

VAI TRÒ CỦA APOE ϵ 4 VÀ BIOMARKER TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH ALZHEIMER THEO CƠ CHẾ THAY ĐỔI BỆNH

Hoàng Mai Phương^{1,2}, Phạm Thắng², Nguyễn Trung Anh^{1,2}, William Mantyh³,
Huong Nguyen³, Nguyễn Thanh Bình², Trần Thị Thanh Hương²,
Nguyễn Thị Thanh Bình², Lê Thị Ngọc², Nguyễn Phương Anh²,
Nguyễn Thanh Bình^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Lão khoa Trung ương

³Trường Đại học Minnesota

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Nguyễn Thanh Bình**

Tác giả liên hệ chính: **Hoàng Mai Phương**

Email: hoangphuong.hmu@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 18/5/2024

Ngày phản biện: 25/6/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/6/2024

TÓM TẮT

Trong các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer là nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm 60-70%. Trong 20 năm qua, đã có nhiều xét nghiệm gen và dấu ấn sinh học (biomarker) ra đời giúp chẩn đoán sớm và điều trị bệnh. Xét nghiệm giúp đưa ra bằng chứng bệnh học của bệnh Alzheimer, giúp chẩn đoán bệnh ở giai đoạn tiền lâm sàng. Khi các phương pháp điều trị bệnh Alzheimer theo cơ chế thay đổi bệnh bắt đầu nghiên cứu phát triển, xét nghiệm biomarker ngày càng trở nên quan trọng trong việc xác định các bệnh nhân thuộc đối tượng điều trị. Đặc biệt, sự phát triển của xét nghiệm gen và các biomarker trong huyết thanh (gen APOE, amyloid- β A β 42/A β 40, t-tau, p-tau181, p-tau217) cho phép thực hiện dễ dàng và chính xác trên bệnh nhân. Trong tương lai, ngày càng có nhiều loại xét nghiệm biomarker sẽ giúp chẩn đoán sớm, từ đó lựa chọn đối tượng điều trị phù hợp cũng như theo dõi, tiên lượng khi điều trị thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh.

Từ khóa: biomarker, APOE, sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer.

1. ĐẠI CƯƠNG

Sa sút trí tuệ là một hội chứng suy giảm chức năng nhận thức kèm theo những thay đổi về hành vi và mất chức năng xã hội. Trong các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer là nguyên nhân thường gặp nhất, chiếm 60-70% [1].

Bệnh Alzheimer là bệnh lý thoái hóa thần kinh tiến triển với cơ chế bệnh học đặc trưng bởi sự xuất hiện của các mảng amyloid và đám rối tau. Sự tiến triển của bệnh Alzheimer diễn ra qua ba giai đoạn: lắng đọng mảng amyloid ngoại bào, phosphoryl hóa quá mức protein tau, lắng đọng tau phosphoryl hóa (p-tau) trong neuron. Quá trình bệnh lý diễn ra chủ yếu tại hồi hải mã, nơi kiểm soát về trí nhớ và quá trình học tập kiến thức mới. Giai đoạn đầu tiên là giai đoạn tiền lâm sàng, bệnh

nhân không có suy giảm nhận thức. Giai đoạn thứ hai là giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment -MCI), trong đó việc mất tế bào thần kinh ở vùng hải mã gây ra các vấn đề về trí nhớ ngắn hạn, tuy nhiên các vấn đề này không gây ảnh hưởng đến các chức năng sinh hoạt hàng ngày. Giai đoạn MCI có thể kéo dài từ hai đến bảy năm. Giai đoạn thứ ba là khi chẩn đoán bệnh Alzheimer; trong giai đoạn này, cả trí nhớ ngắn hạn và dài hạn đều bị ảnh hưởng, kèm theo các rối loạn về tâm thần và hành vi. Các triệu chứng này gây ra gánh nặng to lớn về tinh thần, thể chất và tài chính cho những người chăm sóc. Vì vậy, việc phát hiện và điều trị sớm bệnh Alzheimer từ giai đoạn tiền lâm sàng và suy giảm nhận thức nhẹ là rất quan trọng [1].

