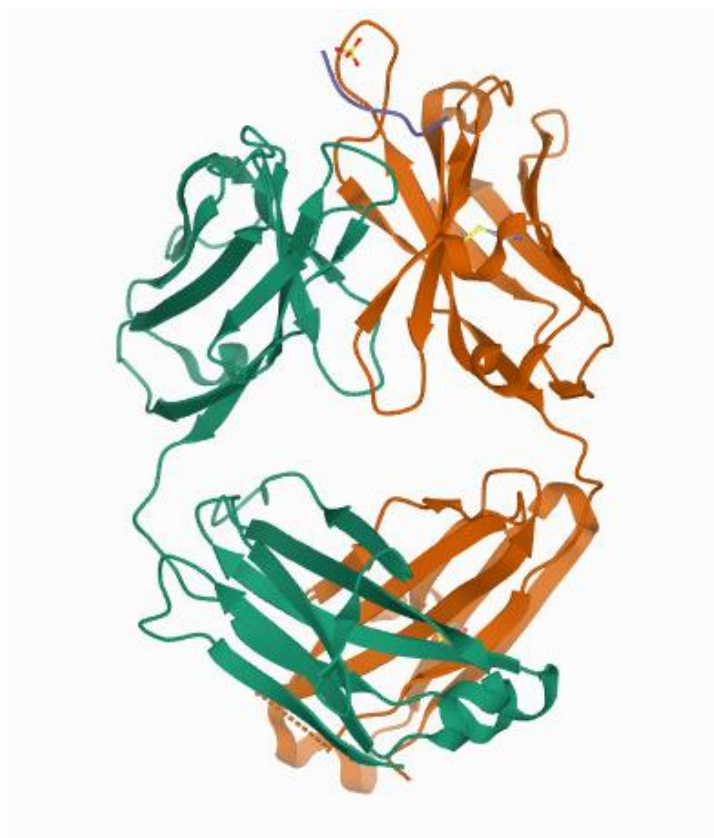
Ime(generički/marka)	Mehanizam	Nuspojave
Donepezil(Aricept®)	Inhibicija acetilkolinesteraze + Inhibicija signalnih upalnih puteva	Učestalo: Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, grčenje mišića, učestala stolica, anksioznost, nesanica Rijetko: poremećaji spavanja, bradikardija, sinkopa
Galantamin(Razadyne®)	Inhibicija acetilkolinesteraze + Alosterička modulacija nikotinskih acetilkolininskih receptora	Učestalo: Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, grčenje mišića, učestala stolica, umor, bolovi u trbuhu Rijetko: poremećaji spavanja, bradikardija, sinkopa
Rivastigmin(Exelon®)	Inhibicija acetilkolinesteraze i butirilkolinesteraze	Učestalo: Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, grčenje mišića, učestala stolica, Rijetko: poremećaji spavanja, anoreksija, dispepsija, bradikardija, sinkopa
Memantin(Namenda®)	Nekompetitivni antagonist NMDA receptora	Učestalo: Glavobolja, konstipacija, proljev, zbunjenost, vrtoglavica Rijetko: bradikardija, srčani zastoj, anemija, hepatitis
Memantine+Donepezil (Namzaric®)	Inhibicija acetilkolinesteraze + antagonist NMDA receptora	Mučnina, povraćanje, gubitak apetita, grčenje mišića, učestala stolica, glavobolja, konstipacija, zbunjenost, vrtoglavica, anksioznost

Tablica 1. *Mehanizam djelovanja i nuspojave odobrenih lijekova koji tretiraju simptome Alzheimerove bolesti*

6.3. Lijekovi koji odgađaju kliničko opadanje: Aducanumab

Aducanumab (slika 10) je imunoterapeutik klasificiran kao imunoglobulin gama 1 (IgG1) monoklonalno protutijelo. Aducanumab ispoljava svoj mehanizam djelovanja prolaskom krvno-moždane barijere i selektivnim odabirom i vezanjem nakupina topljivih oligomera i netopljivih fibrilarnih konformacija beta amiloidnih plakova u mozgu. Provedene biokemijske i strukturalne analize pokazale su da Aducanumab veže amiloid- β na linearnom epitopu kojeg čine aminokiseline 3-7. Istraživanja ukazuju kako su za kontakt između $A\beta$ i Fab regije Aducanumaba zaslužni aminokiselinski ostaci beta amiloida: Phe4, His6, Glu3 i Arg5. Temeljeno na slabom monovalentnom afinitetu, brzom kinetici vezanja i jakom aviditetu za epitopom bogate agregate, Aducanumab razlikuje monomere od oligomernih i fibrilarnih agregata, čime selektivno djeluje na upravo te karakteristične patološke lezije.³⁹ Liječenje Aducanumabom povezuje se s usporavanjem napretka bolesti, što se u provedenim istraživanjima dokazalo testovima procjene mentalnog stanja (MMSE test), ocjenom kliničke demencije i provjerom razine tau proteina u cerebrospinalnoj tekućini.^{39,40}

