

# Vai trò các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer

Võ Văn Giàu<sup>1,2,\*</sup>, Nguyễn Minh Nam<sup>1,2</sup>, Võ Văn Tới<sup>3</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## TÓM TẮT

Bệnh Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) là dạng sa sút trí tuệ phổ biến nhất ở người cao tuổi, được đặc trưng về mặt lâm sàng bởi sự suy giảm dần dần của trí nhớ và các chức năng nhận thức khác dẫn đến mất khả năng tự chủ và có thể dẫn đến tử vong. Với tuổi thọ ngày càng tăng, AD đang trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng chú ý trên toàn thế giới, đặc biệt là ở những quốc gia đang phát triển bao gồm Việt Nam. Trong khi hiện nay chưa có phương pháp điều trị hiệu quả cho căn bệnh này thì việc phát hiện sớm AD là rất quan trọng góp phần làm chậm sự tiến triển, ngăn ngừa và hạn chế tỷ lệ tử vong của bệnh cũng như giảm gánh nặng trong chăm sóc sức khỏe. Việc chẩn đoán AD thông thường dựa vào các tiêu chí bệnh lâm sàng, bao gồm đánh giá tình trạng nhận thức, kiểm tra chức năng thần kinh và xét nghiệm hình ảnh não. Tuy nhiên, những phương pháp chẩn đoán hình ảnh này chỉ được kết luận trong giai đoạn nặng của bệnh, trong khi sinh lý AD bắt đầu vài thập kỷ trước khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên. Do đó, điều đặc biệt quan trọng là cần xác định các dấu ấn sinh học tiềm năng có thể được sử dụng trong việc phát hiện sớm AD, tức là trước khi các dấu hiệu lâm sàng xuất hiện, nhằm hỗ trợ công tác điều trị được hiệu quả hơn. Trong bài tổng quan này chúng tôi sẽ tổng hợp, nêu bật các nghiên cứu hiện tại cũng như quan điểm trong tương lai về vai trò của dấu ấn sinh học trong tầm soát, chẩn đoán, điều trị và theo dõi AD.

**Từ khoá:** Bệnh Alzheimer, mất trí nhớ, dấu ấn sinh học, chẩn đoán

<sup>1</sup>Bộ môn Kỹ thuật Y sinh, Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

<sup>2</sup>Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

<sup>3</sup>Khoa Kỹ thuật Y sinh, Đại học Quốc tế, ĐHQG-HCM, Việt Nam

## Liên hệ

Võ Văn Giàu, Bộ môn Kỹ thuật Y sinh, Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe Sinh sản, Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: vvgiau@medvnu.edu.vn

## Lịch sử

- Ngày nhận: 11-01-2021
- Ngày chấp nhận: 07-04-2021
- Ngày đăng: 15-04-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i1.458



## Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



## GIỚI THIỆU

Bệnh Alzheimer (Alzheimer's disease - AD) là bệnh gây ra những thay đổi bất thường trong não, chủ yếu ảnh hưởng đến trí nhớ và khả năng trí tuệ khác và là nguyên nhân quan trọng gây ra tử vong ở người cao tuổi. Năm 2006, có khoảng 26,6 triệu người toàn cầu bị ảnh hưởng bởi AD<sup>1</sup>, tỷ lệ này dự kiến sẽ tăng gấp 4 lần, tức là cứ 85 người thì có 1 người sống chung với căn bệnh này đạt mốc 131 triệu người vào năm 2050<sup>2</sup>. Mặc dù có rất nhiều nỗ lực nghiên cứu nhằm tìm ra giải pháp điều trị hiệu quả để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, cho đến ngày nay - qua một thế kỷ kể từ khi nó được mô tả lần đầu tiên bởi Alois Alzheimer năm 1907, AD hiện vẫn chưa có thuốc chữa<sup>3</sup>.

AD được xác định nguyên nhân do sự gấp nếp sai lệch của phân tử protein gây nên sự tích tụ protein amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) có các gấp nếp bất thường. Đây là những peptid gắn liền kết với nhau hợp thành các mảng bám amyloid. Mảng bám amyloid xuất phát từ sự phân cắt protein tiền thân amyloid (amyloid precursor protein - APP) bởi 3 enzym:  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$  secretase<sup>4</sup>. Các monomer là sản phẩm của sự phân cắt này, sau đó trải qua sự thay đổi về cấu hình ở nồng độ cao để hình thành các cấu trúc bậc ba của dạng tấm beta. Những mảnh này sau đó kết hợp lại thành các

oligomer (là dimer hoặc trimer), chúng dường như là các chất độc thần kinh, không hòa tan xung quanh các tế bào thần kinh và dần dần thành các mảng  $A\beta$ <sup>5</sup>. Sự tích tụ của các vi sợi (fibril) amyloid, được coi là dạng có độc tố làm ngăn cản cân bằng ion canxi trong tế bào, kích hoạt sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis)<sup>6</sup>. Bên cạnh đó AD cũng được xem là một chứng bệnh tauopathy do sự phosphoryl hóa quá mức của protein tau dẫn đến protein tau không thể liên kết với protein liên kết vi ống làm cho vi ống không ổn định<sup>7</sup>. Các protein tau ở dạng tự do này tạo ra tình trạng lộn xộn của các neurofibrin tạo thành các đám rối sợi thần kinh (neurofibrillary tangles - NFT). Các sợi này có ảnh hưởng nhiều đến chức năng nội bào. Sự tập hợp các protein  $A\beta$  ngoại bào và sự hình thành protein tau nội bào được xem là 2 dấu hiệu bệnh lý điển hình của AD<sup>8-10</sup>. Các nguyên nhân bệnh lý khác như sự viêm nhiễm<sup>11</sup>, rối loạn điều hòa miễn dịch<sup>12</sup>, tổn thương mạch máu<sup>13</sup>, stress oxy hóa<sup>14</sup>, và rối loạn chức năng của ty thể (mitochondrion)<sup>15</sup> cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế sinh AD.

Các phân tích giải phẫu học cho thấy các thay đổi bệnh lý lan rộng khắp vỏ não và các cấu trúc xung quanh, đặc biệt là vùng đồi thị<sup>16</sup>. Ở giai đoạn lâm sàng, bệnh được chẩn đoán thông qua kết quả chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI)

**Trích dẫn bài báo này:** Giàu V V, Nam N M, Tới V V. **Vai trò các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán sớm bệnh Alzheimer.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(1):122-133.

và cắt lớp phát xạ (positron emission tomography - PET) để phát hiện sự bất thường tại số vùng vỏ não liên quan đến sự tích tụ protein A $\beta$ , quá trình phosphoryl hóa protein tau và sự thoái hóa thần kinh. Mật độ các kết quả hình ảnh não này có thể cung cấp các giá trị tiên lượng bệnh ở ngay giai đoạn suy giảm nhận thức nhẹ (mild cognitive impairment - MCI) nhưng chỉ chính xác khi não bệnh nhân có hiện tượng teo và có sự tích tụ protein A $\beta$ <sup>17,18</sup>. Tuy nhiên, các dấu ấn sinh học hình ảnh nêu trên đóng vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán, nhận định về diễn tiến của bệnh, nhưng việc áp dụng, kết hợp chúng song song với các dấu ấn sinh học khác có thể mang lại giá trị tiên lượng sớm và hiệu quả hơn.

Các phương pháp điều trị hiện tại chỉ giúp giảm một phần triệu chứng bệnh, bệnh không thể chữa khỏi, là áp lực rất lớn về mặt xã hội, tâm lý, sức khỏe, kinh tế đối với cuộc sống của những người chăm sóc. Mặc dù bệnh hiện nay chưa có phương pháp điều trị hiệu quả nhưng việc can thiệp làm chậm sự tiến triển của bệnh ở giai đoạn khởi phát là cần thiết. Bệnh này được cho là có một giai đoạn tiền lâm sàng kéo dài, trong đó người bệnh có biểu hiện suy giảm rất nhẹ về nhận thức hoặc không, đi kèm sự xuất hiện và thay đổi các dấu ấn sinh học đã được chứng minh bao gồm bệnh lý liên quan các protein A $\beta$  và tau<sup>19,20</sup>. Lĩnh vực nghiên cứu các dấu ấn sinh học liên quan AD rất phát triển trong suốt những năm gần đây. Giả thuyết liên quan đến sự mất cân bằng nồng độ protein A $\beta$  là sự kiện khởi đầu trong quá trình sinh AD<sup>21</sup>, cuối cùng dẫn đến các bệnh lý liên quan đến tích tụ protein tau, thoái hóa thần kinh, thay đổi nhận thức và hành vi. Do đó, việc tìm kiếm, sàng lọc và phát triển các dấu ấn sinh học sớm là rất quan trọng, có thể giúp cải thiện trong chẩn đoán AD, đặc biệt là giai đoạn tiền lâm sàng. Hơn nữa, việc phát hiện sớm sẽ góp phần làm chậm sự tiến triển của bệnh, giảm tỷ lệ mắc và tử vong bằng cách can thiệp sớm. Bài viết này nhằm cung cấp cái nhìn tổng quan về những tiến bộ chính trong lĩnh vực nghiên cứu dấu ấn sinh học liên quan đến AD trong hơn thập kỷ qua (Hình 1). Đồng thời vai trò hiện tại và ứng dụng trong tương lai của các dấu ấn sinh học này trong thực hành chẩn đoán cũng sẽ được mô tả.