Trong 20 năm qua, đã có nhiều xét nghiệm gen và dấu ấn sinh học (biomarker)

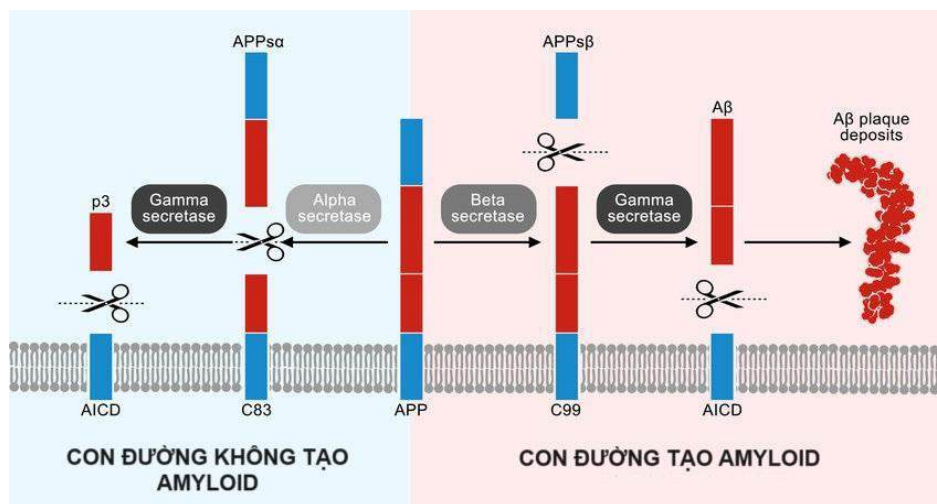
được nghiên cứu phát triển giúp chẩn đoán sớm và điều trị bệnh. Xét nghiệm giúp đưa ra bằng chứng bệnh học của bệnh Alzheimer kể từ khi chưa có biểu hiện lâm sàng, từ đó giúp chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm [2].

Hiện tại, Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chấp nhận sử dụng 7 loại thuốc trong điều trị bệnh Alzheimer: 5 thuốc điều trị triệu chứng và 2 thuốc điều trị theo cơ chế bệnh sinh [3]. Khi các phương pháp điều trị bệnh Alzheimer theo cơ chế thay đổi bệnh ngày càng được nghiên cứu phát triển, xét nghiệm biomarker ngày càng trở nên quan trọng trong việc xác định các bệnh nhân thuộc đối tượng điều trị. Đặc biệt, sự phát triển của xét nghiệm các biomarker trong huyết thanh (amyloid- β A β 42/A β 40, apolipoprotein E)

cho phép xét nghiệm nhanh và có thể thực hiện dễ dàng trên bệnh nhân. Trong tương lai, ngày càng có nhiều xét nghiệm biomarker sẽ giúp chẩn đoán sớm, từ đó lựa chọn đối tượng điều trị phù hợp cũng như theo dõi, tiên lượng khi điều trị thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh [2]. Bài viết này nhằm mục đích giới thiệu tổng quan về vai trò của biomarker, đặc biệt là APOE ϵ 4 trong điều trị bệnh Alzheimer theo cơ chế thay đổi bệnh.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Các thay đổi bệnh lý trong bệnh Alzheimer được đặc trưng bởi sự xuất hiện của hai protein bất thường: amyloid- β (A β) dạng mảng ở ngoại bào (plaque) và protein tau liên kết với vi ống bị phosphoryl hóa bất thường lắng đọng dưới dạng đám rối sợi thần kinh (neurofibrillary tangles).



Hình 1. Con đường amyloid trong cơ chế bệnh sinh bệnh Alzheimer [4]

- Màng amyloid

Thành phần chính của mảng amyloid là protein A β . Protein bất thường này được tách ra từ protein amyloid tiền thân (amyloid precursor protein – APP) gồm 695 axit amin kích thước lớn, đây là dạng chiếm ưu thế trong tế bào thần kinh. Protein APP ban đầu là một protein xuyên màng, có thể được xử lý thông qua hai con đường, con đường tạo amyloid (amyloidogenic pathway) và con đường không tạo amyloid (nonamyloidogenic pathway). Con đường

không tạo amyloid bắt đầu bằng enzyme α -secretase, enzyme này giải phóng protein tiền chất amyloid hòa tan α (APPs α) hòa tan vào khoang ngoại bào. Đoạn nội màng còn lại được cắt bởi enzyme γ -secretase, giải phóng một đoạn nhỏ không chứa amyloid. Ở con đường tạo amyloid, protein APP bị phân cắt bởi β -secretase, dẫn đến giải phóng protein tiền chất amyloid hòa tan- β (APPs β) vào khoang ngoại bào. Sự phân tách mảnh còn lại được gắn vào màng sinh chất bởi γ -secretase dẫn đến việc tạo ra

