The NULISAseq™ CNS panel in Alzheimer's disease clinical trials

I. Liquid biopsy for proteome analysis

II. NULISA (NUcleic acid Linked Immuno-Sandwich Assay)

III. Treatment response monitoring

IV. Patient stratification

V. Alzheimer's disease fluid-based biomarkers

VI. Case studies

Appendix: Recent clinical studies using NULISAseq™ CNS panel

- 혈액은 액체 생검의 공급원으로 널리 사용되어 왔으며, 특히 암에서 유전적 및 후성유전적 변이는 ctDNA를 사용하여 일상적으로 평가
- 그러나 활발하게 분비되는 단백질을 포함하는 혈액 proteome은 entire body 기능에 대한 실시간 snapshot을 제공하는 데 더 큰 가능성을 포함
- 단백질은 역동적인 생리적 및 병리적 과정을 더욱 밀접하게 반영하며 혈액 기반 바이오마커는 본질적으로 모든 질병 상태에 광범위하게 적용 가능
- 그러나 대부분의 혈액 내 단백질 농도가 낮고 (<1pg/mL) 농도의 동적 범위가 12-log에 달하기 때문에 혈액 proteome을 조사하는 것은 어려워 현재까지 추정되는 10,000개 이상의 혈장 단백질 중 약 150개만이 일상적인 진단에 사용
- 이 방대한 단백질 바이오마커를 활용하려면 민감도와 다중화 측면에서 중요한 기술 발전이 필요
- 질량 분석법 (MS)과 면역 분석법은 오늘날 proteomic 분석의 두 축이지만 상당한 한계를 가지고 있음
- MS 기반 방법은 고농도 단백질 (>1 ng/mL)에 치우쳐 있으며 동적 범위 (4~6 log)가 좁음
- 표적을 인식하기 위해 샌드위치 항체 쌍을 사용하는 면역 분석법은 1~10 pg/mL 범위의 더 높은 감도를 얻을 수 있지만 proteome의 저농도 영역에 도달하기에는 여전히 부족
- 여러 단백질을 동시에 측정하는 다중 면역 분석법은 시간과 귀중한 시료를 절약하고, 정밀도를 향상시키며, 더 중요한 것은 proteome과 잠재적인 생물학적 통찰력에 대한 더욱 포괄적인 시각을 제공
- **현재 두 종류의 NGS를 이용한 multiplexed affinity assay 분석 기술이 대규모 연구에서 주목을 받음**

Table 1. Platforms for Multiplexed Analysis of Circulating Proteins (Excluding Antibodies)[a]

provider	platform specific characteristics	features	batch size	read-out system	source
Alamar Bioscience	antibody-based proximity assays	250+	80	NGS	https://www.alamarbio.com/[16]
Biognosys	depletion for ultradeep analysis	2700	NA	MS	https://www.biognosys.com/[150]
BioTechne	semiautomated microfluidic system (ELLA)	1−8	16−72	fluorescence	https://www.bio-techne.com/
Encodia	amino acid degradation	**	**	NGS	https://www.encodia.com/
Luminex***	bead-based immunoassays	1−384	96−384	flow cytometer	https://www.luminexcorp.com[151,152]
MesoScale	sandwich immunoassays	1−10	96−384	electrochemiluminescence	https://www.mesoscale.com/
Nautilus Bioscience	cycling of antibody binding	20000*	**	protein array	https://www.nautilus.bio/[153]
Olink	antibody-based proximity assays	24−5300	44−88	qPCR, NGS	https://www.olink.com[10]
Quanterix	bead or disc-based nanowell assays	1−10	88	chemiluminescence	https://www.quanterix.com/[154]
QuantumSi	amino acid degradation	**	**	own system	https://www.quantum-si.com/[155]
Resyn Biosciences	ultrafast and shallow	4000	96	MS	https://www.resynbio.com/[121]
Seer	nanoparticle enrichment	6000	40	MS	https://www.seer.bio/[156]
Siscapa	immuno-affinity capture of target peptides	200	96−384	MS	https://siscapa.com[158]
SomaLogic	aptamers with slow off-rates	11000	80	DNA array, NGS*	https://www.somalogic.com[11,157]

[a]Stars indicate whether information was recently announced (*), is currently unknown (**), or if several providers of other kits and assays are present or have been developed by users (***).

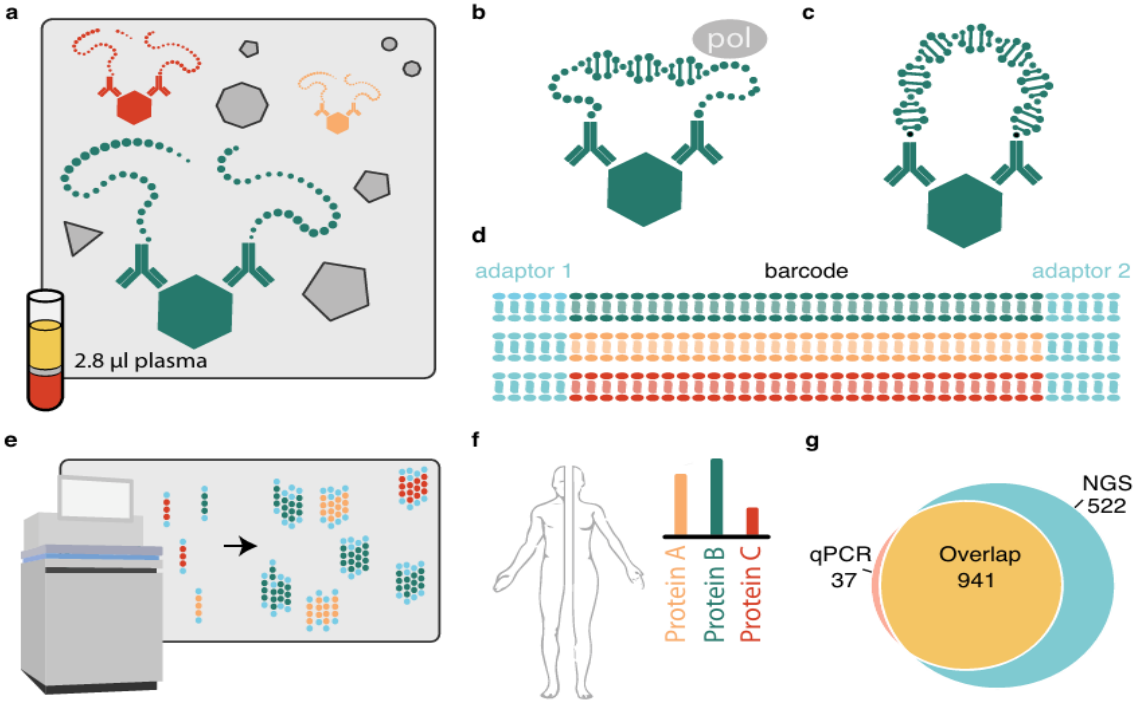
Geyer *et al.* The circulating proteome technological developments, current challenges, and future trends. *J. Proteome Res.* **2024**, *23*, 5279−5295

Next generation plasma proteome profiling to monitor health and disease

NATURE COMMUNICATIONS | (2021)12:2493

Olink®
Part of Thermo Fisher Scientific

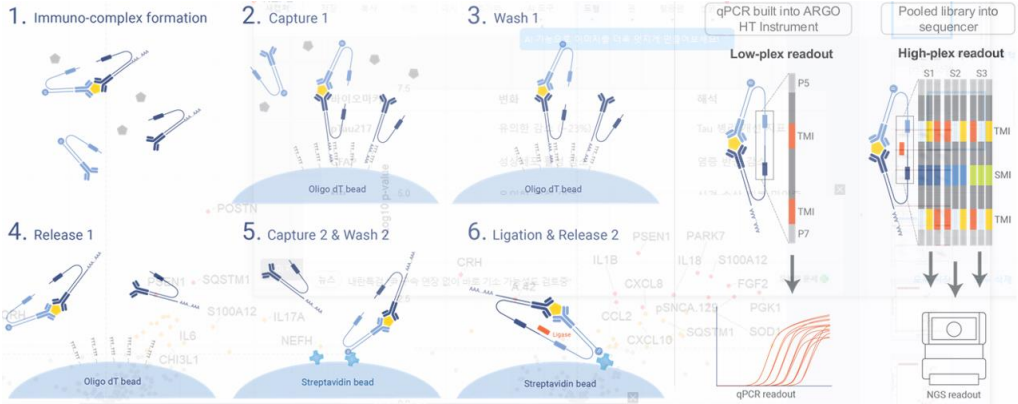
- 각 항체는 두 개의 고유한 상보적 PEA oligonucleotide probes로 표지
- 2.8 µL의 혈장을 PEA probe에 접합된 항체와 함께 +4°C에서 하룻밤 동안 배양
- 면역 반응 후, 결합된 연장 및 사전 증폭 혼합물을 pooling
- Pooling 후, Illumina의 NovaSeq 6000 기기를 사용하여 2 × 50 염기 리드 길이의 S1 유동 셀 두 개를 사용하여 sequencing을 수행
- 알려진 바코드 서열의 개수는 QC 및 정규화 과정을 통해 normalized protein expression (NPX) 단위로 변환

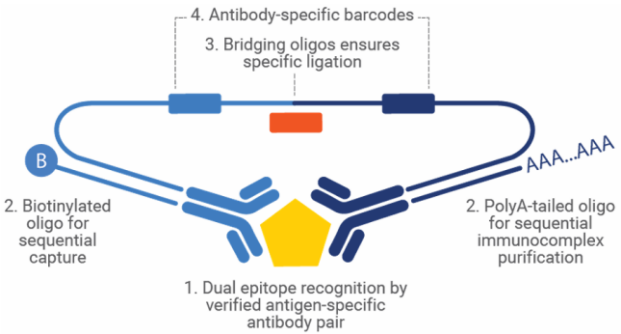


NULISA: a proteomic liquid biopsy platform with attomolar sensitivity and high multiplexing