## ĐỊNH NGHĨA DẤU ẤN SINH HỌC AD

Dấu ấn sinh học AD là thước đo những gì đang xảy ra bên trong cơ thể sống, được thể hiện qua kết quả của các xét nghiệm sinh hóa thần kinh và hình ảnh giúp đánh giá nguy cơ hoặc sự tình trạng của bệnh. Các dấu ấn sinh học có thể được sử dụng để chẩn đoán AD trong giai đoạn rất sớm, nhưng chúng cũng cung cấp các thước đo khách quan và đáng tin cậy về tiến

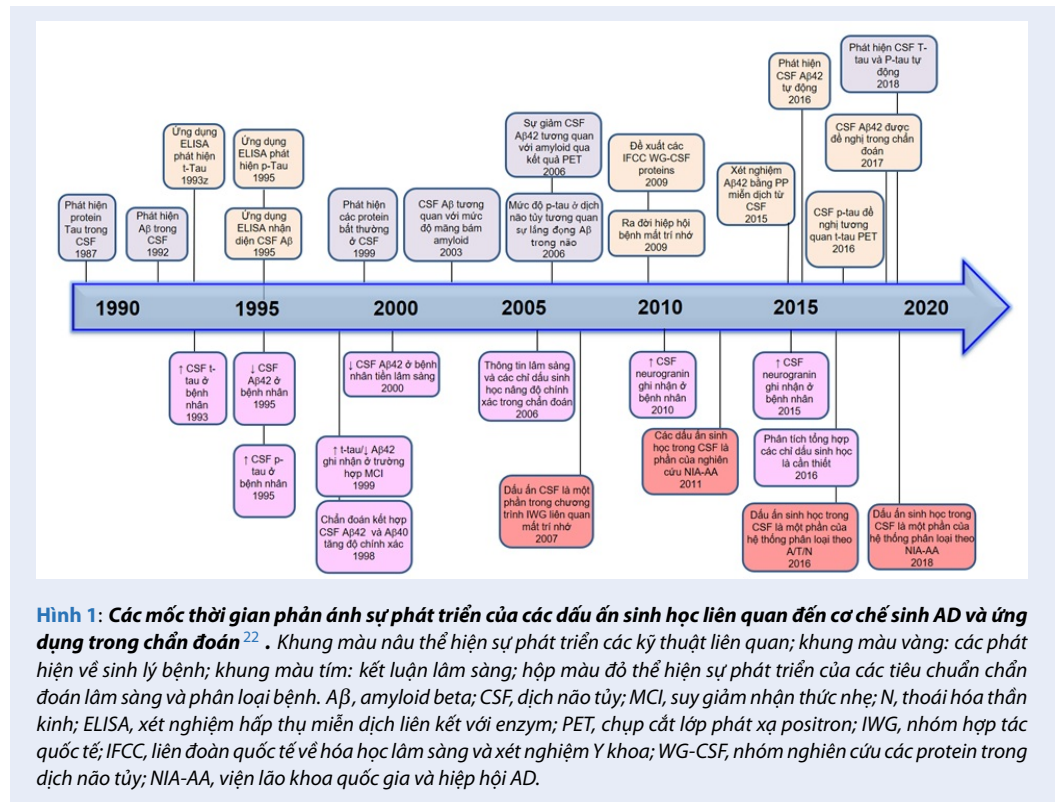
triển của bệnh. Bắt buộc phải chẩn đoán AD càng sớm càng tốt, bởi vì những thay đổi về bệnh lý thường xuất hiện trước các triệu chứng lâm sàng. Các dấu hiệu có thể đo được trong máu, dịch não tủy (cerebrospinal fluid - CSF), mức độ bệnh lý liên quan sự lắng đọng các protein amyloid hoặc tau trong não, các mô hình hoạt động của não trên chụp MRI hoặc PET chức năng hoặc đánh giá tình trạng của người bệnh qua các bài kiểm tra nhận thức.

## DẤU ẤN SINH HỌC HÌNH ẢNH

Sự lắng đọng của protein A $\beta$  trong các vùng của vỏ não là một dấu hiệu bệnh lý của AD được cho là có trước các triệu chứng lâm sàng vài năm<sup>23-25</sup>. Đặc điểm này có thể được sử dụng để tiên lượng sự tiến triển và nguy cơ mắc AD, đặc biệt trong giai đoạn khởi phát. Việc định lượng sự lắng đọng protein A $\beta$  trong não dựa vào các dẫn xuất trung tính của thioflavin-T được xây dựng và phát triển ban đầu bởi các nhà khoa học tại trường Y thuộc Đại học Pittsburgh<sup>26,27</sup>. Dấu ấn này sau đó được sử dụng và phát triển thành phương pháp phát hiện amyloid—N-methyl-[11C]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole với tên gọi Pittsburgh Compound B (PiB) và được kết hợp sử dụng cùng với chụp cắt lớp phát xạ PET<sup>28</sup>. Ngày nay, kỹ thuật này biết đến như PiB-PET và được xem như là phương pháp chuẩn không xâm lấn về định lượng mức độ lắng đọng protein A $\beta$  trong các vùng não cụ thể<sup>29,30</sup>.

Bên cạnh kỹ thuật PiB-PET, chụp cộng hưởng từ MRI cũng được sử dụng rộng rãi để xác định chi tiết sự teo bất thường trong não để nghiên cứu AD<sup>31</sup>. Sự teo của hồi hải mã là dấu hiệu phổ biến nhất cho AD ở giai đoạn đầu, có thể dễ dàng phát hiện bằng MRI độ phân giải cao. Ngoài ra, mất/giảm thể tích hồi hải mã có thể dự đoán quá trình diễn tiến bệnh ở giai đoạn MCI trước khi có triệu chứng lâm sàng của AD, với tỷ lệ chính xác khoảng 80%<sup>20,32-35</sup>, do đó dấu hiệu này cũng được đề xuất làm dấu ấn sinh học cho AD. Thông qua MRI có thể chẩn đoán sự giảm mật độ tế bào thần kinh và mất kết nối các liên hợp thần kinh (synapse) xảy ra khi sự tiến triển của AD qua giai đoạn lâm sàng<sup>36</sup>.

Hoạt động chức năng của não có thể được xác định bằng các kỹ thuật đo không tiếp xúc như hình ảnh cộng hưởng từ chức năng (functional magnetic resonance imaging - fMRI), điện não đồ (electroencephalography - EEG) hay quang phổ cận hồng ngoại chức năng (functional near-infrared spectroscopy - fNIRS). fMRI có ưu điểm là độ phân giải về không gian cao (1 mm) nhưng lại bị giới hạn về thời gian<sup>37</sup>. Trong khi đó EEG có độ phân giải về thời gian cao (1 ms) nhưng lại bị giới hạn về độ phân giải không



gian<sup>38</sup>. Đối với kỹ thuật fNIRS, cả độ phân giải không gian và thời gian đều có thể chấp nhận được và được dùng để đo sự thay đổi về nồng độ hemoglobin thông qua sự hấp thụ quang học khác nhau<sup>39</sup>. Cường độ của ánh sáng biến động được chuyển sang giá trị tương đối về nồng độ của oxy-hemoglobin (HbO) và deoxy-hemoglobin (HbR) sử dụng phương pháp MBLL (modified Beer-Lambert law)<sup>40</sup>. Bằng kỹ thuật này, những thay đổi về sự hấp thụ quang phổ được ghi lại theo thời gian thực và thường được sử dụng để đo lường chức năng bên trong não liên quan đến sự thay đổi nồng độ HbO và HbR do các hiệu ứng chuyển hóa oxy cục bộ trong sự hoạt động của não bộ<sup>41,42</sup>. Thông qua phép đo về những thay đổi HbO và HbR trong não bằng thiết bị fNIRS có thể phát hiện sớm những thay đổi bất thường liên quan đến AD trước khi người bệnh có các biểu hiện lâm sàng rõ ràng<sup>43,44</sup>. Mặc dù có một số báo cáo về việc ứng dụng kỹ thuật fNIRS trong việc chẩn đoán sớm AD<sup>44</sup>, cần có thêm bằng chứng từ những nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân lớn hơn để đánh giá tính đặc hiệu và độ nhạy của kỹ thuật trước khi áp dụng rộng rãi trong chẩn đoán lâm sàng.