mảnh β có khả năng sinh amyloid cao - protein A β , tích tụ và lắng đọng thành mảng trong não của những người mắc Alzheimer. Protein A β thường có từ 39 đến 43 acid amin, tuy nhiên hai phân nhóm chính thường gặp nhất của protein amyloid- β là: A β 40 và A β 42. Trong đó, A β 42 có nhiều hơn 2 acid amin so với A β 40 tại đầu C. A β 42 là thành phần chính tạo nên các mảng amyloid lắng đọng trong não của bệnh nhân Alzheimer, trong khi A β 40 gặp nhiều hơn ở các mảng amyloid ở mạch máu và là cơ chế chính trong bệnh lý mạch máu não amyloid (cerebral amyloid angiopathy - CAA). Một số các đột biến trội trên nhiễm sắc thể thường ở gen presenilin1 (PSEN1), presenilin2 (PSEN2), APP có thể dẫn đến việc sản xuất quá mức A β 42 và gây tăng tỷ lệ A β 42: A β 40.

Các nghiên cứu cho thấy sự lắng đọng amyloid là tổn thương bệnh học xuất hiện từ giai đoạn rất sớm của bệnh Alzheimer, thậm chí từ giai đoạn tiền lâm sàng. Điều này đã được chứng minh trên chụp PET sử dụng phối tử amyloid, cho thấy sự lắng đọng amyloid xảy ra từ nhiều năm trước khi xuất hiện các triệu chứng. Sự lắng đọng bắt đầu từ vỏ não mới, tiến triển dần đến vùng hải mã, hạch nền, não giữa và tiểu não [5].

- Đám rối sợi thần kinh

Đám rối sợi thần kinh là tổn thương bệnh học quan trọng khác trong bệnh Alzheimer. Giống như các mảng amyloid, chúng tích tụ trong quá trình phát triển bệnh Alzheimer, nhưng sự tiến triển và hình thái khác với các mảng amyloid. Trong khi amyloid nằm ở ngoại bào thì các đám rối sợi thần kinh lại nằm ở nội bào, trong tế bào chất của tế bào thần kinh. Các đám rối sợi thần kinh bao gồm protein tau bị phosphoryl hóa bất thường lắng đọng thành đám rối dưới dạng các sợi xoắn ốc ghép đôi. Protein Tau bình thường là một protein được mã hóa bởi gen Tau liên kết với vi ống (microtubule associated protein tau - MAPT) trên nhiễm sắc thể 17q21. Tau cần

thiết cho việc hình thành cấu trúc và chức năng của vi ống, đặc biệt là vận chuyển trong sợi trục. Do đó, quá trình phosphoryl hóa tau và sự hình thành các đám rối sợi thần kinh dẫn đến mất khả năng thực hiện các chức năng của tế bào thần kinh. Trong bệnh Alzheimer, các đám rối sợi thần kinh thường xuất hiện đầu tiên ở thùy thái dương trong, đặc biệt ở vùng vỏ não nội khứu và hồi hải mã.

Tuy nhiên, các đám rối sợi thần kinh không chỉ xuất hiện trong bệnh Alzheimer mà còn xảy ra ở quá trình lão hóa bình thường và các bệnh lý thoái hóa khác như sa sút trí tuệ trán thái dương, liệt trên nhân tiến triển, thoái hóa vỏ hạch nền, ... Vì vậy để chẩn đoán bệnh Alzheimer theo tổn thương bệnh học vẫn đòi hỏi phải có sự xuất hiện của mảng amyloid kết hợp cùng với đám rối sợi thần kinh [5].

3. GEN APOE

Năm 1993, một loạt nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo việc xác định alen ϵ 4 của gen Apolipoprotein E (APOE) là yếu tố nguy cơ đối với bệnh Alzheimer, đặc biệt là các bệnh nhân Alzheimer khởi phát muộn [6]. Kể từ thời điểm đó, rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện về gen APOE ϵ 4. Sau 30 năm các kết quả nghiên cứu đều cho thấy so với các gen khác, đây là gen có sự liên quan nhiều nhất đến bệnh Alzheimer [7].