Zbog svoje dugotrajne aktivnosti Aducanumab se administrira intravenoznom infuzijom jednom svakih 4-6 tjedana (minimalan razmak između tretmana je 21 dan). Najučestalija nuspojava koja se javlja je ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities) koja dovodi do abnormalnih promjene poput mikromokrvarenja, edema i dr., koje se uočavaju pri magnetskoj rezonanci. Ostale nuspojave uključuju: glavobolju, gubitak ravnoteže, proljev, zbunjenost, delirij i preosjetljivost karakteriziranu pojavom osipa i angioedema. Aducanumab je kao lijek odobren ubrzanom postupkom 7. lipnja 2021. i predstavlja prvi lijek koji spada u kategoriju lijekova za odgađanje kliničkog opadanja, a njegovo je odobrenje uvjetovano nastavkom istraživanja i potvrdom rezultata.⁴⁰



Slika 10. Struktura Aducanumaba (preuzeto iz 45)

Ime(generički/marka)	Mehanizam	Nuspojave
Aducanumab(Adulhelm™)	Uklanja beta amiloid	ARIA(npr. oticanje mozga, mikrokrvarenja), gubitak ravnoteže, glavobolja

Tablica 2. Mehanizam djelovanja i nuspojave lijekova koji odgađaju kliničko opadanje

6.4. Lijekovi za Alzheimerovu bolest u budućnosti

Najveći problemi dosadašnjih istraživanja lijekova većinom su uključivali nedovoljno poznavanje patogeneze bolesti, nedovoljno razvijene metode za rano otkrivanje bolesti, a u konačnici i farmakološku nemogućnost potpunog zaustavljanja progresije bolesti. Sve se više istraživanja, sukladno s ovim problemima, okreće prevenciji kao prvoj metodi obrane od Alzheimerove bolesti. U prevenciju su uključeni već dobro poznati faktori rizika te se naglašava njihova važnost u razvoju Alzheimerove bolesti, ali i potreba za radikalnim promjenama u današnjem stilu života, zdravstvenom sustavu i edukaciji kako bi se taj rizik smanjio.

Uz smanjeni rizik razvoja bolesti i bolje dijagnostičke metode znanstvena istraživanja okrenula su se novim terapijskim metama. Potaknuta uspjehom najnovijeg odobrenog lijeka neka su istraživanja kao metu uzela beta amiloid, a strategije uključuju regrutiranje imunološkog sustava, sprječavanje uništenja neurona i proizvodnju blokatora proizvodnje A β .

Sprječavanje namotavanja tau proteina u neurofibrilarna vretena također je jedna od strategija budućeg liječenja, a istražuju se inhibitori agregacije tau proteina te tau cjepiva. Budućnost liječenja Alzheimerove bolesti također može svoju osnovu imati u hipotezi o upali kao uzročniku, a u ovim se istraživanjima terapija usmjerila na načine liječenja upala i stimulaciju imunskog sustava na zaštitu mozga od štetnih proteina.

Ostala istraživanja uključuju hormonske terapije, terapije za poboljšanje zdravlja kardiovaskularnog sustava u svrhu zaštite od razvoja Alzheimerera te inzulinske terapije.⁴¹

7. ZAKLJUČAK

Alzheimerova bolest kao glavni uzročnik demencije i 7 uzročnik smrti u svijetu predstavlja važnu kliničku metu za daljnja detaljna istraživanja. Produljenje životnog vijeka, prema procjenama, uzrokovat će u narednim godinama značajno povećanje globalne prevalencije Alzheimerove bolesti pa je sve naglašenija važnost pronalaska novih terapijskih opcija. Iako se već dugi niz godina istražuju, zbog kompleksnosti same bolesti i nedostatka adekvatnih životinjskih modela, još uvijek ne postoji terapija koja može u potpunosti izliječiti Alzheimerovu bolest.