## DẤU ẤN SINH HỌC TRONG DỊCH NÃO TỦY

Dịch não tủy (cerebrospinal fluid – CSF) được tiết ra từ đám rối mạch mạc trong các não thất, sau đó được luân chuyển trong hệ thống các não thất đến các bể chứa và vào trong khoang dưới nhện ở não và dọc theo tủy sống, do đó các thay đổi sinh hóa trong CSF sẽ một phần phản ánh các bệnh lý hiện đang diễn ra tại hệ thần kinh. Do đó, CSF là nguồn tối ưu cho các dấu ấn sinh học ở AD<sup>45</sup>. Các dấu ấn sinh học chủ yếu trong CSF bao gồm Aβ42, tổng protein tau (t-tau), và p-tau đã được nghiên cứu từ những năm 1990 và trở thành những dấu ấn sinh học đáng tin cậy trong chẩn đoán AD<sup>46,47</sup>. Sự giảm Aβ42 và tăng bất thường t-tau và p-tau trong CSF có thể được sử dụng để xác định AD ở giai đoạn tiền khởi với độ nhạy và độ đặc hiệu trên 80%<sup>48</sup>. Sự giảm Aβ42 trong CSF cũng là chỉ số hữu ích để dự đoán sự phát triển AD. Ngược lại với chỉ số Aβ42, Aβ40 trong CSF không có sự thay đổi đáng kể ở nhóm AD so với nhóm bình thường<sup>46</sup>. Janelidze và cộng sự cũng đã chỉ ra rằng tỷ lệ Aβ42/40 và Aβ42/38 giảm là dấu hiệu chẩn đoán AD tin cậy hơn so với Aβ42 trong CSF đơn thuần<sup>49</sup>. Gần đây, Aβ42 trong CSF đã được dùng để dự đoán AD tình trạng tiền lâm sàng ở những người bình

thường. Những phát hiện này cho thấy vai trò  $A\beta 42$  trong CSF có thể là dấu hiệu sớm để xác định tình trạng AD tiền lâm sàng. Kết hợp các phép đo khác như fluorodeoxyglucose PET, amyloid PET, sự giảm nồng độ protein  $A\beta 42$  và sự tăng nồng độ protein tau hoặc p-tau trong CSF trở thành các tiêu chí để chẩn đoán AD ở giai đoạn tiền khởi và giúp phân biệt AD với lão hóa thông thường<sup>50</sup>.

Protein tau nằm trong sợi trục thần kinh và đóng vai trò duy trì sự ổn định của các vi ống trong tế bào thần kinh của hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS). Tổn tại với sáu đồng dạng hòa tan và nhiều vị trí phosphoryl hóa<sup>51</sup>, các protein tau này sẽ tách rời khỏi các vi ống và tập hợp thành các dạng không hòa tan trong các tế bào thần kinh, được gọi là các đám rối tơ thần kinh<sup>52,53</sup>. Nồng độ t-tau trong CSF có thể đóng vai trò là dấu hiệu tổn thương tế bào thần kinh và tăng bất thường ở nhiều bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm AD, trong khi nồng độ của p-tau 181 hoặc p-tau 231 được ghi nhận tăng đáng kể ở AD so với các bệnh thoái hóa thần kinh khác. Do đó, p-tau có thể phản ánh sự tăng phosphoryl hóa của protein tau và sự hình thành các mảng bám<sup>54-56</sup> luôn được tìm thấy trong CSF của người mang AD<sup>57</sup>. Bằng phương pháp xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA), Vanmechelen và cộng sự đã ghi nhận p-tau 181 tăng lên đáng kể ở AD so với nhóm chứng cùng độ tuổi. Điều này, cho thấy p-tau 181 trong CSF có thể là một dấu ấn cụ thể hơn cho AD<sup>58</sup>. Tương tự như  $A\beta 42$ , t-tau và p-tau trong CSF cũng đã trở thành các tiêu chuẩn chẩn đoán AD có triệu chứng hoặc tiền lâm sàng.

## DẤU ẤN SINH HỌC DỰA TRÊN MÁU

Hạn chế chính trong nghiên cứu các dấu ấn sinh học trong CSF liên quan đến bệnh lý Alzheimer là tính xâm lấn và chi phí xét nghiệm cao, cản trở việc áp dụng chúng trong thực hành lâm sàng<sup>59</sup>. Các dấu ấn sinh học trong máu dễ tiếp cận hơn và có thể được sử dụng như một nguồn để sàng lọc và xác định những bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh từ MCI sang AD<sup>60</sup>. Có nhiều nỗ lực nghiên cứu gần đây để phát triển các dấu ấn sinh học dựa trên máu dựa trên các yếu tố liên quan đến protein A, tau, sự viêm, dấu hiệu sự tổn thương tế bào thần kinh, và dấu ấn di truyền đã được mô tả<sup>61</sup>. Tương tự  $A\beta$  trong CSF,  $A\beta 42$  và  $A\beta 40$  là các dấu ấn sinh học từ máu được nghiên cứu rộng rãi để chẩn đoán các trường hợp liên quan AD ở giai đoạn có triệu chứng và chưa. Nồng độ  $A\beta 42$  trong huyết tương cao và tỷ lệ  $A\beta 42 / A\beta 40$  giảm ở bệnh nhân cao tuổi có thể là dấu hiệu của sự tiến triển của bệnh từ nhận thức bình thường đến MCI

hoặc AD<sup>62</sup>. Mayeux và cộng sự cũng đã chỉ ra sự tăng nồng độ  $A\beta 42$  trong huyết tương trong khi không có sự thay đổi nồng độ  $A\beta 40$  là các dấu hiệu dùng để chẩn đoán sớm trước các trường hợp nghi ngờ có biểu hiện triệu chứng AD<sup>63</sup>. Nguy cơ khởi phát AD ở những người có  $A\beta 42$  cao trong huyết tương tăng hơn 2 lần so với những người có nồng độ  $A\beta 42$  trong huyết tương thấp<sup>63</sup>. Từ đó, sự giảm tỷ lệ  $A\beta 42/40$  được kiến nghị sử dụng như là dấu ấn sinh học để hỗ trợ trong chẩn đoán sớm AD<sup>64</sup>.

Protein tau trong huyết tương có thể là một dấu hiệu không đặc hiệu của sự thoái hóa thần kinh, và nồng độ được ghi nhận tăng lên đáng kể ở những AD bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ, chấn thương đầu và bệnh lý prion<sup>65</sup>. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa sự biến động nồng độ protein tau trong huyết tương và sự teo não ở bệnh nhân là dấu hiệu giúp sàng lọc ở giai đoạn khởi phát sớm<sup>66</sup>. Mặt khác, tỷ lệ nồng độ  $A\beta 42/A\beta 40$  thấp hơn so tỷ lệ nồng độ t-tau/ $A\beta 42$  và p-tau 181/ $A\beta 42$  trong huyết tương có thể giúp phân biệt AD so với nhóm chứng khỏe mạnh [78]. Phù hợp với những phát hiện về nồng độ của  $A\beta 42$  trong CSF thấp hơn ở AD, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy nồng độ  $A\beta 42$  trong huyết tương có xu hướng giảm ở AD hoặc các trường hợp MCI có amyloid dương tính. Do đó, việc sử dụng kết hợp các tỷ lệ  $A\beta 42 / A\beta 40$ ,  $A\beta 42 / A\beta 43$ ,  $A\beta 42 / APP669-711$ ,  $A\beta 42 / t$ -tau, hoặc  $A\beta 42 / p$ -tau 181 có thể giúp hỗ trợ chẩn đoán hoặc dự đoán chính xác AD ở giai đoạn tiền khởi<sup>67</sup>.