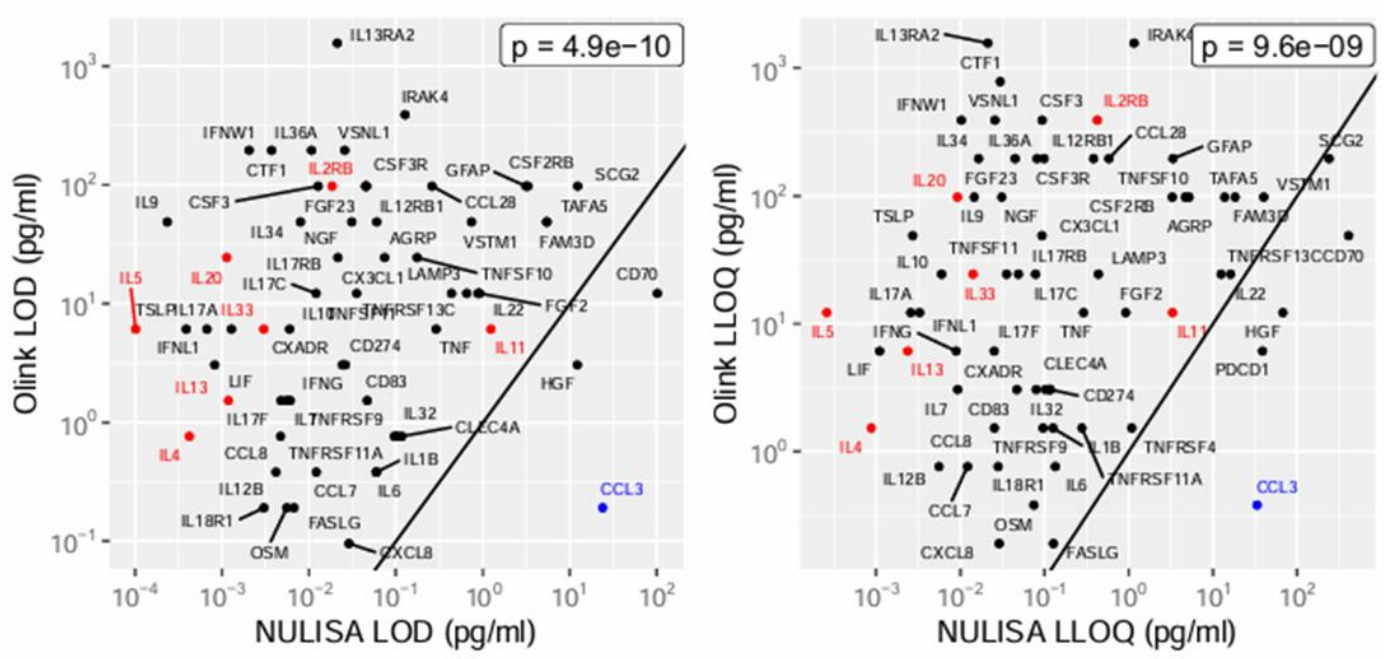
Nature Communications | (2023)14:7238

- 각 표적에 대해, 포획 및 검출 항체를 각각 polyA를 포함하는 oligonucleotide 와 biotin modified oligonucleotide를 포함하는 부분 이중 가닥 DNA에 접합
- 희석 완충액에 포획 및 검출 항체 칵테일을 포함하는 반응에 10 µL의 혈장을 사용하고, 면역 복합체를 형성하기 위해 실온에서 1시간 동안 배양
- 10배 dT 비드를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 배양하여 비드 표면에 면역 복합체를 포획하고 비드를 자성체로 수거하고 3회 세척
- 면역 복합체에 결합된 dT 비드를 용출 완충액으로 옮기고 10분 동안 배양하여 비드 표면에서 면역 복합체를 분리
- Ligation 후, reporter 분자는 실온에서 streptavidin 비드로부터 용출
- dT 비드를 제거하고 용출액을 10x streptavidin 비드와 함께 실온에서 10분간 배양하여 biotin을 함유하는 검출 항체 접합체를 이용하여 재포획
- 세척 후, streptavidin 비드를 ligation 시약과 함께 실온에서 10분간 배양하여 ligated reporter oligonucleotide를 생성
- Ligation 후, reporter 분자는 실온에서 streptavidin 비드로부터 용출되고 NGS 또는 qPCR을 위해 수집





- NULISA 플랫폼은 용액 내 결합 개념을 사용하여 형성된 면역 복합체의 포획 단계 (oligo dT 및 biotin 태그를 통해)와 결합하여 **결합되지 않은 단백질을 엄격하게 세척하여 민감도를 향상**



in red if PEA detectability were <50% whereas NULISA detectability were ≥50%
in blue if PEA detectability were ≥50% whereas NULISA detectability were <50%

- 단일 분석 내에서 Alzheimer's disease (AD)및 비 AD 단백질병증을 검출할 수 있는 광범위한 biomarker 패널은 임상 표현형의 생물학적 특성 분석과 새로운 biomarker 후보의 광범위한 탐색이 가능

AMYLOID & TAU PATHOLOGIES		
Abeta38 (aβ38)	CD63	pTau181
Abeta40 (aβ40)	CST3	pTau181-BD*
Abeta42 (aβ42)	IGFBP7	pTau217
ACHE	KLK6	pTau217-BD*
APOE	PSEN1	pTau231
APOE (APOE4)	SFRP1	pTau231-BD*
BACE1		totalTau
BASP1		totalTau-BD*

*Brain-Derived

SYNUCLEIN & SYNAPTIC		
AGRN	IL6R (IL6Rα)	SNCB (β-Syn)
ARSA	MDH1	SOD1
BDNF	NGF	TDP43
DDC	Oligo-SNCA (Oligo-α-Syn)	pTDP43-409
FABP3	PARK7	UCHL1
FOLR1	pSNCA-129	VGF
HTT	SNCA (α-Syn)	VSNL1 (VILIP-1)

VASCULAR & METABOLISM	
FLT1 (VEGF R1)	PGK1
HBA1; HBA2	POSTN
KDR (VEGF R2)	PTN
MME	SAA1
PDGFRB	VEGF-A
PGF(PLGF)	VEGF-D

NEURODEGENERATION	
ANXA5	NPTX2
CALB2	NPTXR
CNTN2	NPY
ENO2	NRGN
FGF2 (FGF basic)	PDLIM5
GDI1	REST
GDNF	SMOC1
GOT1	SNAP25
MSLN	SQSTM1
NEFH	UBB
NFL	YWHAG
NPTX1	YWHAZ

INFLAMMATION			
CCL2 (MCP1)	CSF2 (GM-CSF)	IL4	PRDX6
CCL3 (MIP1a/CCL3)	CX3CL1 (Fractalkine)	IL5	RUVBL2
CCL4 (Mip1b/CCL4)	CXCL1 (GROa)	IL6	S100A12
CCL11 (Eotaxin)	CXCL8 (IL8)	IL7	S100B
CCL13 (MCP4)	CXCL10 (IP-10)	IL9	SFTPD
CCL17 (TARC/CCL17)	FCN2	IL10	SLIT2
CCL22 (MDC)	GDF15	IL12A|IL12B (IL-12p70)	TAFA5
CCL26 (Eotaxin-3)	GFAP	IL13	TEK (Tie-2/TEK)
CD40LG (CD40L/TNFSF5)	ICAM1	IL15	TIMP3
CHI3L1 (YKL40)	IFNG (IFN-gamma)	IL16	TNF (TNF-a)
CHIT1	IGF1R	IL17A	TREM1 (sTREM1)
CRH	IL1B(IL-1 beta)	IL18	TREM2
CRP	IL2	IL33	VCAM1(CD106)

Designed with input from pharmaceutical and academic KOLs*

Enabled by NULISA's combination of ultra-sensitivity and high-plex using 25 µL

Covers key biomarkers of hallmarks of neurodegenerative diseases

High Detectability:
~98% in plasma
~88% in CSF

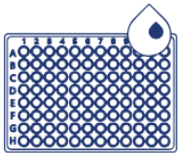
* KOL: key opinion leader

ALAMAR BIOSCIENCES

Fully **Automated** Workflow with **ARGO™ HT**

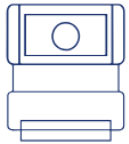
1 CREATE
Design run and queue for ARGO

2 LOAD
Prep sample and load instrument

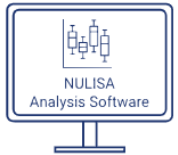


3 RUN
High throughput sample to pooled NGS library in <8 hours run time

4 NGS
8 hour sequencing run on illumina systems



5 ANALYZE
Integrated, cloud-based analytics



Sensitivity	**Dynamic Range**	**Multiplex**	**Automation**
(fg/mL)	(up to 12 logs)	(up to 250 plex)	(<30min total hands-on time)

알츠하이머병 치료제 개발 성공 확률

- 전체 CNS (중추신경계) 약물의 승인률: 6–8%
- 알츠하이머병 약물에 한정할 경우: 약 0.5–1%
- 실패 주요 원인
  - 병인에 대한 이해 부족
  - 적절한 바이오마커 부재
  - 환자 이질성 (병기, 유전자 등)
  - 임상시험 설계 한계 (지속 기간, 종단점 설정 등)

성공 가능성을 높이기 위한 전략

- 정확한 병태생리 기반 타겟팅: 기존 아밀로이드 β 외에도 타우 단백질 축적, 신경염증 (Neuroinflammation), 신경퇴행 관련 경로
- 바이오마커 활용 강화: PET 이미징, CSF (뇌척수액), 혈액 기반 바이오마커를 통한 정밀한 환자 선별 및 치료 반응 평가
- 정밀의료 접근: 표적 치료가 효과를 낼 수 있는 집단 선별 → 임상시험 성공률 증가
- 조기 진단 및 예방 임상 전략: 경도인지장애(MCI) 또는 전임상 단계 환자군 대상으로 임상시험 설계하여 병리 시작 전 개입으로 더 나은 치료 반응
- 복합 치료 접근: 항체 + 항염증 + 인지 증진제 등의 복합 요법 (Combination therapy)
- AI 및 오믹스 기반 후보물질 발굴: 유전체학, 단백질체학, 대사체학 등 멀티오믹스 데이터 분석을 통한 신약 타겟 발굴
- 환자 중심의 임상 지표 개발: MMSE (Mini-Mental State Examination) 같은 전통적 지표 외에 디지털 바이오마커 및 삶의 질 (QoL) 측정 포함

➢ 알츠하이머병 치료제 개발에서 **치료 반응 모니터링**과 **환자 계층화 (stratification)**는 임상시험 성공률과 실제 치료 효과를 높이는 핵심 전략

➢ 이질적인 환자군 내에서 반응이 우수한 하위 집단을 조기에 식별할 수 있으며, 비효율적인 치료로 인한 자원 낭비도 줄일 수 있음

- 알츠하이머병 치료제 개발에서 치료 반응 모니터링 (treatment-response monitoring)은 약물의 효과를 평가하고 치료 지속 여부를 결정하는 데 매우 중요한 역할을 함
- 특히 질병 완화 또는 진행 지연을 목표로 하는 항체 기반 치료제 (예: Lecanemab, Donanemab, Aducanumab)의 경우, 효과와 부작용을 모두 정밀하게 추적해야 함

인지 기능 평가 (Clinical Outcomes)

- CDR-SB (Clinical Dementia Rating–Sum of Boxes): 인지 및 일상 기능을 복합 평가
- iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale): 초기 AD 연구에서 민감도 높음
- MMSE (Mini-Mental State Examination), ADAS-Cog14 (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale): 표준 인지검사

바이오마커 기반 평가 (Biomarker-Based Monitoring)