APOE là một lipoprotein phổ biến trong não, tham gia vào quá trình cân bằng nội môi cholesterol. Nó làm trung gian trong việc bảo vệ, sửa chữa tế bào thần kinh và được coi là chất vận chuyển hỗ trợ loại bỏ amyloid-beta (A β) vào máu. Gen APOE nằm trên nhiễm sắc thể số 19 và bao gồm ba alen: APOE ϵ 2 – nguy cơ mắc Alzheimer thấp; APOE ϵ 3 - alen phổ biến nhất; và APOE ϵ 4 - làm tăng nguy cơ mắc bệnh Alzheimer từ hai đến ba lần. Đồng hợp tử (nghĩa là mang hai alen APOE ϵ 4) có nguy cơ mắc bệnh tăng gấp 12 lần so với những người có hai alen APOE ϵ 3. Trong khi đó, các đồng hợp tử APOE ϵ 2/ ϵ 2 có nguy cơ mắc bệnh Alzheimer giảm rõ rệt.

Ba alen APOE $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ và $\epsilon 4$, khác nhau về trình tự axit amin số 112 và 158.

Tại các vị trí này, các alen $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ và $\epsilon 4$ lần lượt chứa cysteine/cysteine, cysteine/arginine và arginine/arginine. Arginine làm tăng tổng điện tích của protein, làm cho APOE $\epsilon 4$ bị oxy hóa liên kết với A β nhanh hơn nhiều so với $\epsilon 3$ và làm tăng sự lắng đọng A β trong các mảng amyloid. Ngoài ra, alen $\epsilon 4$ không hiệu quả trong việc vận chuyển A β vào máu và do đó làm tăng lắng đọng A β theo thời gian. Mặt khác, APOE $\epsilon 4$ cũng liên quan đến các tổn thương protein tau liên kết vi ống và ảnh hưởng đến hoạt động của choline acetyltransferase ở vùng hải mã ở bệnh nhân Alzheimer [6].

Ngoài APOE, các gen khác liên quan đến đột biến gen trội trên nhiễm sắc thể thường như APP, PSEN1, PSEN2 cũng đóng vai trò quan trọng ở những bệnh Alzheimer có tính chất gia đình, và gặp ở 10% các trường hợp Alzheimer khởi phát ở người trẻ.

4. DẤU ẤN SINH HỌC (BIOMARKER) TRONG BỆNH ALZHEIMER

Thuật ngữ “Biomarker” viết tắt của “biological marker – dấu ấn sinh học” dùng để chỉ đặc điểm hoặc dấu hiệu có thể đo lường được, giúp đánh giá khách quan quá trình sinh học bình thường, quá trình bệnh lý hoặc phản ứng sinh học đối với can thiệp điều trị [8]. Các biomarker được dùng trong bệnh Alzheimer bao gồm: hình ảnh học, xét nghiệm A β 42, t-tau, p-tau trong máu và dịch não tủy. Nếu như trước đây các xét nghiệm về hình ảnh học và dịch não tủy được tập trung nhiều do đặc hiệu và có giá trị cao trong chẩn đoán, thì hiện nay các xét nghiệm biomarker trong máu, nước bọt, da, ... đang được nghiên cứu nhiều hơn do tính không xâm lấn và dễ thực hiện trong cộng đồng.

4.1. Hình ảnh học

- Cộng hưởng từ (MRI)

Các tổn thương trên MRI có thể thấy ở bệnh nhân Alzheimer bao gồm teo não toàn thể, teo não khu trú, các tổn thương chất trắng. Tuy nhiên tổn thương đặc trưng

nhất là giảm thể tích hồi hải mã và teo thùy thái dương trong.

- F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET)

Chụp PET với các đánh dấu amyloid (florbetapir F-18, flutemetamol F-18, florbetaben F-18) giúp đánh giá các tổn thương amyloid trong não, qua đó giúp hỗ trợ chẩn đoán cũng như chẩn đoán phân biệt bệnh Alzheimer với các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ khác.

- Tau PET

Chụp PET với chất đánh dấu tau (flotaucipir F-18) được FDA chấp thuận để đánh giá các tổn thương dạng đám rối tơ thần kinh ở bệnh nhân Alzheimer.

4.2. Xét nghiệm dịch não tủy

Xét nghiệm dịch não tủy giúp loại trừ nhiều chẩn đoán phân biệt, đặc biệt trong những trường hợp bệnh cảnh sa sút trí tuệ không điển hình và có nhiều nguyên nhân đang được cân nhắc. Ngoài ra, dịch não tủy còn giúp thực hiện xét nghiệm các biomarker liên quan đến bệnh Alzheimer.