Mặc dù protein hiện diện trong huyết tương nêu trên có nhiều tiềm năng để phát triển thành các dấu ấn sinh học điển hình cho AD, có nhiều thách thức nhất định để áp dụng và tiêu chuẩn hóa chúng trong việc chẩn đoán. Thứ nhất, các protein này có nguồn gốc từ CNS hiện diện với nồng độ rất thấp ở ngoại vi sau khi chuyển tiếp qua hàng rào máu não (blood-brain barrier - BBB)<sup>65</sup>, ngụ ý rằng AD không chỉ giới hạn ở CNS mà thay vào đó là một bệnh toàn thân. Thứ hai, dạng  $A\beta$  thay đổi liên tục<sup>68</sup>, và nhiều loại protein khác nhau trong máu liên kết với A<sup>69</sup> trong khi nồng độ A trong huyết tương có thể biến động tùy thuộc vào chu kỳ sinh học do hệ thống thanh thải glymphatic<sup>70,71</sup>. Ngoài ra,  $A\beta$  cũng có thể được tạo ra ở ngoại vi do ảnh hưởng bởi các bệnh lý khác như viêm nhiễm và các rối loạn tim mạch, gan, thận và các bệnh rối loạn chuyển hóa khác cũng ảnh hưởng đến sự thanh thải của  $A\beta$  hoặc thành phần protein trong máu<sup>72</sup>. Do đó, việc phát triển các công cụ, phương pháp có thể phát hiện, định lượng các protein ngoại vi nói trên với độ nhạy và độ đặc hiệu cao là mục tiêu của các nghiên cứu về dấu ấn sinh học dựa trên máu.



## DẤU ẤN DI TRUYỀN

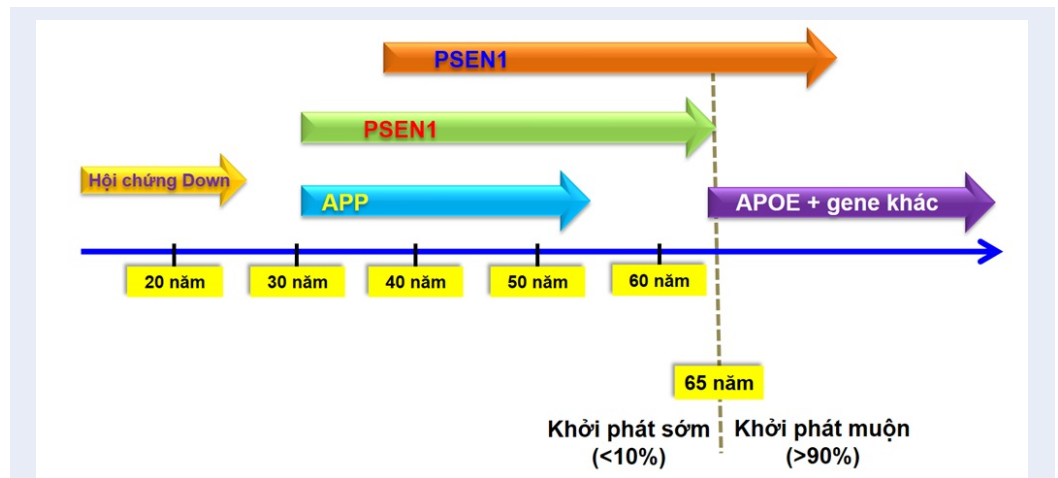
Về mặt di truyền, AD không đồng nhất và phức tạp, các gen *APP* (amyloid precursor protein), *PSEN1* (presenilin 1) và *PSEN2* (presenilin 2) có liên quan mật thiết đến AD khởi phát sớm <65 tuổi (early-onset Alzheimer's disease - EOAD), chiếm 5-10% các trường hợp mắc AD (Hình 2). Ngược lại, AD khởi phát muộn >65 tuổi (late-onset Alzheimer's disease - LOAD) có liên quan đến các gen khác bao gồm *APOE*  $\epsilon 4$  (apolipoprotein E- $\epsilon 4$ ), và hơn 20 gen khác nhau như *BINI* (Bridging Integrator 1), *CLU* (Clusterin), *PICALM* (Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein)... các gen này hầu hết được nhận diện thông qua các nghiên cứu liên kết toàn bộ hệ gen (genome-wide association study - GWAS) (<http://www.alzgene.org/>). Trong số các gen có liên quan đến LOAD, alen *APOE*  $\epsilon 4$  nổi lên như một ứng cử viên hứa hẹn nhất. Hiện nay việc sàng lọc các gen liên quan đến AD thường áp dụng các phương pháp giải trình tự thế hệ mới (next-generation sequencing - NGS), giải trình tự toàn bộ exome hay toàn bộ gen do chi phí thấp hơn và nhanh hơn.

Tuy nhiên, việc xác định một đột biến không phải là một yếu tố dự đoán nhất định về bệnh tật hoặc tuổi khởi phát, vì những đột biến này có thể khác nhau về mức độ thâm nhập và biểu hiện gen<sup>73</sup>. Ngày càng nhiều nghiên cứu báo cáo lợi ích của việc tiết lộ sớm chẩn đoán AD vì nó cho phép người bệnh lập kế hoạch cho tương lai của họ với khả năng tiếp cận tốt hơn với các dịch vụ hỗ trợ và chăm sóc y tế tốt. Trên thực tế, xét nghiệm *PSEN1* và *PSEN2* hiện được khuyến nghị cho những người bị sa sút trí tuệ khởi phát sớm có ít nhất một thành viên trong gia đình bị ảnh hưởng. Thử nghiệm *PSEN2* thậm chí còn được khuyến nghị cho những người cũng bị ảo tưởng hoặc ảo giác<sup>74</sup>. Tương tự như vậy, xét nghiệm *APP* hiện được khuyến nghị cho những người mắc chứng sa sút trí tuệ khởi phát sớm có ít nhất một thành viên trong gia đình bị ảnh hưởng và không xác định được đột biến ở các gen *PSEN1* hay *PSEN2*<sup>74</sup>.

Hai thập kỷ qua đã có những tiến bộ đáng kể trong nghiên cứu và khám phá về AD, đặc biệt là trong di truyền học. Từ ba gen *APP*, *PSEN1* và *PSEN2* được biết đến vào đầu những năm 1990, đến nay đã có hơn 20 gen khác nhau chứa các biến thể phổ biến đã được chứng minh có liên hệ với các trường hợp AD. Sự phát triển của các công nghệ mới và cải tiến những công nghệ hiện có sẽ giúp việc xác định thêm nhiều gen, alen và các cơ chế bệnh lý mới liên quan đến AD. Di truyền học sẽ tiếp tục cung cấp thông tin về nghiên cứu về cơ chế bệnh trong AD nhằm phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả trong tương lai.

## DẤU ẤN SINH HỌC LIÊN QUAN SỰ THƯƠNG TỔN CÁC LIÊN HỢP THẦN KINH

Có nhiều bằng chứng cho thấy sự giảm mật độ và hoạt động của các liên hợp thần kinh là một trong những dấu hiệu ban đầu ở nhiều bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương<sup>75,76</sup>. Một số dấu ấn sinh học hình thành do sự thương tổn tế bào và khớp thần kinh đã được nghiên cứu rộng rãi trong hơn thập kỷ qua. Trong đó, các chuỗi protein NFL (neurofilament light polypeptide) và VILIP-1 (visinin-like protein 1) đã được chứng minh có liên quan đến sự tổn thương các tế bào thần kinh<sup>77,78</sup>. Từ khi protein NFL được biểu hiện cao trong tế bào sợi trục thần kinh<sup>79</sup> dẫn đến sự tích tụ và tăng cao nồng độ protein NFL trong cả CSF và huyết tương và đây là dấu hiệu hứa hẹn về mức độ nghiêm trọng và tiến triển của AD<sup>80,81</sup>. Nồng độ NFL trong CSF thường tăng lên trong giai đoạn tiền lâm sàng và giai đoạn khởi phát sớm của AD<sup>81</sup>. Việc định lượng NFL trong mẫu máu đã được xác định bằng kỹ thuật đơn phân tử (Single Molecule Array – SIMOA) cho phép phát hiện bệnh ở giai đoạn tiền lâm sàng<sup>81</sup>. Trong khi nồng độ protein VILIP-1 tăng cao đáng kể được ghi nhận khi phân tích đơn lẻ hay kết hợp với các dấu ấn sinh học trong CSF khác (như t-tau, A $\beta$ 1-42, p-tau181, p-tau199, and p-tau231) có thể một một dấu hiệu có giá trị để chẩn đoán sớm AD, nhận biết bệnh nhân MCI có nguy cơ cao bị sa sút trí tuệ cũng như để phân biệt AD với chứng mất trí nhớ thể Lewy (LBD - Lewy Body Dementia)<sup>82</sup>. Điều quan trọng là nồng độ VILIP-1 hay tỉ lệ VILIP-1/A $\beta$ 42 trong CSF là các dấu hiệu phản ánh chính xác sự suy giảm nhận thức và khả năng teo toàn bộ não trong tương lai ở những người bình thường, so với t-tau, p-tau181, hoặc A $\beta$ 42 và tau / A $\beta$ 42 hoặc p-tau181 / A $\beta$ 42 trong CSF, tương ứng<sup>83-85</sup>. Bên cạnh đó các protein khác như neurogranin (Ng), các tiền protein synaptosome liên kết với protein-25 (SNAP-25), synaptotagmin-1 (Syt-1) hay synaptotagmin-1 (Syt-1) cũng được xác định là các dấu ấn sinh học điển hình cho AD<sup>86-90</sup>. Trong đó protein Ng được xem là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn liên quan đến sự tổn thương khớp thần kinh trong nhiều nghiên cứu và mô tả gần đây<sup>89-92</sup>. Đặc biệt, các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng sự biến động nồng độ protein Ng trong CSF có liên hệ chặt chẽ với sự lắng đọng protein amyloid ở vỏ não, chúng được xem là dấu ấn sinh học hữu ích trong chẩn đoán và tiên lượng sớm ở AD<sup>89,91</sup>. Bên cạnh một số protein tiềm năng khác liên quan đến sự thương tổn các khớp thần kinh như synapsin, synaptophysin, SNAP-25, SNAP-25a, SNAP-25b, GAP-43, synaptotagmin-1 (Syt-1), neuronal pentraxins (NPTX, NP), các protein