- PET Imaging
  - Amyloid PET (아밀로이드 플라크 감소 확인): Lecanemab, Donanemab 모두 플라크 제거 효과 입증
  - Tau PET (tau 병리 진행 속도 추적): 저타우 환자군에서 치료 효과 뚜렷함
- CSF 및 혈장 바이오마커
  - Aβ42/40 (아밀로이드 병리): 상승 (플라크 제거 시)
  - p-Tau181/p-Tau217 (tau 병리 활성도): 감소 (Donanemab, Lecanemab 투여 시)
  - GFAP (성상세포 반응, 염증): 감소 (치료 반응 시)
  - NfL (신경 축삭 손상): 치료 시 감소 경향 (변동성 큼)

MRI 기반 안전성 모니터링

- 목적: 치료로 인한 부작용 (ARIA: amyloid-related imaging abnormalities) 탐지
- ARIA 유형
  - ARIA-E: 혈관 주위 부종
  - ARIA-H: 미세출혈, 혈관 질환
- 모니터링 일정
  - 투약 전, 투약 초기 3개월, 6개월 시점에 정기 MRI 필수 (특히 anti-Aβ 항체 사용 시)

치료 반응 예측 요인 (Predictive Factors)

- 타우 병리 정도 (PET): 낮을수록 반응 좋음 (Donanemab은 특히 민감)
- APOE4 보유 여부: ARIA 위험 상승, 치료 반응은 다소 유사
- 치료 초기 시점: 조기 투약할수록 진행 억제 효과 뚜렷

- 알츠하이머 치료제 개발에서 다중 지표 기반의 반응 모니터링이 필수적
- 특히 최근에는 혈장 바이오마커 (pTau217, GFAP 등)가 비침습적 치료 반응 추적 도구로 주목받고 있으며, 영상 및 임상 지표와의 상관관계 분석도 활발히 진행되고 있음

환자 계층화는 현재 또는 미래의 치료 옵션의 이점과 위험 측면에서 치료 결과를 최적화하기 위해 개인을 적절하게 식별하는 도구로 활용

- 의료 분야 전반에 걸쳐 질병을 가진 개인에게 맞춤화된 더욱 효과적이고 안전한 치료를 제공해야 할 필요성이 커지고 있음
- 알츠하이머병과 같은 많은 복잡한 질병은 임상적 증상, 중증도 및 치료에 대한 반응 면에서 이질적이어서 이로 인해 서로 다른 질병 경로에서 여러 표현형을 보일 수 있으므로 적절한 임상적 조치를 결정하기가 어려움
- 환자 계층화는 질병에 매우 중요하다고 여겨지는 요인에 따라 질병 환자를 분류하여 더 동질적인 그룹으로 클러스터링하는 것을 목표로 하는 접근 방식으로 가장 큰 혜택을 받을 수 있는 사람들에게 중재를 제공
- 알츠하이머병 치료제 개발과 임상 적용에서 환자 계층화(patient stratification)는 치료 효과 극대화와 부작용 최소화를 위해 필수적인 전략
- 알츠하이머병에서 제안된 환자 계층화 계획은 유전적 소인, 분자 지표, 병리학적 병기 질환과 같은 모든 관련 위험 요인의 기여도 차이를 설명할 수 있는 계획에 초점을 맞춰 분자 지표, 병리학적 병기, 그리고 유전적 소인을 포함한 관련 위험 요인을 고려
- 특히 anti-Aβ 항체 (예: Lecanemab, Donanemab)와 같은 질병 수정 치료제 (disease-modifying therapies, DMTs)는 모든 환자에게 동일한 효과를 보이지 않기 때문에, 적절한 환자군을 선별하는 것이 임상 성공과 실제 치료 성과에 큰 영향을 미침

환자 계층화 중요성

- 효과 극대화: 병의 진행 속도, 병리적 특징에 따라 약물 반응도가 다름
- 부작용 최소화: 특정 유전형(APOE4)이나 뇌 병리 상태가 ARIA 등 부작용 위험을 예측
- 시험 설계 최적화: 임상시험의 효율성을 높이고, 통계적 유의성을 확보
- 개인 맞춤 치료로의 이행: precision medicine 기반의 치료 전략 구축 가능

주요 계층화 지표 및 기준

- 타우 병리 수준 (Tau PET): 저타우 환자에서 Donanemab 등 anti-Aβ 치료 효과 뚜렷함
- 아밀로이드 병리 여부 (PET 또는 CSF): 아밀로이드 베타 음성 환자는 치료 대상 아님
- 인지 기능 상태 (경도인지장애 vs. 치매): 초기일수록 약물 반응 가능성 높음
- APOE4 유전자 보유 여부: ARIA 발생률이 증가하며, 반응도는 유사하나 모니터링 필요
- 연령/심혈관 동반 질환: 85세 이상 또는 고혈압 환자의 경우 출혈 경향이 높아 안전성을 고려해 제외되거나 감시 강화 대상

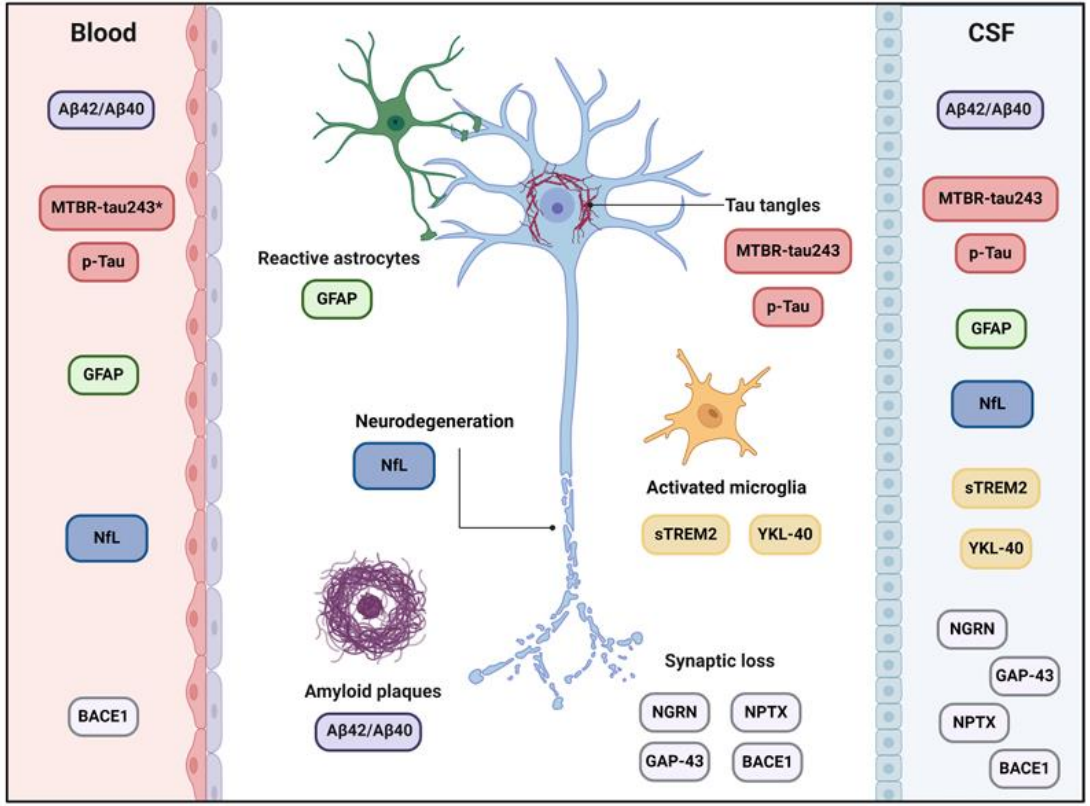
실제 적용 사례

- Donanemab
  - 중간/고 타우 병리군은 치료 반응 없음
  - 저타우 병리군에서만 인지 저하율 35~40% 감소 → Tau PET 기반 계층화가 필수 조건으로 적용
- Lecanemab
  - 전체군에서 평균적 반응 있으나, 경도인지장애 (MCI), 아밀로이드 베타 고농도 환자군에서 효과 더 뚜렷함

향후 확장 가능한 계층화 도구

- 혈장 바이오마커: pTau217, GFAP 등을 통해 저침습적으로 병리 상태 예측 가능

- AT(N) 분류: 현재 AD의 생물학적 진단은 CSF에서 검출되는 세 가지 종류의 biomarker 측정 또는 뇌 영상을 통해 Aβ deposition ("A"), tau 병리 ("T"), neurodegeneration ("N")을 추정하는 것을 기반
- 병리학 연구에 따르면 뇌 Aβ-PET 영상과 CSF Aβ1-42 농도 모두 뇌 Aβ 병리의 신뢰할 수 있는 biomarker이며 tau-PET 영상 또는 CSF hyperphosphorylated tau isoforms (p-tau217, p-tau181, p-tau231, p-tau205 및 MTBR-tau243)이 진단 및 임상 경과 예측 측면에서 tau 병리의 효율적인 biomarker
- Neurodegeneration은 volumetric MRI을 통해 전체 및 국소 뇌 위축을 측정하고, [18F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET 영상을 통해 뇌 regional glucose 이용률을 측정하거나, neuroaxonal 손상의 지표인 neurofilament light chain (NfL)의 CSF 농도를 측정하여 효과적으로 추적
- AT(N) 매트릭스는 현재 ATX(N) 시스템으로 확장되고 있으며, "X"는 신경염증을 포함한 다른 신경병리학적 구성 요소에 대한 biomarker [반응성 astrocytosis의 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 또는 microglial 활성화의 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2)], 또는 시냅스 손상 마커인 (neurogranin 또는 성장 관련 단백질 43 또는 neuronal pentraxin 수용체)를 포함한 다른 신경병리학적 구성 요소에 대한 biomarker
- 지난 10년 동안 혈액 기반 AD biomarker가 개발되어 경증에서 중등도의 AD 환자, 초기 AD 환자, 그리고 인지적으로 정상이지만 AD 발병 위험이 있는 환자를 대상으로 광범위하게 테스트
- AD **혈액 biomarker는 CSF나 영상 biomarker 보다 훨씬 덜 침습적이고 비용이 저렴**하며 동일한 환자에서 쉽게 반복 검사 가능
- AT(N) 범주 (Aβ1–42/Aβ1–40비율, p-tau isoforms, NfL)에 대한 유망한 혈액 biomarker가 확인되고 "I " 를 neuroinflammation (GFAP) biomarker를 나타내는 ATI(N) 시스템이 제안
- 종단 연구에 따르면 혈액 AD biomarker는 AD의 임상 증상 발병을 예측하고 질병 초기 단계에 있는 환자를 식별하는 데 도움이 될 수 있어 비가역적인 신경 퇴행 전에 치료적 개입이 가능하며 임상시험에 참여하는 환자를 최적화하고 치료 반응을 추적하는 데에도 유용



Imbimbo BP *et al.* Are we close to using Alzheimer blood biomarkers in clinical practice? *Neural Rege. Res.* **2024** *19(12)* 2583-2585