Osnovna patofiziologija i neuropatologija Alzheimerove bolesti prema provedenim istraživanjima temelji se na lezijama koje nastaju nakupljanjem izvanstaničnih beta-amiloidnih plakova te unutarstaničnih neurofibrilarnih vretena u kori mozga i subkortikalnoj sivoj tvari. Postoje mnogobrojne hipoteze o molekularnom mehanizmu nastanka Alzheimerove bolesti, ali se samo kolinergička hipoteza za sada može direktno povezati s odobrenim terapijama. Lijekovi koji se temelje na ovoj hipotezi nazivaju se inhibitori kolinesteraze čiji mehanizam djelovanja se, kao što im samo ime govori, temelji na inhibiciji acetilkolinesteraze, enzima zaslužnog za razgradnju neurotransmitera acetilkolina. Zajedno s Memantinom, koji sprječava prekomjernu aktivaciju NMDA receptora i time smanjuje neurotoksičnost, spadaju u simptomatsku terapiju, dok se novoodobreni lijek Aducanumab, temeljen djelomično na hipotezi amiloidne kaskade, ubraja u terapiju koja odgađa kliničko opadanje. Kako postojeći lijekovi nisu u mogućnosti u potpunosti izliječiti Alzheimerovu bolest, idealne se kombinacije i terapijske opcije još istražuju, a usmjerene su, na do sada poznate mehanizme, objašnjene u postojećim hipotezama. Osim terapijskih opcija sve se više naglašava i važnost prevencije i poboljšanja dijagnostičkih metoda u svrhu zaštite sveukupnog stanovništva od razvoja bolesti u startu što bi pridonijelo dugoročno manjoj prevalenciji Alzheimerove bolesti, u sve starijoj populaciji svijeta, ali i omogućilo smanjenje financijskih izdataka zdravstvenog i socio-ekonomskog sustava.

8. LITERATURA

1. Zhang, X.-X., Tian, Y., Wang, Z.-T., Ma, Y.-H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2021). The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(3), 313–321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15ž>
2. Guerreiro, R., & Bras, J. (2015). The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Medicine*, 7(1), 106. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0232-5>
3. Placebo d.o.o Split i MSD Hrvatska. (n.d.). Alzheimerova bolest. Placebo.hr. Retrieved June 7, 2022, from <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/delirij-i-demencija/alzheimerova-bolest>
4. Santiago, J. A., & Potashkin, J. A. (2021). The impact of disease comorbidities in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 631770. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.631770>
5. Alzheimerova bolest. (n.d.). Hzzj.hr. Retrieved June 7, 2022, from <https://www.hzzj.hr/aktualnosti/alzheimerova-bolest/>
6. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. (2022). *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 18(4), 700–789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
7. Salomon, B. (1999). Dementia. *Journal of General Internal Medicine*, 14(8), 517–517. <https://doi.org/10.1007/s11606-999-0049-2>
8. Trabucchi, M., Govoni, S., & Bianchetti, A. (1994). Socio-economic aspects of Alzheimer's disease treatment. In *Alzheimer Disease* (pp. 459–463). Birkhäuser Boston.
9. (N.d.). Alz.Org. Retrieved June 8, 2022, from <https://www.alz.org/media/documents/fda-approved-treatments-alzheimers-ts.pdf>

10. Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer's disease. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 15(4), 115–121. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>
11. The history of Alzheimer's disease. (n.d.). Brightfocus.Org. Retrieved June 10, 2022, from <https://www.brightfocus.org/alzheimers/article/history-alzheimers-disease>
12. Malnar, M., Košiček, M., & Hećimović, S. (2009). Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina Fluminensis*, 45(3), 234–243. <https://hrcak.srce.hr/43664>
13. Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
14. Stages of Alzheimer's disease. (2021, March 1). Alzheimers.Net. <https://www.alzheimers.net/stages-of-alzheimers-disease>
15. Gardner, A. (2017, June 15). 7 stages of Alzheimer's disease.
16. McIvor, W., Executive Vice President, Chief Development Officer, & Seniorlink. (n.d.). The 7 stages of Alzheimer's disease: What to expect, from preclinical stage to end-stage. Seniorlink.Com. Retrieved June 15, 2022, from <https://www.seniorlink.com/blog/the-7-stages-of-alzheimers>
17. Diagnosing Alzheimer's: How Alzheimer's is diagnosed. (2022, May 7). Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048075>
18. Kumar Thakur, A., Kamboj, P., Goswami, K., & Ahuja, K. (2018). Pathophysiology and management of alzheimer's disease: an overview. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 7(2). <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00230>
19. Dijagnosticanje Alzheimerove demencije. (2022, September 5). Cybermed d.o.o.