**Hình 2: Các yếu tố di truyền liên quan đến chứng mất trí nhớ của AD.** Bệnh được chia thành 2 nhóm chính theo độ tuổi, khởi phát sớm ( $\leq 65$  tuổi) chiếm <10%, thường liên quan đến sự khiếm khuyết di truyền ở 3 gen APP, PSEN1 và PSEN2, trong khi nhóm bệnh nhân khởi phát muộn chiếm >90% tập trung ở độ tuổi >65, nơi vai trò biến dị của APOE và hơn 20 gen khác đã được chứng minh.

liên kết với actin, neurofascin, các thành viên của họ protein Rab, SV2A, contactin-2 và neurexin... cũng được mô tả là các dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan các trường hợp AD gần đây<sup>22</sup>. Sự hình thành và tích tụ các protein liên quan đến các liên hợp thần kinh bị thương tổn cần được nghiên cứu thêm để giúp hiểu được các sự kiện bệnh lý và giúp phát triển thành các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán AD.

### CÁC DẤU ẤN SINH HỌC LIÊN QUAN PHẢN ỨNG VIÊM THẦN KINH VÀ RỐI LOẠN ĐIỀU HÒA MIỄN DỊCH

Các nghiên cứu lâm sàng và trên mô hình động vật cho thấy vai trò của rối loạn điều hòa miễn dịch bẩm sinh và mắc phải trong cơ chế sinh AD liên quan trực tiếp đến quá trình thoái hóa thần kinh<sup>10,93</sup>. Sự kích hoạt của các phản ứng viêm dẫn đến hình thành các bệnh lý liên quan protein amyloid và tau qua các mô hình động vật, và có liên quan đến sự lắng đọng A $\beta$  và các đám rối protein ở giai đoạn tiền lâm sàng ở AD<sup>94</sup>. Mặt khác, microglia là tế bào miễn dịch hiện diện trong CNS xuất phát từ các đại thực bào ngoại vi và đóng vai trò quan trọng trong việc giám sát miễn dịch trong não. Trong AD, microglia chủ yếu được kích hoạt bởi các A $\beta$  ngoại bào và là tác nhân trung gian cho quá trình thực bào A $\beta$  thông qua việc giải phóng interleukin (IL) -1 $\beta$ , IL-6 và yếu tố hoại tử khối u  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>95</sup>. Bên cạnh đó microglia cũng liên quan đến sự sản sinh các yếu tố tiền viêm như IL-18 và IL-12p70 làm gia tăng bệnh lý liên quan đến protein A $\beta$  thông qua các mô hình nghiên cứu *in vitro* và *in*

*vivo*<sup>96,97</sup>. Sự tăng biểu hiện IL-1 trong các tế bào microglia ở AD có liên quan đến bệnh lý protein A $\beta$  và tau, rối loạn chức năng cholinergic và suy giảm LTP<sup>98</sup>. IL-1 tương tác với  $\beta$ APP,  $\alpha$ -macroglobulin và APOE, và các biến thể di truyền của IL-1 đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến nguy cơ AD<sup>99</sup>. Thụ thể kích hoạt trên tế bào tủy-2 (TREM2) là một thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh hỗ trợ các chức năng bảo vệ tế bào bao gồm thực bào và hóa hướng động<sup>100</sup>, các biến thể trên TREM2 tăng nguy cơ đối với AD<sup>100,101</sup>. YKL-40 (còn được gọi là protein chitinase-3-like-1) là một glycoprotein được biểu hiện ở các tế bào hình sao như các mảng amyloid và có liên quan đến sự viêm và hình thành mạch<sup>102</sup>. Sự tăng cao protein YKL-40 trong CSF có liên quan đến các dấu ấn sinh học liên quan protein A, tau, và sự tổn thương synapse được ghi nhận ở các trường hợp AD<sup>103-105</sup>.

### DẤU ẤN SINH HỌC LIÊN QUAN STRESS OXY HÓA VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TY THỂ

Stress oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể đóng vai trò quan trọng trong sự thoái hóa thần kinh trung ương, bao gồm AD<sup>106</sup>. Những thay đổi về cấu trúc và chức năng trong ty thể, bao gồm giảm số lượng ty thể, tổn thất các enzym, suy giảm sự phân chia và dung hợp ty thể là các sự kiện gây tăng nguy cơ diễn tiến AD<sup>107</sup>. Tương tác trực tiếp giữa các peptit A $\beta$ , APP, hoặc tập hợp protein tau và màng ty thể hoặc suy giảm các enzym liên quan thúc đẩy sự hình thành và tích tụ của các gốc tự do độc hại<sup>108,109</sup>. Ngược lại, rối loạn chức

năng ty thể và stress oxy hóa cản trở quá trình xử lý APP bình thường, làm tăng biểu hiện của enzyme  $\beta$ -secretase, tăng cường độc tính của  $A\beta$  và thúc đẩy quá trình phosphoryl hóa tau thông qua việc kích hoạt enzym glycogen synthase kinase 3- $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) ở các mô hình nghiên cứu AD<sup>108,109</sup>. Tuy nhiên, các dấu ấn sinh học liên quan đến stress oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể liên quan đến AD vẫn còn khá hạn chế.

## CÁC DẤU ẤN SINH HỌC KHÁC

MicroRNAs (miRNA) là các phân tử RNA điều hòa không mã hóa có liên quan đến quá trình RNA silencing sau phiên mã và gần đây đã được chứng minh như là dấu ấn sinh học tiềm năng trong AD do tính ổn định, sự biểu hiện phổ biến và dễ dàng phân lập và nhận diện từ mô và máu. miRNAs có thể phản ánh các cơ chế gây bệnh khác nhau, cung cấp các dấu hiệu cần thiết để giúp hiểu hơn về AD. Nghiên cứu gần đây cho thấy sự hiện diện của 7-miRNA trong huyết tương như một marker giúp phân biệt nhóm AD và đối chứng<sup>110</sup>. Bên cạnh đó, miRNA khác liên quan AD (miRNA-22, miRNA-24, miRNA-29a, miRNA-29c, miRNA-132, miRNA138, miRNA-139, miRNA-146a, miRNA-146b and miRNA-346) cũng đã được ghi nhận và mô tả liên quan đến AD khởi phát sớm<sup>110</sup>.