- 미국 알츠하이머 협회는 혈액 기반 biomarker에 대한 권고안을 발표했으며, 이 권고안은 종단적 및 관찰적 임상 시험을 통해 AD 환자의 혈액 biomarker의 시간 경과에 따른 변화를 확립하고 인지 및 운동 기능과 같은 임상적으로 관련 있는 결과의 변화를 모니터링해야 한다고 강조
- 정확한 임상적 특성을 가진 대규모 코호트 종단적 연구에서 혈액 GFAP가 AD에서 신경 염증의 효율적이고 예측 가능한 biomarker 임을 확인
- GFAP는 반응성 astrocytes를 잘 추적하며, 초기 p-tau 병리를 가진 Aβ 양성 인지 기능 장애가 없는 개인을 식별할 수 있으며 17년 이내 임상적 AD 진단 위험을 예측하여 혈장 GFAP는 초기 AD 환자와 AD 발병 위험이 있는 환자에게 가장 유망한 신경 염증 biomarker
- 혈장 ATI(N) 프레임워크는 APOE 유전자형 분석 및 인지 검사와 함께 AD 환자를 위한 biomarker 기반 맞춤형 치료를 위한 개별화된 평가의 기반을 제공하여 임상 실무 관점에서 볼 때, 다단계 및 다중 마커 진단 모델을 예상
- 인지 관련 질환이 있는 환자는 초기 임상 평가 및 인지 검사를 받는데 인지 장애가 확진된 사람은 ATI(N) 분류 체계에 따라 AD 병리의 존재 여부를 평가하기 위해 혈액 biomarker 검사를 받아 결과에 따라 고위험, 중간위험, 저위험으로 분류
- 고위험군의 경우 임상적 AD 진단이 뒷받침되고 중간위험군의 경우 CSF 및/또는 PET 영상에서 추가 biomarker 평가를 고려할 수 있고 저위험군의 경우 다른 임상적 진단을 조사해서 진단이 확정되면 치료적 개입을 시작할 수 있음
- 이러한 다단계/다중 모드 biomarker 기반 진단 모델을 결합하면 1차 의료 의사가 최종 진단 및 치료 시작을 위해 환자를 더 전문화된 진료소로 이송해야 할지 결정하는 데 도움이 될 수 있으며 또한, 이는 효과적인 biomarker 기반 환자 계층화를 위한 비용 효율적인 수단이자, 임상 시험 환경에서 새로운 표적 중재를 위한 정교한 모델을 제시
- 이러한 진단 시나리오에서는 혈액 biomarker와 MRI 및 인지 검사를 포함한 확장 가능하고 저렴한 다른 지표의 최적 조합을 찾고, 인지 기능 저하 및 질병 임상 진행을 예측할 수 있는 알고리즘을 개선하기 위한 보완 연구가 필요하며 이러한 알고리즘은 치매가 아닌 기억 장애가 있는 환자에게도 유용할 것으로 예상

Intended uses for imaging, CSF, and plasma biomarker assays

PhileKorea

Intended use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A: (Aβ proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T_1: (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42, Aβ42/40	%p-tau217	—
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A: (Aβ proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T_1: (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42, Aβ42/40	%p-tau217	—
T_2: (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205)	Tau PET
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	GFAP	—
Identification of copathology			
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
V vascular brain injury	—	—	Infarction on MRI or CT, WMH
S α-synuclein	αSyn-SAA	—	

Jack Jr CR *et al.* Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement.* **2024** *20* 5143–5169

알츠하이머병 (AD) 임상 시험 참여자 선정에는

(1) 인지 장애 또는 그 부재 (예: CU: cognitively unimpaired) 확인

(2) 징후 및 증상이 AD와 일치하는지 평가

(3) 진단 biomarkers를 사용하여 AD 병리의 존재를 뒷받침하는 것이 포함

임상시험 참여자 적격성

- Aβ 병리(A+/T-)를 보이는 CU 또는 AD 병리(A+/T+)를 보이는 CU는 각각 tau 병리 예방 또는 감소를 위한 anti-Aβ 또는 anti-tau 임상시험의 대상
- 인지 장애와 Aβ 병리만 있는 환자는 Aβ와 tau 이외의 병리가 현재 증상의 주요 원인일 가능성이 높기 때문에 anti-Aβ 또는 anti-tau 임상시험에 적합한 그룹이 아님
- 비정상적인 tau 엉킴 PET 스캔으로 인해 A-/T+인 인지 장애가 있는 개인은 엉킴이 우세한 병리학을 시사하며, 인지 기능 저하가 가속화되므로 엉킴 형성 완화를 목표로 하는 임상시험에 선정
- AD로 인한 인지 장애(A+/T+)는 anti-Aβ 및 anti-tau 치료법을 시험하는 임상시험에서 자연스러운 임상생물학적 profile이며, AD 경로 참여자를 식별할 가능성이 가장 높음
- 인지 장애가 있고 A+/T+ biomarker profile을 가진 개인 중 임상 증후군이 AD와는 다른 형태의 치매 병리학적 특징이 있는 경우 정상적인 상황에서는 anti-Aβ 또는 anti-tau 임상시험에 등록 불가
- 예를 들어, A+/T+ biomarker profile을 가진 개인이 인지 기능 변동, 재발성 환각, 파킨슨병을 경험하는 경우, α-synuclein의 영향을 크게 받을 가능성이 높으며 실제로 Lewy body 치매 환자의 대부분은 Aβ 및/또는 tau marker에 양성

알츠하이머병 (AD) DMT (Disease-Modifying Therapy) 약물 임상시험에서 AD, LBD, FTD, PSP와 같은 다양한 신경퇴행성 질환을 정확히 구분하여 환자를 선정해야 하는 이유

1. 병태생리의 차이 (Pathophysiological Differences)

- AD (Alzheimer's disease)는 amyloid-β와 tau 단백질의 축적이 주요 병리기전
- LBD (Lewy body dementia)는 α-synuclein의 침착이 특징
- FTD (Frontotemporal dementia)는 tau 또는 TDP-43 병리와 관련
- PSP (Progressive supranuclear palsy) 도 tauopathy이지만, tau의 형태와 축적 위치가 AD와 다름

→ 각 질환의 병태생리가 다르기 때문에 AD를 타겟으로 설계된 DMT는 다른 질환에서는 효과가 없거나 오히려 해로울 수 있음

2. 약물 작용 기전의 타겟 명확화

- AD DMT는 대개 amyloid 또는 tau에 작용함
- Anti-amyloid 항체는 amyloid pathology가 없는 LBD, FTD, PSP에는 효과가 없음

→ 비 AD 환자가 포함되면 임상시험 결과 왜곡 우려가 있음

→ 약물 효과가 없어 보이게 만들어 false-negative 결과 초래 가능

3. 임상 증상의 중첩 (Clinical Overlap)

- 초기 증상이 유사할 수 있으나 (기억력 저하, 행동 변화 등) 진행 양상, 예후, 반응은 다름

→ 따라서 단순한 임상 증상만으로는 구분이 어려워 정확한 biomarker 기반 진단이 필요 (PET, CSF 분석 등)

4. 정확한 데이터 해석과 신약 승인 가능성 향상

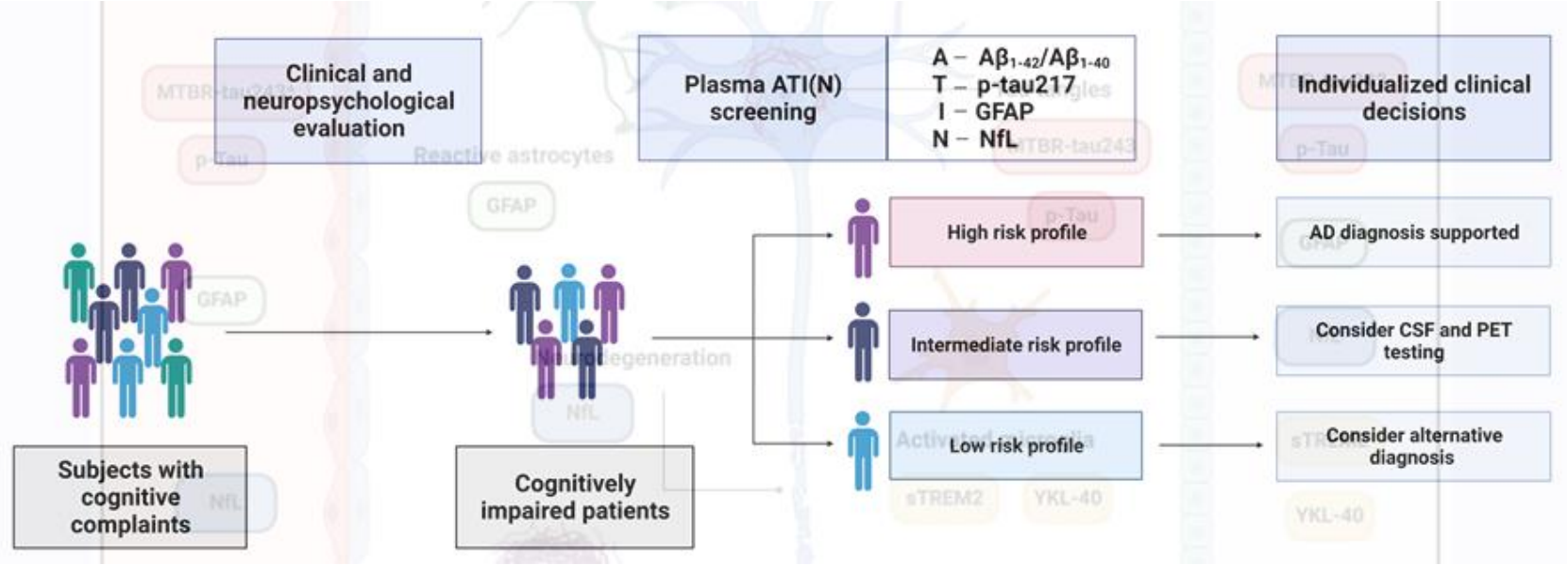
- FDA 및 규제기관은 대상 환자군의 명확성을 요구
- 혼재된 진단은 임상시험의 신뢰도와 승인 가능성을 낮춤

→ 진단 정확도를 높여 결과 해석의 명확성 확보가 중요

5. 환자 안전 (Patient Safety)

- 질환에 맞지 않는 약물을 투여할 경우 예기치 못한 부작용 발생 가능성

→ 예, AD용 면역 치료제가 LBD 환자에서 염증성 반응을 유발할 수도 있음



Imbimbo BP *et al.* Are we close to using Alzheimer blood biomarkers in clinical practice? *Neural Rege. Res.* **2024** *19(12)* 2583-2585

- 주관적인 기억 장애를 호소하는 개인에 대한 임상적 및 신경심리학적 평가 후
- 확진된 기억 장애가 있는 개인은 Aβ 병리(A), 타우 병리(T), 신경퇴행(N), 신경염증(I)을 평가하는 바이오마커로 구성된 혈액 기반 선별 검사
- 혈액 biomarker 검사 결과에 따라 개인은 고위험군(A+ 및 T+), 중위험군(A+ 또는 T+ 또는 I+, N+/N–), 저위험군(A–, T–, I–, N+/N–)으로 분류
- 고위험군의 경우 알츠하이머병 진단, 중위험군의 경우 biomarker 검사를 위한 뇌척수액 채취 및 PET 영상 검사를 고려, 저위험군의 경우 다른 진단을 고려