Các biomarker trong dịch não tủy để chẩn đoán bệnh Alzheimer ngày càng được nghiên cứu rộng rãi, và được thực hiện ngày càng nhiều tại các trung tâm sa sút trí tuệ trên thế giới trong vòng 20 năm gần đây.

Xét nghiệm biomarker trong dịch não tủy bao gồm:

- **Giảm beta amyloid 42 (A β 42):** giảm A β 42 xuất hiện khi các mảng amyloid bắt đầu hình thành, liên quan đến sự tích tụ A β 42 để tạo thành các mảng amyloid

- **Tăng tổng tau (t-tau) và p-tau:** bắt đầu tăng ngay sau khi các mảng amyloid hình thành và nhiều năm trước khi xuất hiện số lượng đáng kể các đám rối sợi thần kinh.

Trong hai xét nghiệm này, xét nghiệm p-tau có độ đặc hiệu cao hơn, phản ánh cơ chế bệnh sinh trong bệnh Alzheimer. Trước đây, xét nghiệm p-tau đều thực hiện qua xét nghiệm miễn dịch để phát hiện protein tau bị phosphoryl hóa tại vị trí threonine 181 (p-tau181). Tuy nhiên, trong những năm gần đây, xét nghiệm biomarker mới p-tau217 (phosphoryl hóa tại

vị trí threonine 217) và p-tau231
(phosphoryl hóa tại vị trí threonine

231) đã ra đời, cho thấy độ nhạy với thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer cao hơn p-tau181. Cụ thể các nghiên cứu cho thấy, xét nghiệm p-tau217 và p-tau231 tăng trước khi có sự biến đổi p-tau181, thậm chí trước khi xuất hiện dương tính trên chụp Amyloid PET [9].

Mô hình xét nghiệm có **giảm A β 42** và **tăng t-tau và p-tau** gợi ý nhiều đến bệnh Alzheimer. Ngoài ra việc tính các tỷ lệ liên quan: A β 42: A β 40, t-tau: A β 42 và p-tau: A β 42 cũng có giá trị cao trong chẩn đoán [2].

Bảng 1. Biến đổi các biomarker trong bệnh Alzheimer

Biomarker	Biến đổi
A β 42, A β 42: A β 40	Giảm
t-tau, t-tau: A β 42	Tăng
p-tau181, p-tau217, p-tau231, p-tau: A β 42	Tăng

4.3. Xét nghiệm máu

So với xét nghiệm biomarker trong dịch não tủy, xét nghiệm biomarker trong máu là xét nghiệm ít xâm lấn, không đòi hỏi nhiều về kỹ thuật, có thể thực hiện rộng rãi trong cộng đồng. Đặc biệt xét nghiệm máu cũng có giá trị trong đánh giá các rối loạn khác ngoài bệnh Alzheimer như xét nghiệm chuỗi nhẹ sợi thần kinh (NfL), biomarker trong bệnh Creutzfeldt-Jakob, ...

Tuy nhiên, biomarker trong huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn nhiều so với trong dịch não tủy. Các xét nghiệm biomarker trong máu bao gồm tỷ lệ A β 42: A β 40, kiểu gen APOE, p-tau181, p-tau217, p-tau231 [2].

Ngoài ra các biomarker mới như chụp hình võng mạc và các dấu ấn sinh học ở nước bọt, da vẫn đang được nghiên cứu.

4.4. Hệ thống ATN trong phân loại bệnh Alzheimer

Các đặc điểm biomarker liên quan đến sự thay đổi bệnh lý AD được sắp xếp thành một hệ thống gọi là phân loại ATN, trong đó từng dấu hiệu đều được xét dương tính hoặc âm tính [10].

- “A” (amyloid) dùng để chỉ dấu ấn sinh học A β : thể hiện qua chụp cắt lớp phát xạ positron amyloid dương tính (PET) với khả năng giữ phối tử cao hoặc mức A β -42 trong dịch não tủy (CSF) giảm.
- “T” (tau) dùng để chỉ dấu ấn sinh học tau: tau PET dương tính với khả năng lưu giữ phối tử cao hoặc tau phosphoryl hóa (p-tau) trong dịch não tủy tăng.
- “N” (neurodegeneration) dùng để chỉ các dấu ấn sinh học của sự thoái hóa thần kinh hoặc tổn thương tế bào thần kinh: [18F]-fluorodeoxyglucose–PET giảm chuyển hóa, teo não ở các vùng đặc trưng trên hình ảnh cộng hưởng từ cấu trúc (MRI) hoặc tổng lượng tau (t-tau) dịch não tủy tăng cao [10].