Mặt khác, exosome với đường kính 30-150 nm, là các túi ngoại bào nhỏ được phóng thích từ hầu hết các loại tế bào và mang loại vật liệu như DNA, RNA, lipid và protein. Các exosome có nguồn gốc từ não bắt nguồn từ các tế bào thần kinh, tế bào hình hạt, tế bào vi mô, tế bào hình sao... có vai trò quan trọng trong việc truyền tín hiệu tế bào, tương tác giữa tế bào thần kinh<sup>110</sup>. Gần đây, do dễ dàng được thu nhận từ các dịch cơ thể khác nhau như máu, CSF và nước tiểu, các exosomes được biết đến như là một nguồn dấu ấn sinh học có giá trị trong chẩn đoán. Các protein p-tau181, p-S396-tau, và  $A\beta$ 42 được đo lường từ các chiết xuất của các exosome có nguồn gốc từ não được ghi nhận là cao đáng kể ở nhóm nghiên cứu so với đối chứng có thể giúp tiên lượng được nguy cơ phát triển của bệnh sớm hơn 10 năm trước khi người bệnh có biểu hiện lâm sàng điển hình của AD<sup>111</sup>. Nồng độ một số protein hiện diện trong exosome có nguồn gốc từ não, bao gồm synaptophysin, synaptopodin, synaptotagmin-2, GAP-43, NPTX2, neurexin-2, và synapsin-1 cũng được ghi nhận giảm ở đối tượng AD so với đối chứng<sup>112,113</sup>. Tuy nhiên, mặc dù có nhiều nghiên cứu nhằm xác định các dấu ấn sinh học trong exosome nhưng chỉ một số ứng viên tiềm năng đủ tiêu chuẩn để được ứng dụng trong chẩn đoán, tiên lượng sự tiến triển của bệnh. Trong tương lai, cần có các phương pháp tiếp cận sinh học có hệ thống trên quy

mô lớn để khám phá thêm về tiềm năng của exosome trong vai trò là những dấu ấn sinh học điển hình và cũng như cải thiện độ nhạy và độ đặc hiệu của chúng trong ứng dụng chẩn đoán và trị liệu.

## KẾT LUẬN VÀ ĐỊNH HƯỚNG TƯƠNG LAI

Dấu ấn sinh học cung cấp các công cụ có giá trị để đo lường và theo dõi các cơ chế bệnh khác nhau nhằm mở đường cho việc khám phá các mục tiêu điều trị mới. Trong một thập kỷ qua, các dấu ấn sinh học đã giúp cải thiện đáng kể sự hiểu biết của chúng ta về sinh lý phức tạp của AD. Tuy nhiên, việc nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để xác định các dấu ấn sinh học về sự rối loạn chức năng ty thể, bệnh mạch máu liên quan AD. Các mô hình y học dựa trên dấu ấn sinh học được cá nhân hóa là tương lai của khám phá thuốc và sẽ là một bước nhảy vọt quan trọng hướng tới việc tìm ra phương pháp chữa trị cho những người mắc AD và các rối loạn thoái hóa thần kinh khác.

Việc phát hiện đồng thời nhiều dấu ấn sinh học là rất cần thiết vì tính không đồng nhất và sự phức tạp của cơ chế sinh AD. Như thảo luận ở trên, tỷ lệ  $A\beta$ 42/ $A\beta$ 40 và p-tau181/ $A\beta$ 42 là các dấu ấn sinh học chẩn đoán chính xác hơn so với các chỉ số sinh học đơn lẻ trong việc dự đoán sự tiến triển của bệnh và phân biệt AD với các trường hợp khác. Các công nghệ mới như proteomics và genomics đã cho phép xác định các dấu ấn sinh học trong CSF và trong máu. Các kỹ thuật hình ảnh mới cũng đang được cải tiến giúp chẩn đoán và phát hiện những thay đổi của não sớm hơn.

Tuy nhiên, để một dấu ấn sinh học có thể được ứng dụng trong các chẩn đoán lâm sàng, chúng cần phải được xác nhận, chứng minh là ổn định và đáng tin cậy. Các dấu ấn sinh học như hình ảnh não, biến động của các protein trong CSF/huyết thanh, các dẫn ấn di truyền và các dịch tiết từ cơ thể tiếp tục là các nguồn hứa hẹn trong nghiên cứu hỗ trợ chẩn đoán AD trong tương lai gần.

## XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết rằng không có xung đột lợi ích trong công bố này.

## ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Các tác giả cùng đóng góp ý tưởng trong bài tổng quan này. Võ Văn Giàu tổng hợp tài liệu, xử lý thông tin, trình bày và viết bản thảo. Võ Văn Tới truyền đạt ý tưởng ban đầu, hướng dẫn tiếp cận và triển khai. Võ Văn Giàu, Nguyễn Minh Nam và Võ Văn Tới cùng chỉnh sửa và hoàn thiện bản thảo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Zheng H, Cheng B, Li Y, Li X, et al. TREM2 in Alzheimer's Disease: Microglial Survival and Energy Metabolism. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10(395). PMID: 30532704. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00395>.
- Babić LM, Borovečki F, Dejanović N, Hof PR, et al. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Visinin-Like Protein-1 Levels for Alzheimer's Disease Early Detection and Differential Diagnosis in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(3):765–778. PMID: 26836160. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-150705>.
- Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, et al. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *J Neurol Sci*. 2017;376:242–254. PMID: 28431620. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.031>.
- Baldacci F, Lista S, Cavedo E, Bonuccelli U, et al. Diagnostic function of the neuroinflammatory biomarker YKL-40 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert Rev Proteomics*. 2017;14(4):285–299. PMID: 28281838. Available from: <https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1304217>.
- Baldacci F, Toschi N, Lista S, Zetterberg H, et al. Two-level diagnostic classification using cerebrospinal fluid YKL-40 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13(9):993–1003. PMID: 28263742. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.021>.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795–804. PMID: 22784036. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>.
- Bitan G, Kirkitadze M D, Lomakin A, Vollers SS, et al. Amyloid beta -protein (Abeta) assembly: Abeta 40 and Abeta 42 oligomerize through distinct pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):330–335. PMID: 12506200. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.226816999>.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):605–613. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00530-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00530-1).
- Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(3):131–144. PMID: 20157306. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2010.4>.
- Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*. 1995;26(3):231–245. PMID: 8748926. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02815140>.
- Boas DA, Elwell CE, Ferrari M, Taga G. Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. *Neuroimage*. 2014;85:1–5. PMID: 24321364. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.033>.
- Bonilauri A, Sangiuliano Intra F, Pugnetti L, Baselli G, et al. A Systematic Review of Cerebral Functional Near-Infrared Spectroscopy in Chronic Neurological Diseases-Actual Applications and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8). PMID: 32806516. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080581>.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–259. PMID: 1759558. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00308809>.
- Brinkmalm A, Brinkmalm G, Honer W G, Frolich L, et al. SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2014;9:53. PMID: 25418885. Available from: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-53>.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi H M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3(3):186–191. PMID: 19595937. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>.
- Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;33(1):95–130. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(00\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00019-9).
- Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease*, 72 Pt A. 2014;p. 117–122. PMID: 24825318. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.001>.
- Klunk WE, Mathis CA. The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Current opinion in neurology*. 2008;21(6):683-7;PMID: 18989113. Available from: <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283168e1a>.
- Rajan KB, Wilson RS, Weuve J, Barnes LL, Evans DA. Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology*. 2015;85(10):898–904;PMID: 26109713. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001774>.
- Giau VV, Bagyinszky E, An SSA. Potential Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17);PMID: 31450692. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20174149>.
- Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science (New York, NY)*. 2002;297(5580):353-6;PMID: 12130773. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1072994>.
- Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Vo VG. Role of Body-Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease Diagnosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(5):326;PMID: 32443860. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050326>.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367(9):795-804 ;PMID: 22784036. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):357-67;Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).
- Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, Maruff P, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 11):2837-44;PMID: 17928318. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awm238>.
- Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Mathis CA. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life sciences*. 2001;69(13):1471-84;Available from: [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(01\)01232-2](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(01)01232-2).
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*. 2004;55(3):306-19;PMID: 14991808. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.20009>.
- Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, Schöll M, Almkvist O, Mousavi M, et al. Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 1):301-17;PMID: 21149866. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awq349>.
- Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease*. 2014;72 Pt A:117-22;PMID: 24825318. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.001>.
- Nordberg A, Carter SF, Rinne J, Drzezga A, Brooks DJ, Vanden-