- 알츠하이머병(AD)의 뇌척수액 진단을 위해 측정되는 전형적인 epitope인 P-tau181과 P-tau217를 검출하는 새로운 민감도 혈액 검사가 최근 임상 시험에서 유용한 도구임이 입증
- PET 보다 비용이 상당히 저렴할 뿐만 아니라, 참가자의 방사선 노출을 줄이고, PET 스캐너를 쉽게 이용할 수 없는 외딴 지역을 포함하여 의료 서비스가 부족한 계층에서도 사용할 수 있어 혈액 검사는 여러 맥락에서 예상보다 더 나은 성과를 보였음
- 특히 알츠하이머병과 다른 치매의 감별 진단에서 뿐만 아니라, lecanemab을 사용한 prevention 임상과 같은 질병 변화 임상 시험을 위한 개인 사전 선별 검사에서도 우수한 성과를 보임
- 혈장 P-tau181 및 -217은 aducanumab, donanemab, lecanemab과 같은 anti-Ab 요법의 치료 효과에도 매우 민감하게 반응하며, 치료 시작 후 약 6~12개월 후에 혈장 농도가 크게 감소하여 정상 상태에 도달
- 알츠하이머병 치료 임상시험에 혈장 바이오마커를 추가하는 것이 비교적 용이하다는 사실 또한 아밀로이드와 타우 병리 사이의 연관성에 대한 잠재적인 기전적 통찰력을 제공하여 donanemab과 lecanemab 치료에서 혈장 P-tau 농도 감소와 유사한 혈장 GFAP 수치의 강력한 치료 관련 감소가 관찰되어 독성 타우 생성에서 astrocytes의 매개 역할을 잠재적으로 뒷받침하거나 astrocytes 변화가 아밀로이드 및 타우 병리학적 변화에 대한 반응일 수 있음
- 이와 대조적으로, 비특이적 biomarker인 NfL는 다양한 anti-Aβ 치료에 대해 다양한 반응을 보여 신경퇴행의 공격성을 반영하는 것으로 보이는 혈장 NfL은 다른 신경퇴행성 질환보다 알츠하이머병에서 덜 두드러지게 상승하여 이 biomarker가 치료 효과에 민감하게 반응하는 이유를 설명

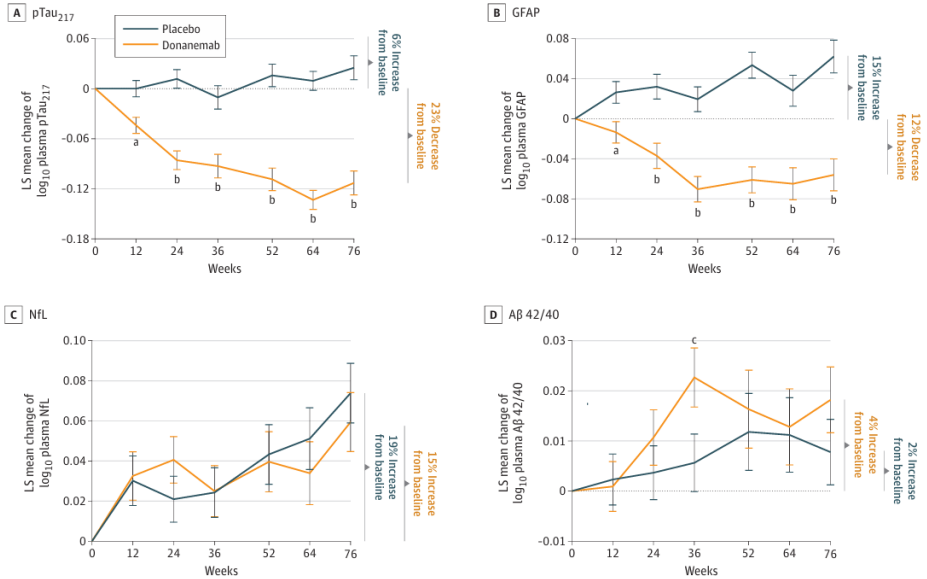
- AD 혈액 biomarker profiling은 AD 연속체에서 진단, 질병 진행 예측 및 개별화된 치료 중재를 용이하게 할 것으로 기대
- 현재 가장 유망한 AD 혈액 biomarker는 Aβ42/Aβ40, p-tau217, NfL, 그리고 GFAP이나 혈장 p-tau217과 p-tau181은 AD 뇌의 Aβ 축적을 효과적으로 반영하지만, tau 병리의 축적을 정확하게 추적하지는 못함
- 최근 한 예비 연구에서는 AD 임상 증상기 동안 혈장 내 MTBR-tau243 수치가 tau PET 검사와 밀접한 상관관계를 보인다는 것을 보여주었으나 이러한 결과는 향후 연구에서 검증될 필요가 있음
- 또 다른 주의해야 할 점은 활성화된 microglia와 시냅스 손상을 추적할 수 있는 신뢰할 수 있는 혈액 biomarker가 아직 확인되지 않았음
- 혈액 biomarker의 중심 추세(평균, 중앙값 또는 로그 변환 평균)에 대한 과학적 해석은 매우 명확하나 단일 개체의 혈액 biomarker profile을 해석하는 것은 높은 변동성으로 인해 임상적으로 어려워 실제로, AD 혈액 biomarker에 대해 국제적으로 인정된 기준치는 아직 확인되지 않았음
- AD는 종종 다른 신경퇴행성 질환과 관련된 여러 중복되는 병리를 나타내며, 이는 혈액 biomarker 해석을 복잡하게 만들어 2017년에는 AD biomarker의 임상적 검증을 위한 5단계 로드맵이 제안되어 1상은 전임상 탐색 연구, 2상은 AD 병리학에 대한 임상 분석법 개발, 3상은 저장소에 있는 종단적 데이터에 대한 후향적 연구, 4상은 전향적 진단 정확도 연구, 5상은 질병 부담 감소 연구로 구성
- 혈장 Aβ42/Aβ40, p-tau 217, NfL, GFAP에 대한 충분한 증거가 축적되어 1상, 2상, 3상, 그리고 부분적으로 4상을 충족할 수 있다고 생각하지만, 5상 임상적 유용성에 대한 충분한 증거는 아직 없는 한계로 인해 일상적인 임상 환경에서 혈액 biomarker를 사용하는 것은 어려운 실정

Association of Donanemab Treatment With Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer Disease

A Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial

JAMA Neurol. 2022;79(12):1250-1259.

- Change in Plasma Levels Following Donanemab Treatment

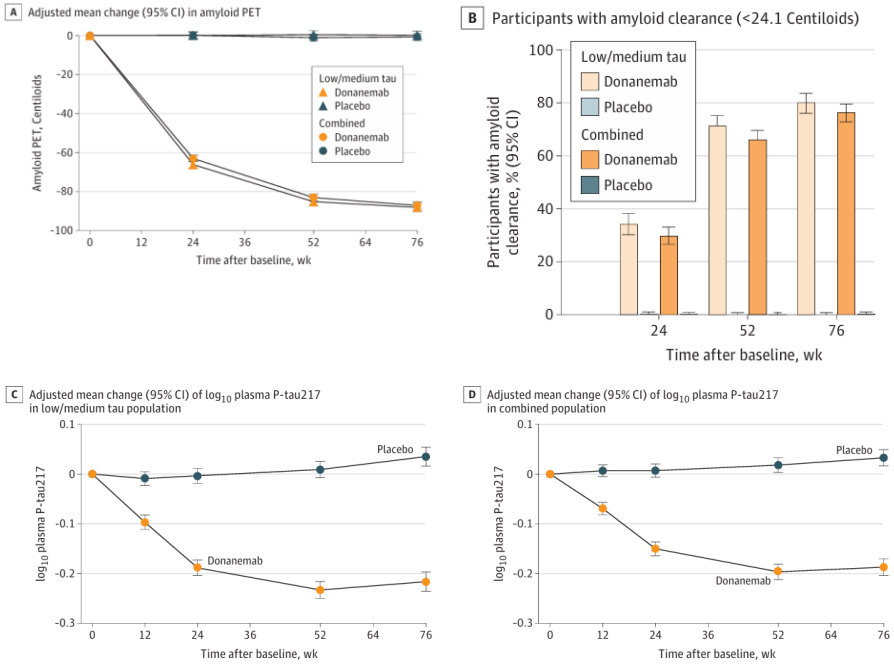


Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease

The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial

JAMA. 2023;330(6):512-527.

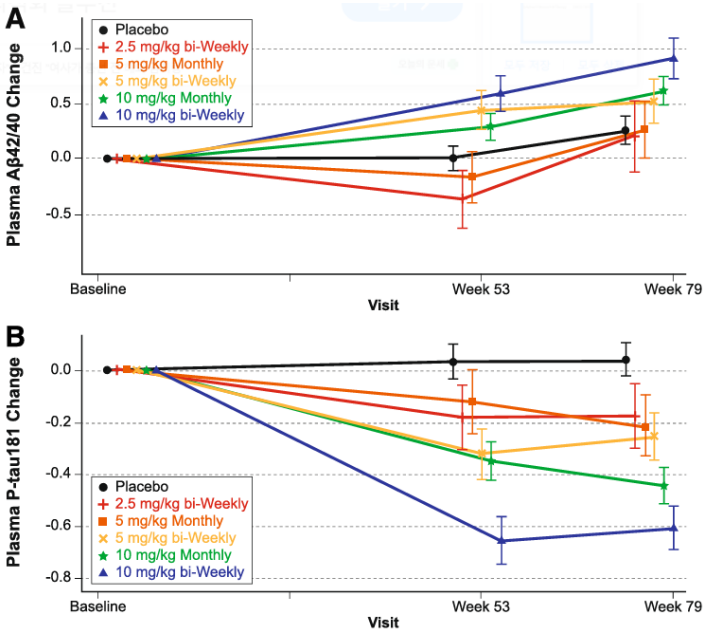
- Brain Amyloid, Plasma Phosphorylated Tau217(P-tau217)