Bảng 2. Phân loại ATN trong bệnh Alzheimer (Alzheimer disease – AD)

Phân loại ATN	Giai đoạn		
	Chức năng nhận thức không bị ảnh hưởng	Suy giảm nhận thức nhẹ	Sa sút trí tuệ
A- T- N-	AD Biomarker bình thường Chức năng nhận thức bình thường	AD Biomarker bình thường với suy giảm nhận thức nhẹ	AD Biomarker bình thường với sa sút trí tuệ

A+ T- N-	Thay đổi bệnh học trong bệnh Alzheimer giai đoạn tiền lâm sàng	Thay đổi bệnh học trong bệnh Alzheimer với suy giảm nhận thức nhẹ	Thay đổi bệnh học trong bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ
A+ T+ N-	Bệnh Alzheimer giai đoạn tiền lâm sàng	Bệnh Alzheimer giai đoạn MCI	Bệnh Alzheimer với sa sút trí tuệ
A+ T+ N+			
A+ T- N+	Thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer và các bệnh không phải Alzheimer, không suy giảm nhận thức	Thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer và các bệnh không phải Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ	Thay đổi bệnh học của bệnh Alzheimer và các bệnh không phải Alzheimer, sa sút trí tuệ
A- T+ N-	Thay đổi bệnh học không phải bệnh Alzheimer, không có suy giảm nhận thức	Thay đổi bệnh học không phải bệnh Alzheimer, suy giảm nhận thức nhẹ	Thay đổi bệnh học không phải bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ
A- T- N+			
A- T+ N+			

5. ĐIỀU TRỊ THEO CƠ CHẾ THAY ĐỔI BỆNH

5.1. Điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh

Trước đây, điều trị bệnh Alzheimer chủ yếu là điều trị triệu chứng, khi bệnh nhân đã có biểu hiện sa sút trí tuệ trên lâm sàng. Tuy nhiên hiện nay, cùng với sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh cũng như sự ra đời của các xét nghiệm biomarker, các thuốc điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh ngày càng được nghiên cứu phát triển, giúp điều trị bệnh nhân ngay từ giai đoạn sớm.

Điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh (Disease modification treatments – DMTs) được định nghĩa là điều trị nhắm vào cơ chế bệnh sinh, qua đó làm cải thiện các quá trình sinh bệnh học dẫn đến chết tế bào, tạo ra các lợi ích về mặt lâm sàng. Mục tiêu của điều trị bằng DMTs là duy trì bệnh nhân ở mức chức năng cao nhất trong thời gian dài nhất.

Với việc điều trị bằng các thuốc này, các dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong việc chứng minh sự hiện diện của các thay đổi bệnh lý trong bệnh Alzheimer, qua đó giúp chẩn đoán sớm, lựa chọn các bệnh nhân phù hợp để điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh, theo dõi đáp ứng điều trị và các tác dụng phụ của thuốc [8].

Aducanumab và lecanemab là hai thuốc điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh đã được FDA chấp nhận. Đây là các kháng thể đơn dòng tái tổ hợp kháng lại beta amyloid. Thuốc được chỉ định điều trị trong: giai đoạn tiền triệu chứng của bệnh nhân Alzheimer nhằm mục đích ngăn chặn sự khởi phát của các triệu chứng; giai đoạn MCI của bệnh Alzheimer nhằm làm trì hoãn sự xuất hiện của sa sút trí tuệ; điều trị triệu chứng sa sút trí tuệ ở giai đoạn nhẹ nhằm trì hoãn sự tiến triển, bảo tồn chức năng nhận thức và duy trì chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

5.2. Vai trò của biomarker và một số lưu ý tại Việt Nam

- Chẩn đoán và lựa chọn bệnh nhân điều trị

Do cơ chế của các thuốc thay đổi bệnh là nhắm vào beta amyloid, nên điều kiện để lựa chọn bệnh nhân dùng các thuốc này là bệnh nhân phải có bằng chứng bệnh học của amyloid. Điều này có thể được xác định dựa trên PET hoặc amyloid dịch não tủy. Trong đó chụp FDG PET cho thấy hình ảnh tăng lắng đọng mảng amyloid ở vỏ não, xét nghiệm dịch não tủy có giảm Aβ42. Các nghiên cứu gần đây về chẩn đoán lâm sàng trong bệnh Alzheimer cho thấy có tới 40% bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh

Alzheimer giai đoạn sớm (MCI và bệnh sa sút trí tuệ mức độ nhẹ) không có bằng chứng sự hiện diện của mảng amyloid và không đáp ứng các tiêu chí sinh bệnh học của bệnh Alzheimer. Vì vậy, việc xét nghiệm dấu ấn sinh học của bệnh Alzheimer rất quan trọng để đảm bảo chẩn đoán đúng và việc sử dụng các thuốc thay đổi cơ chế bệnh là phù hợp về mặt bệnh học ở bệnh nhân. Bằng chứng hiện diện của mảng amyloid trên các dấu ấn sinh học cũng là tiêu chuẩn bắt buộc trong việc lựa chọn các bệnh nhân sử dụng các thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh.

Dấu ấn sinh học trong huyết tương được sử dụng để xác nhận sự hiện diện của bệnh Alzheimer đang được nghiên cứu. Trong đó xét nghiệm huyết thanh có tỷ lệ A β 42/40 giảm, nồng độ phospho-tau (p-tau) trong huyết tương tăng cao ở những bệnh nhân có mảng amyloid. Các xét nghiệm này có thể được sử dụng để sàng lọc nhằm xác định những bệnh nhân có khả năng cao có kết quả chụp PET dương tính hoặc bất thường amyloid dịch não tủy. Ngoài ra, các dấu ấn sinh học A β 42/40, p-tau huyết thanh kết hợp với kiểu gen APOE đã được chứng minh là đủ chính xác để chẩn đoán Alzheimer mà không cần phải chụp PET hoặc xét nghiệm dịch não tủy [11].

- Xác định các bệnh nhân nguy cơ cao với điều trị

Bất thường trên hình ảnh học liên quan đến amyloid (ARIA - Amyloid-related imaging abnormalities) gặp ở 40% các bệnh nhân điều trị bằng các thuốc thay đổi bệnh. ARIA có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, tuy nhiên thường gặp nhất trong 8 tuần đầu tiên hoặc khi tăng liều thuốc. ARIA có thể xuất hiện ở dạng phù não (ARIA-E) và/hoặc vi chảy máu não (ARIA-H).

Những bệnh nhân có gen APOE ϵ 4 có nguy cơ xuất hiện ARIA trong quá trình điều trị cao hơn và tổn thương nghiêm trọng hơn các bệnh nhân không mang gen này. Vì vậy xét nghiệm gen APOE ϵ 4 nên được

sàng lọc trước khi điều trị bằng các thuốc thay đổi bệnh để xác định các bệnh nhân có nguy cơ cao, và cần sự theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị.

Ngoài ra MRI sọ não cũng cần chụp tại thời điểm bắt đầu điều trị, trước liều thứ 5, 7 và 12 để đánh giá và theo dõi các tác dụng phụ trong quá trình điều trị, đặc biệt là ARIA. Không chỉ định điều trị cho những bệnh nhân có tổn thương não hoặc bằng chứng bệnh lý mạch máu não đáng kể tại thời điểm bắt đầu điều trị: xuất huyết não cấp hoặc bán cấp, có từ 4 tổn thương vi chảy máu trên hình ảnh học, nhồi máu kích thước >1,5cm, bệnh chất trắng lan tỏa, hoặc hình ảnh lắng đọng sắt ở bất kỳ vị trí nào. Các lần chụp theo dõi trong quá trình điều trị nên được chụp trên cùng một thiết bị với cùng kĩ thuật chụp để có sự so sánh tốt nhất [12].

6. KẾT LUẬN

Cùng với sự hiểu biết về bệnh học của bệnh Alzheimer, các dấu ấn sinh học liên quan đến bệnh ngày càng được quan tâm và nghiên cứu. Sự phát triển của xét nghiệm gen và các dấu ấn sinh học đóng góp vai trò quan trọng trong chẩn đoán sớm cũng như xác định các bệnh nhân có chỉ định điều trị với các thuốc điều trị theo cơ chế thay đổi bệnh.