- berghe R, et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(1):104-14;PMID: 22961445. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2237-2>.
31. Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L, Heinsen H, Hampel H. Novel MRI techniques in the assessment of dementia. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35 Suppl 1:S58-69;PMID: 18205002. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0703-z>.
  32. Wang PN, Lirng JF, Lin KN, Chang FC, Liu HC. Prediction of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: a prospective study in Taiwan. *Neurobiology of aging*. 2006;27(12):1797-806;PMID: 16321457. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.002>.
  33. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999;52(7):1397-403;PMID: 10227624. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1397>.
  34. Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim SY. Genetic Factors of Cerebral Small Vessel Disease and Their Potential Clinical Outcome. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17);PMID: 31484286. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20174298>.
  35. Giau VV, Bagyinszky E, An SSA, Kim S. Clinical genetic strategies for early onset neurodegenerative diseases. *Molecular & Cellular Toxicology*. 2018;14(2):123-42; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13273-018-0015-3>.
  36. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(2):67-77;PMID: 20139996. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>.
  37. Olman CA, Harel N, Feinberg DA, He S, Zhang P, Ugurbil K, et al. Layer-specific fMRI reflects different neuronal computations at different depths in human V1. *PLoS one*. 2012;7(3):e32536;PMID: 22448223. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032536>.
  38. Grover P, Venkatesh P. An Information-Theoretic View of EEG Sensing. *Proceedings of the IEEE*. 2017;105(2):367-84; Available from: <https://doi.org/10.1109/JPROC.2016.2615179>.
  39. Villringer A, Chance B. Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences*. 1997;20(10):435-42; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01132-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01132-6).
  40. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Physics in medicine and biology*. 1988;33(12):1433-42;PMID: 3237772. Available from: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/33/12/008>.
  41. Jahani S, Fantana AL, Harper D, Ellison JM, Boas DA, Forester BP, et al. fNIRS can robustly measure brain activity during memory encoding and retrieval in healthy subjects. *Scientific Reports*. 2017;7(1):9533;PMID: 28842618. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09868-w>.
  42. Boas DA, Elwell CE, Ferrari M, Taga G. Twenty years of functional near-infrared spectroscopy: introduction for the special issue. *NeuroImage*. 2014;85 Pt 1:1-5;PMID: 24321364. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.033>.
  43. Li R, Rui G, Chen W, Li S, Schulz PE, Zhang Y. Early Detection of Alzheimer's Disease Using Non-invasive Near-Infrared Spectroscopy. *Frontiers in aging neuroscience*. 2018;10:366;PMID: 30473662. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00366>.
  44. Bonilauri A, Sanguiliano Intra F, Pugnetti L, Baselli G, Baglio F. A Systematic Review of Cerebral Functional Near-Infrared Spectroscopy in Chronic Neurological Diseases-Actual Applications and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(8);PMID: 32806516. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080581>.
  45. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell*. 2015;163(5):1064-78;PMID: 26590417. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067>.
  46. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 1998;158(2):134-40; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00122-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00122-1).
  47. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010;6(3):131-44;PMID: 20157306. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4>.
  48. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2003;2(10):605-13; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00530-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00530-1).
  49. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF Abeta42/Abeta40 and Abeta42/Abeta38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Annals of clinical and translational neurology*. 2016;3(3):154-65;PMID: 27042676. Available from: <https://doi.org/10.1002/acn3.274>.
  50. Fossati S, Ramos Cejudo J, Deburne L, Pirraglia E, Sone JY, Li Y, et al. Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2019;11:483-92;PMID: 31334328. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadadm.2019.05.001>.
  51. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain research Brain research reviews*. 2000;33(1):95-130; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(00\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00019-9).
  52. Lee VM, Brunden KR, Hutton M, Trojanowski JQ. Developing therapeutic approaches to tau, selected kinases, and related neuronal protein targets. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006437;PMID: 22229117. Available from: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006437>.
  53. Lee VM, Balin BJ, Otvos L, Jr., Trojanowski JQ. A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science (New York, NY)*. 1991;251(4994):675-8;PMID: 1899488. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1899488>.
  54. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):614-29; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0).
  55. Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, et al. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011;49(3):353-66;PMID: 21342021. Available from: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.086>.
  56. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta neuropathologica*. 2018;136(6):821-53;PMID: 30488277. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1932-x>.
  57. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried J, Vanmechelen E. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? Molecular and chemical neuropathology. 1995;26(3):231-45;PMID: 8748926. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02815140>.
  58. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, Van Der Perre B, Sjogren M, et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neuroscience letters*. 2000;285(1):49-52; Available from: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01036-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01036-3).

59. Wilde A, Maurik IS, Kunneman M, Bouwman F, Zwan M, Willemsse EAJ, et al. Alzheimer's biomarkers in daily practice (ABIDE) project: Rationale and design. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;6:143-51;PMID: 28239639. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.003>.
60. Shekhar S, Kumar R, Rai N, Kumar V, Singh K, Upadhyay AD, et al. Estimation of Tau and Phosphorylated Tau181 in Serum of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Patients. *PLoS one*. 2016;11(7):e0159099;PMID: 27459603. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159099>.
61. Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature reviews Neurology*. 2018;14(11):639-52. ;PMID: 30297701. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0079-7>.
62. Jellinger KA, Janetzky B, Attems J, Kienzl E. Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'ALzheimer ASsociated gene'-a new blood biomarker? *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(4):1094-117;PMID: 18363842. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00313.x>.
63. Mayeux R, Honig LS, Tang MX, Manly J, Stern Y, Schupf N, et al. Plasma A[beta]40 and A[beta]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology*. 2003;61(9):1185-90;PMID: 14610118. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000091890.32140.8F>.
64. Zou K, Liu J, Watanabe A, Hiraga S, Liu S, Tanabe C, et al. Aβ43 is the earliest-depositing Aβ species in APP transgenic mouse brain and is converted to Aβ41 by two active domains of ACE. *The American journal of pathology*. 2013;182(6):2322-31;PMID: 23562443. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.053>.
65. Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, Trojanowski JQ, Montine TJ, Jeromin A, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2014;10(1):115-31;PMID: 23850333. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.013>.
66. Lista S, O'Bryant SE, Blennow K, Dubois B, Hugon J, Zetterberg H, et al. Biomarkers in Sporadic and Familial Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015;47(2):291-317;PMID: 26401553. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-143006>.
67. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554(7691):249-54;PMID: 29420472. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature25456>.
68. Bitan G, Kirkitadze MD, Lomakin A, Vollers SS, Benedek GB, Teplow DB. Amyloid beta -protein (Abeta) assembly: Abeta 40 and Abeta 42 oligomerize through distinct pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(1):330-5;PMID: 12506200. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.222681699>.
69. Marcello A, Wirths O, Schneider-Axmann T, Degerman-Gunnarsson M, Lannfelt L, Bayer TA. Circulating immune complexes of Abeta and IgM in plasma of patients with Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2009;116(7):913-20;PMID: 19415450. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0224-y>.
70. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Kasten T, Connors R, Morris JC, et al. β-amyloid dynamics in human plasma. *Archives of neurology*. 2012;69(12):1591-7;PMID: 23229043. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.18107>.
71. Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid-β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of aging*. 2014;35:S29-34;PMID: 24910393. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.035>.
72. Wang J, Gu BJ, Masters CL, Wang YJ. A systemic view of Alzheimer disease - insights from amyloid-β metabolism beyond the brain. *Nature reviews Neurology*. 2017;13(10):612-23;PMID: 28960209. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.111>.
73. Cauwenbergh C, Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(5):421-30. <https://doi.org/10.1038/gim.2015117>;PMID: 26312828.
74. Paulson HL, Igo I. Genetics of dementia. *Semin Neurol*. 2011;31(5):449-60;PMID: 22266883. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299784>.
75. Masliah E, Mallory M, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA, McKeel DW, Jr., et al. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;56(1):127-9;PMID: 11148253. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.56.1.127>.
76. Janezic S, Threlfell S, Dodson PD, Dowie MJ, Taylor TN, Potgieter D, et al. Deficits in dopaminergic transmission precede neuron loss and dysfunction in a new Parkinson model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(42):E4016-25;PMID: 24082145. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.1309143110>.
77. Laterza OF, Modur VR, Crimmins DL, Olander JV, Landt Y, Lee JM, et al. Identification of novel brain biomarkers. *Clinical chemistry*. 2006;52(9):1713-21;PMID: 16858073. Available from: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.070912>.
78. Lewczuk P, Ermann N, Andreasson U, Schultheis C, Podhorna J, Spitzer P, et al. Plasma neurofilament light as a potential biomarker of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):71;PMID: 30055655. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0404-9>.
79. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature reviews Neurology*. 2018;14(10):577-89;PMID: 30171200. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>.
80. Zetterberg H, Skillbäck T, Mattsson N, Trojanowski JQ, Portelius E, Shaw LM, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA neurology*. 2016;73(1):60-7;PMID: 26524180. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2015.3037>.
81. Mattsson N, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA neurology*. 2017;74(5):557-66;PMID: 28346578. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2016.6117>.
82. Babić LM, Borovečki F, Dejanović N, Hof PR, Šimić G. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid Visinin-Like Protein-1 Levels for Alzheimer's Disease Early Detection and Differential Diagnosis in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;50(3):765-78;PMID: 26836160. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-150705>.
83. Tarawneh R, D'Angelo G, Macy E, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, et al. Visinin-like protein-1: diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease. *Annals of neurology*. 2011;70(2):274-85;PMID: 21823155. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.22448>.
84. Tarawneh R, Head D, Allison S, Buckles V, Fagan AM, Ladenson JH, et al. Cerebrospinal Fluid Markers of Neurodegeneration and Rates of Brain Atrophy in Early Alzheimer Disease. *JAMA neurology*. 2015;72(6):656-65;PMID: 25867677. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2015.0202>.
85. Tarawneh R, Lee JM, Ladenson JH, Morris JC, Holtzman DM. CSF VILIP-1 predicts rates of cognitive decline in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2012;78(10):709-19;PMID: 22357717. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248e568>.
86. Zhang H, Theriault J, Kang MS, Ng KP, Pascoal TA, Rosa-Neto P, et al. Cerebrospinal fluid synaptosomal-associated protein 25 is a key player in synaptic degeneration in mild cog-

- nitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):80;PMID: 30115118. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0407-6>.
87. Brinkmalm A, Brinkmalm G, Honer WG, Frolich L, Hausner L, Minthon L, et al. SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2014;9:53;PMID: 25418885. Available from: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-53>.
  88. Öhrfelt A, Brinkmalm A, Dumurgier J, Brinkmalm G, Hansson O, Zetterberg H, et al. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):41;PMID: 27716408. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0208-8>.
  89. Mattsson N, Insel PS, Palmqvist S, Portelius E, Zetterberg H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid tau, neurogranin, and neurofilament light in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2016;8(10):1184-96;PMID: 27534871. Available from: <https://doi.org/10.15252/emmm.201606540>.
  90. Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, Herries E, Griest T, Fagan AM, et al. Diagnostic and Prognostic Utility of the Synaptic Marker Neurogranin in Alzheimer Disease. *JAMA neurology.* 2016;73(5):561-71;PMID: 27018940. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0086>.
  91. Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, Brunhage E, Vanmechelen E, Andreasen N, et al. Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Research.* 2010;1362:13-22;PMID: 20875798. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.073>.
  92. Wellington H, Paterson RW, Portelius E, Törnqvist U, Magdalinou N, Fox NC, et al. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology.* 2016;86(9):829-35;PMID: 26826204. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002423>.
  93. Hopperton KE, Mohammad D, Trépanier MO, Giuliano V, Bazinet RP. Markers of microglia in post-mortem brain samples from patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2018;23(2):177-98;PMID: 29230021. Available from: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.246>.
  94. Bagyinszky E, Giau VV, Shim K, Suk K, An SSA, Kim S. Role of inflammatory molecules in the Alzheimer's disease progression and diagnosis. *Journal of the neurological sciences.* 2017;376:242-54;PMID: 28431620. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.031>.
  95. Solito E, Sastre M. Microglia function in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2012;3:14;PMID: 22363284. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00014>.
  96. Sutinen EM, Pirttilä T, Anderson G, Salminen A, Ojala JO. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid- $\beta$  production in human neuron-like cells. *Journal of neuroinflammation.* 2012;9:199;PMID: 22898493. Available from: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-199>.
  97. Vom Berg J, Prokop S, Miller KR, Obst J, Kälin RE, Lopategui-Cabezas I, et al. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med.* 2012;18(12):1812-9;PMID: 23178247. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.2965>.
  98. Park JC, Han SH, Mook-Jung I. Peripheral inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease: a brief review. *BMB Rep.* 2020;53(1):10-9;PMID: 31865964. Available from: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2020.53.1.309>.
  99. Mrazek RE, Griffin WS. Interleukin-1 and the immunogenetics of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(6):471-6;PMID: 10850859. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnen/59.6.471>.
  100. Zheng H, Cheng B, Li Y, Li X, Chen X, Zhang Y-w. TREM2 in Alzheimer's Disease: Microglial Survival and Energy Metabolism. *Frontiers in aging neuroscience.* 2018;10(395);PMID: 30532704. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00395>.
  101. Raha AA, Hendersson JW, Stott SR, Vuono R, Foscarin S, Friedland RP, et al. Neuroprotective Effect of TREM-2 in Aging and Alzheimer's Disease Model. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2017;55(1):199-217;PMID: 27662313. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-160663>.
  102. Libreros S, Iragavarapu-Charyulu V. YKL-40/CHI3L1 drives inflammation on the road of tumor progression. *Journal of leukocyte biology.* 2015;98(6):931-6;PMID: 26310833. Available from: <https://doi.org/10.1189/jlb.3VMMR0415-142R>.
  103. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology.* 2016;15(7):673-84;Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3).
  104. Baldacci F, Toschi N, Lista S, Zetterberg H, Blennow K, Kilimann I, et al. Two-level diagnostic classification using cerebrospinal fluid YKL-40 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 2017;13(9):993-1003;PMID: 28263742. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.021>.
  105. Baldacci F, Lista S, Cavedo E, Bonuccelli U, Hampel H. Diagnostic function of the neuroinflammatory biomarker YKL-40 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert review of proteomics.* 2017;14(4):285-99;PMID: 28281838. Available from: <https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1304217>.
  106. Hawking ZL. Alzheimer's disease: the role of mitochondrial dysfunction and potential new therapies. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research.* 2016;9;Available from: <https://doi.org/10.1093/biohorizons/hzw014>.
  107. Giau V, An SSA, Hulme JP. Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences.* 2018;395:62-70;PMID: 30292965. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.09.033>.
  108. Cheng Y, Bai F. The Association of Tau With Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:163;PMID: 29623026. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00163>.
  109. Perez OJM, Swerdlow RH. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *British journal of pharmacology.* 2019;176(18):3489-507;PMID: 30675901. Available from: <https://doi.org/10.1111/bph.14585>.
  110. Giau VV, An SS. Emergence of exosomal miRNAs as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences.* 2016;360:141-52;PMID: 26723991. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.005>.
  111. Fiandaca MS, Kapogiannis D, Mapstone M, Boxer A, Eitan E, Schwartz JB, et al. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 2015;11(6):600-7.e1;PMID: 25130657. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.008>.
  112. Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB, Lobach IV, Goetzl L, Abner EL, et al. Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2016;30(12):4141-8;PMID: 27601437. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.20160816R>.
  113. Goetzl EJ, Abner EL, Jicha GA, Kapogiannis D, Schwartz JB. Declining levels of functionally specialized synaptic proteins in plasma neuronal exosomes with progression of Alzheimer's disease. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2018;32(2):888-93;PMID: 29025866. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.201700731R>.

# Role of fluid biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease

Giau Van Vo<sup>1,2,\*</sup>, Nam Minh Nguyen<sup>1,2</sup>, Toi Van Vo<sup>3</sup>



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia in the elderly, which is clinically characterized by the progressive deterioration of memory and other cognitive functions that results in the loss of autonomy and ultimately leading to death. Increasing life expectancy has resulted in AD becomes a global public health concern, especially in developing countries as Vietnam. While there is currently no effective treatment for the disease, early detection of AD is critical to slow disease progression, prevent long-term morbidity and mortality, as well as reducing healthcare spending. The diagnosis of AD currently relies on clinical criteria, including mental status assessment, neurological examination, and brain imaging tests. However, these imaging methods are conclusive only in the advanced stages of disease, whereas AD physiopathology begins several decades before onset of the first symptoms. It is therefore particularly important to identify potential biomarkers that can be used in the early detection of AD aim to evaluate the efficiency of therapeutic agents under testing and to thus accelerate the therapeutic discovery process. The aim of the review was to highlight the current knowledge as well as future perspectives on the role of biomarkers in screening, diagnosis, treatment and follow-up of Alzheimer's disease.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, biomarkers, diagnosis

---

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh City 70000, Vietnam.

<sup>2</sup>Research Center for Genetics and Reproductive Health, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh City 70000, Vietnam.

<sup>3</sup>School of Biomedical Engineering, International University, Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh City 70000, Vietnam.

## Correspondence

**Giau Van Vo**, Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh City 70000, Vietnam.

Research Center for Genetics and Reproductive Health, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City (VNU-HCM), Ho Chi Minh City 70000, Vietnam.

Email: vvgiau@medvnu.edu.vn

**Cite this article :** Vo G V, Nguyen N M, Vo T V. **Role of fluid biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(1):122-133.