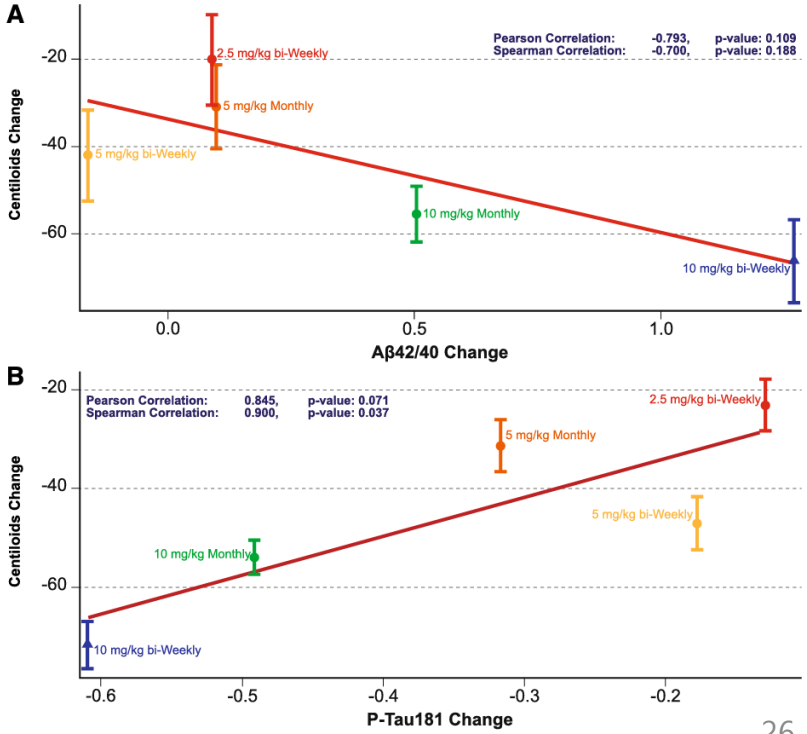
Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study

Alzheimer's Research & Therapy (2022) 14:191

- Change in **A** plasma Aβ42/40 ratio and **B** p-tau181 by treatment group in study 201 core based on standardized value



- Population correlations between amyloid PET using centiloids and plasma **A** Aβ42/40 ratio and **B** p-tau181 based on standardized value



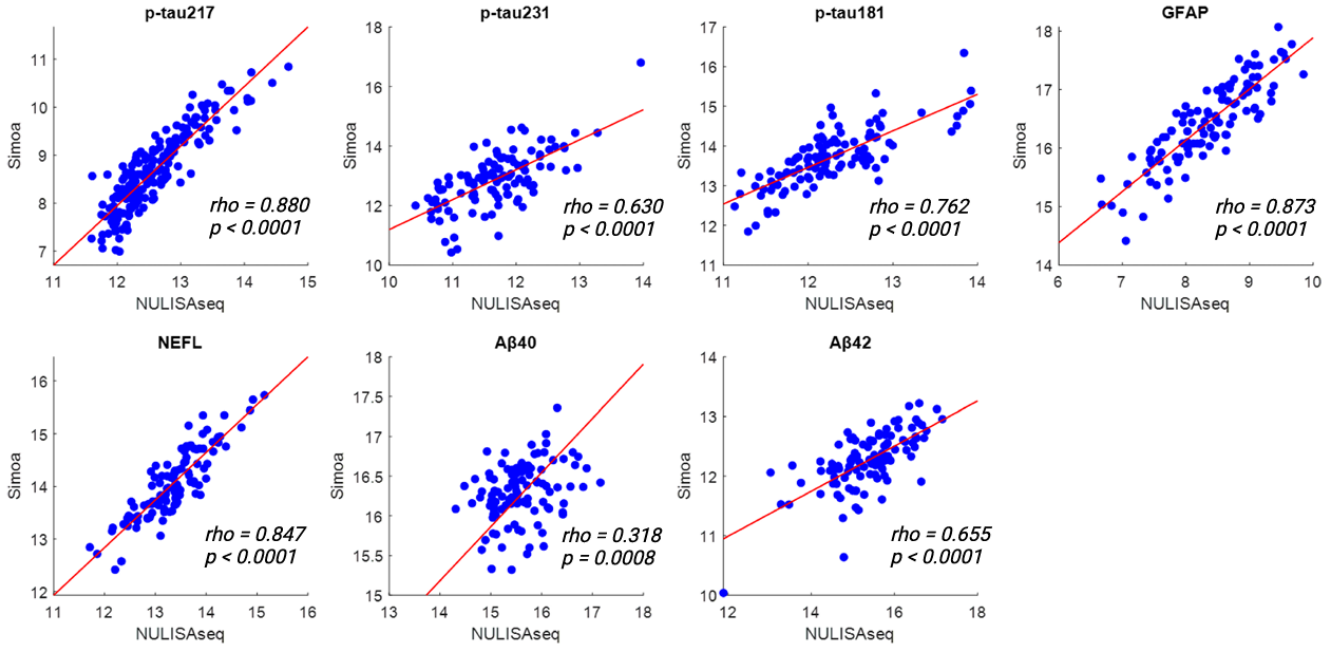
Appendix:

Recent clinical studies using NULISAseq™ CNS panel

Multi-analyte proteomic analysis identifies blood-based neuroinflammation, cerebrovascular and synaptic biomarkers in preclinical Alzheimer's disease

Molecular Neurodegeneration (2024) 19:68

- **Correlation of protein levels measured using NULISA and Simoa**



- **Diagnostic accuracy (ROC analysis) of NULISA and Simoa biomarkers for Aβ PET positivity**

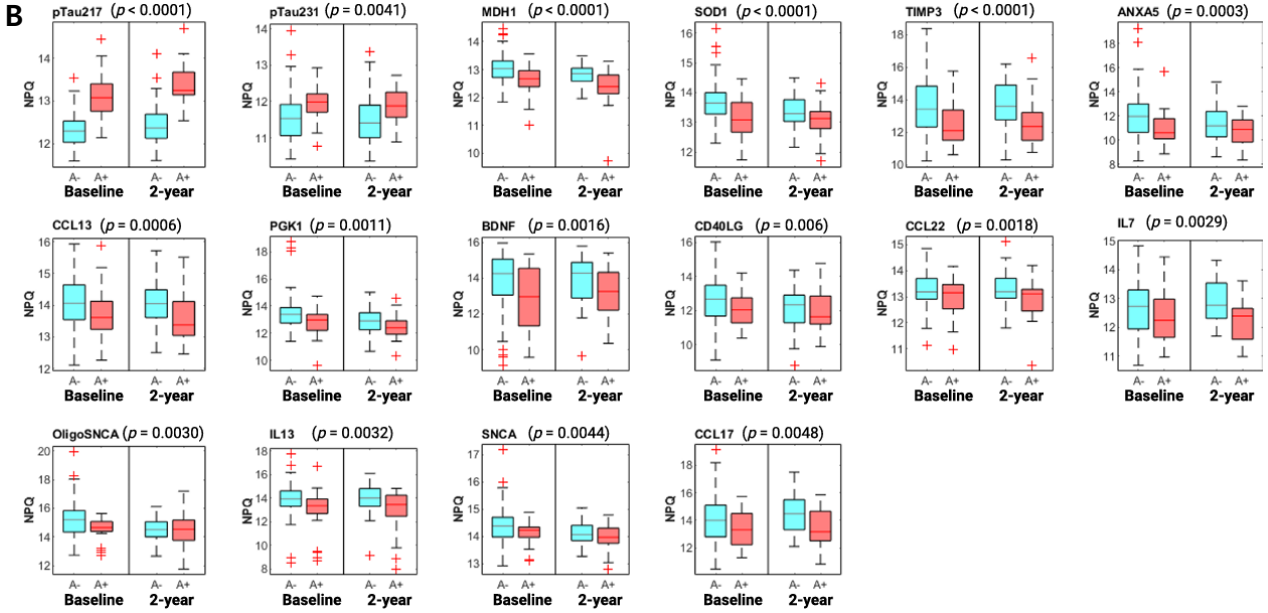
AUC (95% CI)	ROC AUC with Biomarker only			ROC AUC with Biomarker + risk factors		
	NULISASeq	Simoa	*p*-value	NULISAseq	Simoa	*p*-value
p-tau217	0.905 (0.841–0.969)	0.880 (0.800–0.959)	0.625	0.930 (0.878–0.983)	0.925 (0.874–0.977)	0.891
p-tau231	0.718 (0.615–0.822)	0.632 (0.517–0.746)	0.274	0.806 (0.709–0.903)	0.790 (0.689–0.891)	0.822
p-tau181	0.576 (0.468–0.684)	0.669 (0.560–0.778)	0.237	0.780 (0.678–0.882)	0.793 (0.662–0.893)	0.867
GFAP	0.732 (0.640–0.825)	0.743 (0.653–0.834)	0.867	0.808 (0.717–0.899)	0.816 (0.725–0.908)	0.901
NEFL	0.565 (0.442–0.688)	0.599 (0.480–0.719)	0.695	0.766 (0.655–0.878)	0.791 (0.682–0.901)	0.755
Aβ40	0.539 (0.409–0.669)	0.650 (0.530–0.771)	0.221	0.773 (0.670–0.875)	0.816 (0.719–0.913)	0.547
Aβ42	0.531 (0.411–0.650)	0.550 (0.432–0.667)	0.826	0.779 (0.671–0.886)	0.789 (0.691–0.887)	0.884

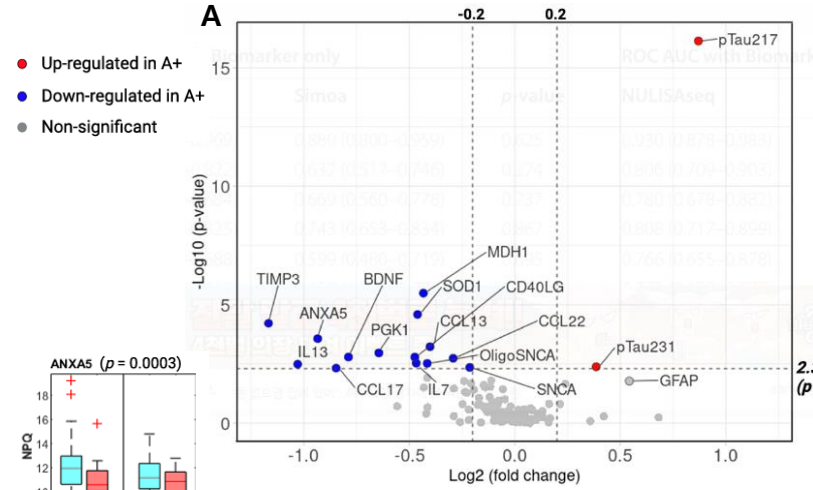
- 위험 요인에는 숫자 변수로서의 연령, 성별(남성 및 여성), APOE 상태 (APOE ε4 보유자 또는 비보유자)가 포함
- AUC의 신뢰 구간은 bootstrapping 방식을 사용하여 계산
- P값은 RStudio의 pROC 패키지에 구현된 DeLong 검정을 사용하여 결정
- DeLong 검사는 AUC 간에 유의미한 차이를 보이지 않았으며 이러한 결과는 NULISA 플랫폼이 고도로 다중화된 특성에도 불구하고 이러한 바이오마커를 정량화하는데 Simoa와 동등한 성능을 발휘함을 시사

- **Cross-sectional association of NULISA targets with amyloid pathology**

B. At baseline과 the 2-year visit의 유의미한 target의 분포

- IL7, IL13, CD40LG, CCL13, CCL17, CCL22 등 6 cytokines이 Aβ 병리와 유의미한 연관성을 보였으며, 이는 AD에서 면역 반응과 염증이 관여함을 뒷받침
- 추가적인 주요 표적에는 SOD1, PGK1, ANXA5, α-SNCA 및 OligoSNCA가 포함