Tại Việt Nam, hiện nay mới chỉ xét nghiệm được gen APOE ϵ 4, các xét nghiệm biomarker khác cũng như phương pháp điều trị bằng các thuốc theo cơ chế thay đổi bệnh chưa thực hiện được. Tuy nhiên, các chính sách chăm sóc người cao tuổi của nước ta đã bắt đầu chú ý đến bệnh sa sút trí tuệ và chủ trương nâng cao việc chẩn đoán và điều trị sớm tại cộng đồng. Điều này càng đòi hỏi sự cần thiết thực hiện các nghiên cứu về gen và biomarker trong chẩn đoán và điều trị bệnh Alzheimer tại Việt Nam trong thời gian tới.

Lời cảm ơn

Xin trân trọng cảm ơn các thầy cô Bộ môn Thần kinh, Bệnh viện Lão khoa trung

ương và Trường Đại học Minnesota đã hỗ trợ trong việc thực hiện bài tổng quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Serafettin Gunes, Yumi Aizawa, Takuma Sugashi et al (2022).** Biomarkers for Alzheimer's Disease in the Current State: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(4962).
2. **Schindler S.E. (2022).** Fluid Biomarkers in Dementia Diagnosis (2022). *CONTINUUM (MINNEAP MINN)*, 28(3, DEMENTIA):822–833.
3. **M. Owen, N. Bose, L. Nisenbaum et al (2023).** The Critical Role of Biomarkers for Drug Development Targeting the Biology of Aging. *J Prev Alz Dis*, 4(10):729-742.
4. **Sasmita A.O. (2018).** Current viral-mediated gene transfer research for treatment of Alzheimer's disease. *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews*.
5. **Schneider J.A. (2022).** Neuropathology of Dementia Disorders. *CONTINUUM (MINNEAP MINN)*, 28(3, DEMENTIA): 834–851.
6. **Yu-Ying Sun, Zhun Wang & Han-Chang Huang (2023).** Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 43:3115–3136.
7. **Jayadev S. (2022).** Genetics of Alzheimer Disease. *CONTINUUM (MINNEAP MINN)*, 28(3, DEMENTIA):852–871.
8. **Cummings J. (2019).** The Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. *Adv Exp Med Biol*, 1118:29-61.
9. **Dorian Julian Jarek, Hubert Mizerka, et al (2024).** Evaluating p-tau217 and p-tau231 as Biomarkers for Early Diagnosis and Differentiation of Alzheimer's Disease: A Narrative Review. *Biomedicines*, 12(4).
10. **Emerlee Andersen, Bryce Casteigne, William Daniel Chapman et al (2021).** Diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease. *ELSEVIER*, 5.
11. **Jeffrey Cummings and Jefferson Kinney (2022).** Biomarkers for Alzheimer's Disease: Context of Use, Qualification, and Roadmap for Clinical Implementation. *Medicina*, 58(4962).
12. **J. Cummings, P. Aisen, L.G. Apostolova et al (2021).** Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*, 8(4):398-410.

SUMMARY

THE ROLE OF APOE ε4 AND BIOMARKER IN TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE ACCORDING TO THE MECHANISM OF DISEASE MODIFICATION

**Hoang Mai Phuong^{1,2}, Pham Thang², Nguyen Trung Anh^{1,2}, William Mantyh³,
Huong Nguyen³, Nguyen Thanh Binh², Tran Thi Thanh Huong²,
Nguyen Thi Thanh Binh², Le Thi Ngoc², Nguyen Phuong Anh²,
Nguyen Thanh Binh^{1,2}**

¹Ha Noi Medical University, ²National Geriatric Hospital, ³University of Minnesota

Among the causes of dementia, Alzheimer's disease is the most common cause, accounting for 60-70%. In the past 20 years, many genetic tests and biomarkers have been developed to help early diagnosis and treatment of diseases. The test helps provide pathological evidence of Alzheimer's disease, helping to diagnose the disease in the preclinical stage. As disease-modifying treatments for Alzheimer's disease begin to develop, biomarker testing becomes increasingly important in identifying patients for

treatment. In particular, the development of genetic testing and serum biomarkers (APOE gene, amyloid- β A β 42/A β 40, t-tau, p-tau181, p-tau217) allows easy and accurate testing on patients. core. In the future, there will be more and more biomarker tests that will help with early diagnosis, thereby selecting appropriate treatment subjects as well as monitoring and predicting drug treatment based on disease-modifying mechanisms.

Keywords: dementia, biomarker, APOE, Alzheimer disease.