https://www.cybermed.hr/centri_a_z/alzheimerova_demencija/diagnosticanje_alzheimerove_demencije

20. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
21. What happens to the brain in Alzheimer's disease? (n.d.). National Institute on Aging. Retrieved June 20, 2022, from <https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-alzheimers-disease>
22. Du, X., Wang, X., & Geng, M. (2018). Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Translational Neurodegeneration*, 7, 2. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0107-y>
23. Knox, B. (2022, March 10). Amyloid hypothesis vs tau hypothesis. StressMarq Biosciences Inc. <https://www.stressmarq.com/amyloid-hypothesis-vs-tau-hypothesis/?v=3e8d115eb4b3>
24. Mohandas, E., Rajmohan, V., & Raghunath, B. (2009). Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian Journal of Psychiatry*, 51(1), 55–61. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.44908>
25. Kametani, F., & Hasegawa, M. (2018b). Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00025>
26. Stepanichev, M., Nedogreeva, O., & Gulyaeva, N. (2017). Cholinergic degeneration in early stages of Alzheimer's disease: Loss of cholinergic phenotype or loss of cells? *Alzheimer's, Dementia & Cognitive Neurology*, 1(2). <https://doi.org/10.15761/adcn.1000110>

27. Hampel, H., Mesulam, M.-M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
28. Martorana, A., Esposito, Z., & Koch, G. (2010). Beyond the cholinergic hypothesis: do current drugs work in Alzheimer's disease?: Beyond the cholinergic hypothesis. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 16(4), 235–245. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00175.x>
29. Wang, L., Yin, Y.-L., Liu, X.-Z., Shen, P., Zheng, Y.-G., Lan, X.-R., Lu, C.-B., & Wang, J.-Z. (2020). Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Translational Neurodegeneration*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00189-z>
30. Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M., & Lamb, B. T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*, 4(1), 575–590. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>
31. Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and future treatments in Alzheimer disease: An update. *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 1179573520907397. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
32. Shirayama, Y., Takahashi, M., Oda, Y., Yoshino, K., Sato, K., Okubo, T., & Iyo, M. (2019). rCBF and cognitive impairment changes assessed by SPECT and ADAS-cog in late-onset Alzheimer's disease after 18 months of treatment with the cholinesterase inhibitors donepezil or galantamine. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1), 75–86. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9803-y>

33. Kumar, A., Gupta, V., & Sharma, S. (2021). Donepezil. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
34. Kertesz, A. (2002). Galantamine in vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2(6), 503–504. <https://doi.org/10.1007/s11910-002-0036-z>
35. Rivastigmine: Sinus arrest: case report. (2015). *Reactions Weekly*, 1539(1), 258–258. <https://doi.org/10.1007/s40278-015-7813-3>
36. Patel, P. H., & Gupta, V. (2022). Rivastigmine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
37. Memantine overdose: Chorea and dystonia: case report. (2017). *Reactions Weekly*, 1648(1), 189–189. <https://doi.org/10.1007/s40278-017-29168-7>
38. Kuns, B., Rosani, A., & Varghese, D. (2022). Memantine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
39. Davis, G. (2022). Aducanumab and public health implications in Latin America and the Caribbean. *Academia Letters*. <https://doi.org/10.20935/al5221>
40. Davis, G. (2022b). Aducanumab and public health implications in Latin America and the Caribbean. *Academia Letters*. <https://doi.org/10.20935/al5221>
41. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-treatments/art-20047780>

Ostale slike:

42. Langer, L. (2015). Utjecaj inhibitora monoaminooksidaze A i B na fosforilaciju proteina tau - terapijski učinak u Alzheimerovoj bolesti. University of Zagreb. Faculty of Science. Department of Biology. Preuzeto 20.06.2022. u 11:33
43. Sharma, B. (2018, March 21). U.S. biotech/pharma sector daily observations letter: March 20, 2018. Seeking Alpha. <https://seekingalpha.com/article/4157958-u-s-biotech-pharma->

sector-daily-observations-letter-march-20-2018 Preuzeto
20.06.2022. u 11:54

44. Terry, A. V., Jr, & Buccafusco, J. J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 821–827. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616> Preuzeto 21.06.2022. u 18:30
45. RCSB Protein Data Bank. (n.d.). 6CO3. Rcsb.Org. Retrieved June 22, 2022, from <https://www.rcsb.org/structure/6co3>

9. ŽIVOTOPIS



Dea Petrinčić

Datum rođenja: 08.6.1999. | **Državljanstvo:** hrvatsko | **Spol:** Žensko |

(+385) 0919270014 | dea.petrincic@gmail.com |

JADREŠKI 1 32A, 52204, LIŽNJAN, Hrvatska

● **OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE**

2018 – TRENUTAČNO – Radmile Matejčić 2, Rijeka, Hrvatska
STUDENTICA – Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci

2014 – 2018 – Trierska 8, Pula, Hrvatska
MATURANT OPĆE GIMNAZIJE – Gimnazija Pula

● **RADNO ISKUSTVO**

10.2021. – TRENUTAČNO – Pula, Hrvatska
DJELATNIK/ICA NA TRIJAŽI – MEDICO SPECIJALNA BOLNICA

27.8.2021. – 30.9.2021. – Pula, Hrvatska
TESTIRANJE NA COVID-19 – MEDICO SPECIJALNA BOLNICA

8.2018. – 15.9.2018. – Pula, Hrvatska
RADNIK U SKLADIŠTU – EUROPA STAR D.O.O.

7.2017. – 01.8.2017. – Pula, Hrvatska
RAD NA BENZINSKOJ PUMPI, POMOĆNI POSLOVI, PRANJE STAKALA – INA D.D.

2017 – Pula, Hrvatska
REDAR NA UTRCI – IRONMAN TRIATLON

● **VOLONTIRANJE**

2019 – TRENUTAČNO
Udruga studenata biotehnologije

Rijeka

Crveni križ

Pula

- volonter na natjecanju iz prve pomoći
- čišćenje smeća na plažama i u moru
- sudjelovanje na gradskim i međužupanijskim natjecanjima iz prve pomoći

● JEZIČNE VJEŠTINE

Materinski jezik/jezici: **HRVATSKI**

Drugi jezici:

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna produkcija	Govorna interakcija	
ENGLESKI	C2	C2	C2	C2	C2
TALIJANSKI	B1	B1	A2	A2	A1
NJEMAČKI	A2	A2	A2	A2	A2

Razine: A1 i A2: temeljni korisnik; B1 i B2: samostalni korisnik; C1 i C2: iskusni korisnik

● DIGITALNE VJEŠTINE

Moje digitalne vještine

AVOGADRO | VMD Visual Molecular Dynamics | Microsoft Office: proficient user of Word, Excel and Powerpoint | PyMOL, Avogadro, ChemAxon, Marvin, VMD, GAMESS, MacMOLPit

● STUDENTSKA STRUČNA PRAKSA

05.7.2021. – 16.7.2021.

Nastavni zavod za javno zdravstvo Istarske županije, Pula

Upoznavanje i rad na odjelu zdravstvene ekologije posebice laboratorija za pitke vode. Sudjelovanje u fizikalno-kemijskim i kemijskim analizama pitkih voda poput mjerenja temperature, boje, mirisa, okusa, pH-vrijednosti, elektrovodljivosti, mutnoće, određivanje amonija, aluminijske, otopljenog kisika i mnogih drugih. Upoznavanje s ostalim laboratorijima na odjelu, korištenje ionske kromatografije za kvantitativno određivanje aniona, kationa i polarnih molekula, korištenje voltmetrom te atomskim spektrometrima.

● VOZAČKA DOZVOLA

Vozačka dozvola: B

● HOBIJI I INTERESI

Glazba

- pjevanje u različitim zborovima
- sudjelovanje u projektima vezanim uz glazbu

Košarka

- dugogodišnje aktivno treniranje
- član prvoligaškog ženskog košarkaškog kluba ŽKK Pula Moviter
- mnogobrojna sudjelovanja u školskim košarkaškim ekipama i nagrade na gradskim, županijskim i državnim natjecanjima