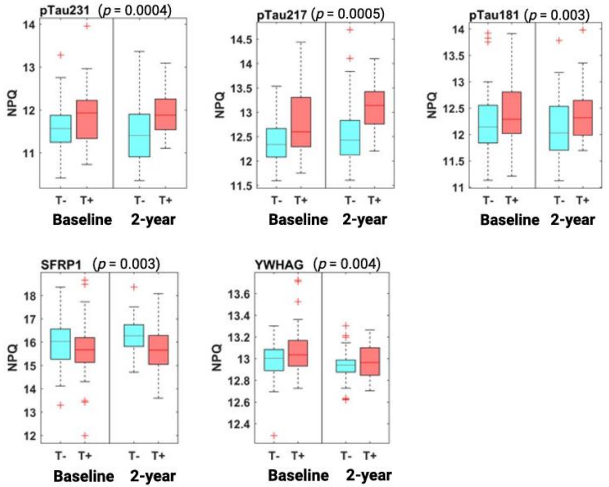


A. 총 16개 표적이 Aβ PET로 확인된 Aβ 병리와 유의미한 연관성

- 평균적으로 A+ 참가자는 A- 대조군에 비해 혈장 p-tau217 수치가 82.8% 상승
- A+ 참가자와 A- 대조군 참가자의 p-tau231 수치를 비교했을 때 전체적으로 30.7% 증가
- TIMP3은 가장 큰 감소를 보여 A+ 개체 대비 A- 개체에서 60% 감소

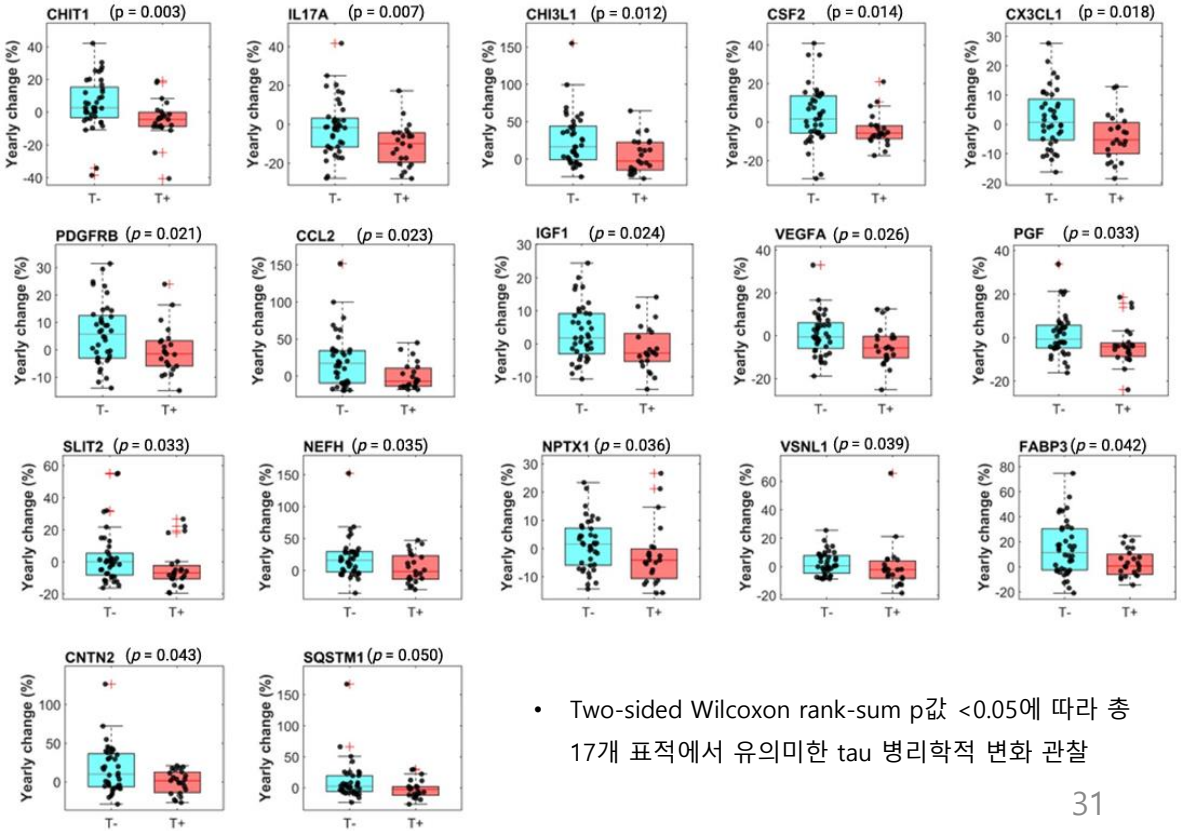
- **Association of NULISA targets with tau pathology**

Cross-sectional association



- p-값 임계값 0.005에 따라 5개의 NULISA 표적이 tau PET 양성과 유의한 연관성을 보였음

Longitudinal association



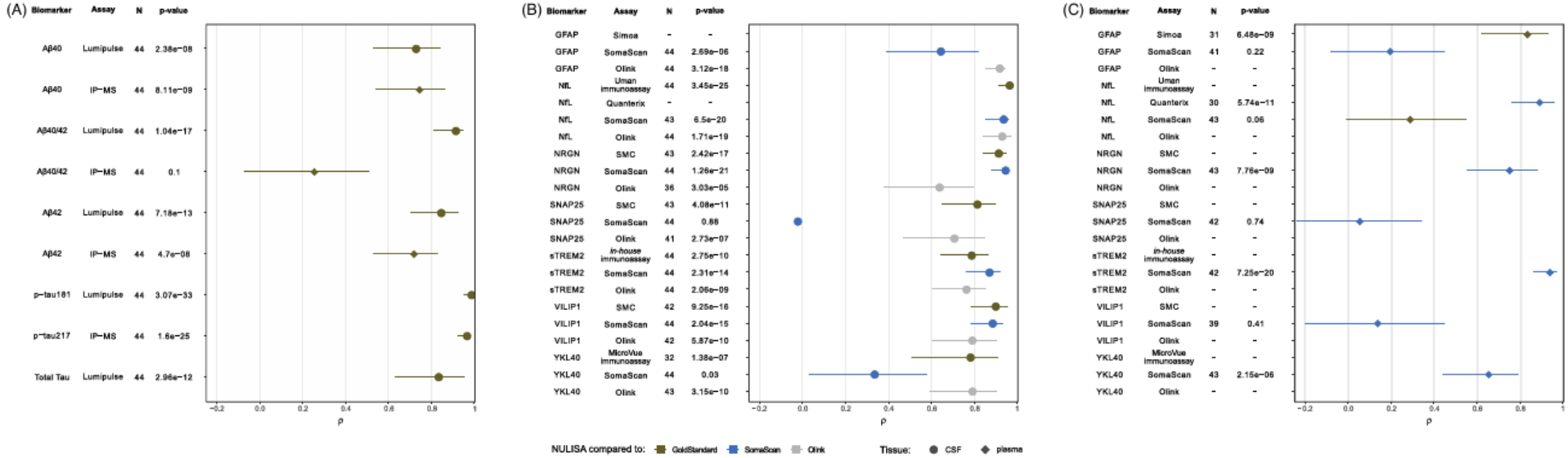
- Two-sided Wilcoxon rank-sum p값 <0.05에 따라 총 17개 표적에서 유의미한 tau 병리학적 변화 관찰

Benchmarking of a multi-biomarker low-volume panel for Alzheimer's disease and related dementia research

Alzheimer's & Dementia® THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Alzheimer's Dement. 2025;21:e14413.

- **Correlations between NULISA and other quantification methods**



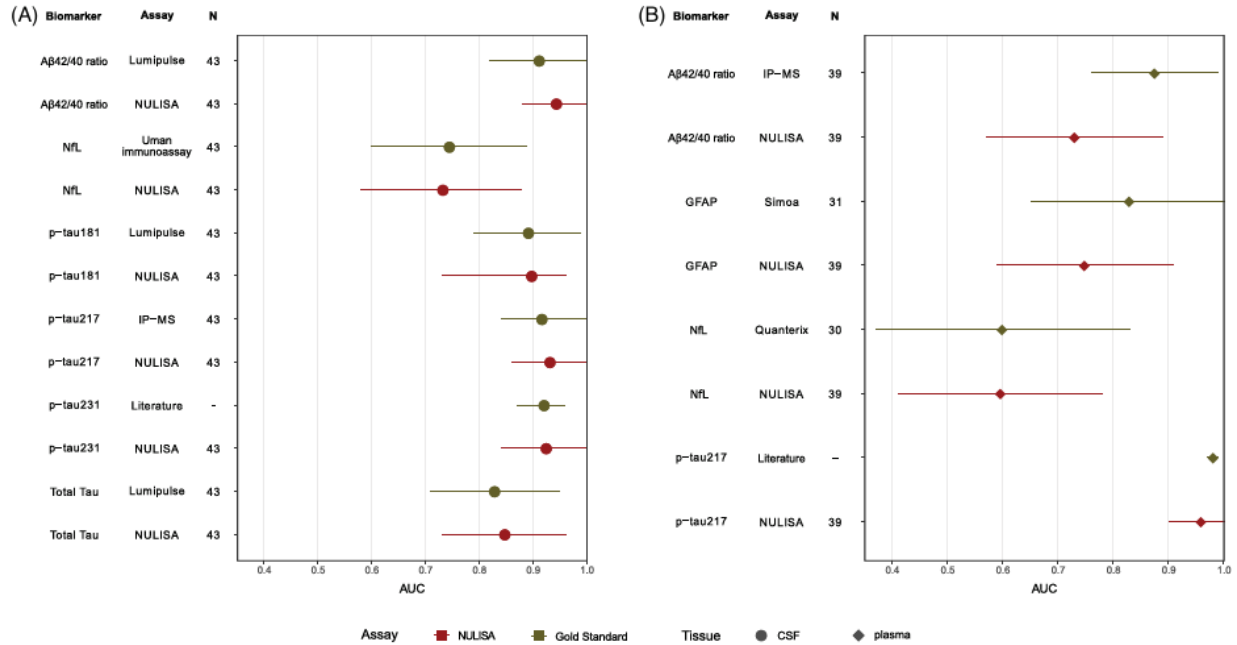
(A) NULISA, Lumipulse, IP-MS를 사용하여 측정한 기존 AD 바이오마커 (Aβ40, Aβ42, Aβ42/40, total tau 및 p-tau181)의 농도 비교

(B) 뇌척수액에서 발견된 바이오마커 (GFAP, NfL, NRGN, TREM2, YKL40, VILIP-1, SNAP25)의 상관관계를 여러 플랫폼에서 확인

(C) 혈장에서 발견된 바이오마커 의 상관관계를 여러 플랫폼에서 확인

- 녹색은 NULISA와 표준 측정값의 비교; 파란색은 SomaScan과의 비교; 회색은 Olink와의 비교
- 원은 뇌척수액에서의 상관관계; 마름모는 혈장에서의 상관관계

- **Performance of each platform and protein to predict amyloid positivity assessed by brain PET**



(A) 뇌척수액에서 Aβ42/40는 Lumipulse (AUC=0.91), NULISA (AUC=0.94); p-tau217는 IP-MS (AUC=0.92), NULISA (AUC=0.93); p-tau181은 Lumipulse (AUC=0.89), NULISA (AUC=0.90); Total tau는 Lumipulase (AUC=0.83), NULISA (AUC=0.85); NfL은 기술에 관계없이 제한적인 판별력; NULISA p-tau231은 이전에 보고된 것과 유사한 분류 성능(AUC=0.92)을 보임

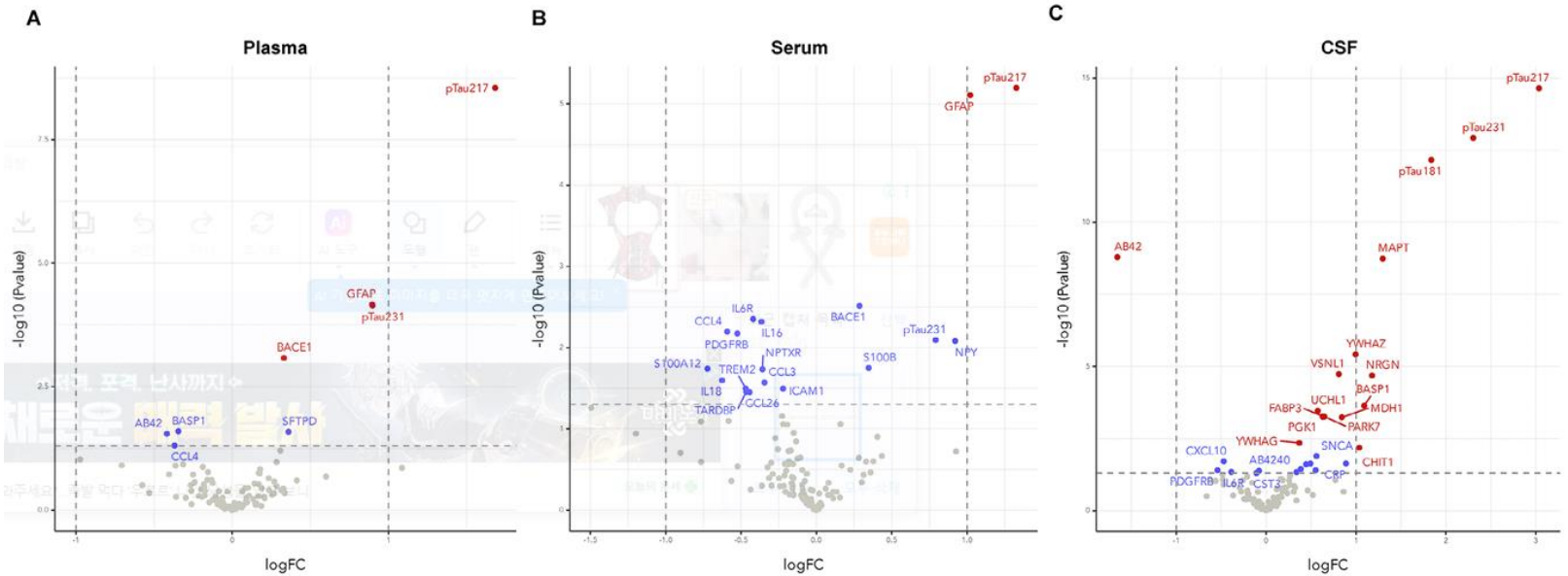
(B) 혈장에서 Aβ42/40는 NULISA (AUC=0.73)에서 IP-MS(AUC= 0.87)에 비해 낮은 성능; 비교가 불가능함에도 불구하고, NULISA로 측정한 ptau217은 이전에 보고된 것과 유사한 예측력(AUC=0.96); NfL은 Simoa와 NULISA 모두 유사 (AUC=0.60; GFAP는 Simoa (AUC = 0.83)가 NULISA (AUC = 0.75) 보다 우수

Biomarker discovery in Alzheimer's and neurodegenerative diseases using Nucleic Acid Linked Immuno-Sandwich Assay

Alzheimer's & Dementia® THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Alzheimer's Dement. 2025;21:e14621.

- **Differential protein changes between biologically determined AD compared to non-AD**

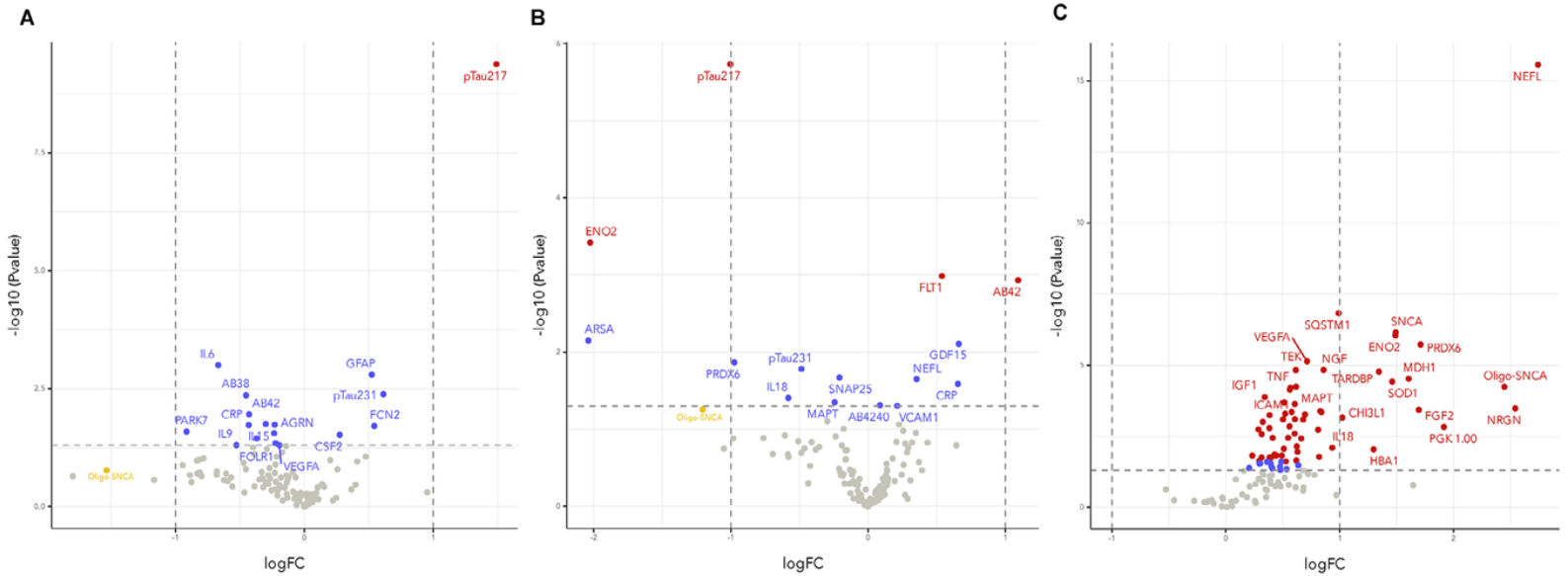


A. 생물학적으로 결정된 AD의 혈장과 비AD의 혈장에서 6개의 차별적으로 조절되지 않은 단백질이 관찰 (p-tau217, GFAP, p-tau231, BACE1)

B. 동일한 환자의 혈청에서 18개의 유의하게 변화된 단백질이 관찰, 그 중 2개의 상향 조절된 단백질은 다중 검정 보정을 통과 (ptau217, GFAP)

C. 동일한 환자의 뇌척수액에서 22개의 단백질이 유의하게 변화한 것이 관찰되었으며, 그 중 1개는 그리고 14개는 상향 조절된 단백질이 다중 검사 보정을 통과

- **MCI related to AD, LB+ compared to LB-, and GRN mutation carriers compared to non-carriers**



A. AD로 인한 MCI 환자와 AD로 인한 MCI가 아닌 MCI 환자의 혈장에서 AD로 인한 MCI가 아닌 MCI 환자의 혈장에서 17개의 다르게 변화된 단백질이 관찰, 다중 검정 보정을 통과한 p-tau217 단백질의 상향 조절만 관찰

B. αSyn 병리 유무에 관계없이 증상이 있는 환자의 혈장에서 뇌척수액 SAA로 확인한 결과, 15가지의 차별적으로 변화된 단백질이 관찰, 이 중 2가지 단백질은 상향 조절되었고 (Aβ42, FLT1), 2가지 단백질은 하향 조절 (p-tau217, ENO2)

C. GRN 돌연변이 보유자의 혈장에서 65개의 차별적으로 상향 조절된 단백질이 관찰, 이 중 55개의 단백질이 비돌연변이 보유자와 비교하여 다중 검정 보정을 통과. 가장 유의미하게 변화된 단백질은 NfL이었으며 특히, NRGN과 Oligo-SNCA는 NfL과 유사한 배수 변화를 보였으며 SOD1과 SQSTM1 및 TARDPB는 모두 군 간에 유의미하게 다른 변화를 보임

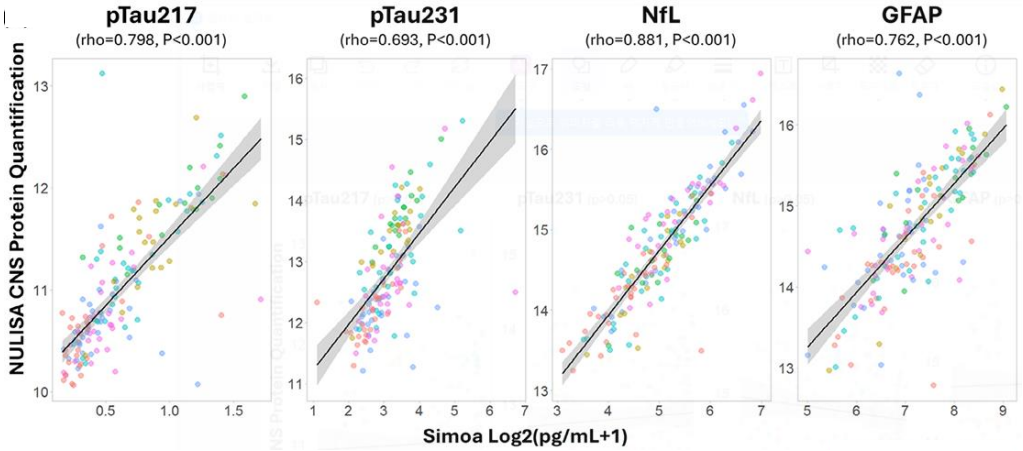
Novel blood-based proteomic signatures across multiple neurodegenerative diseases

Alzheimer's & Dementia® THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Alzheimer's Dement. 2025;21:e70116.

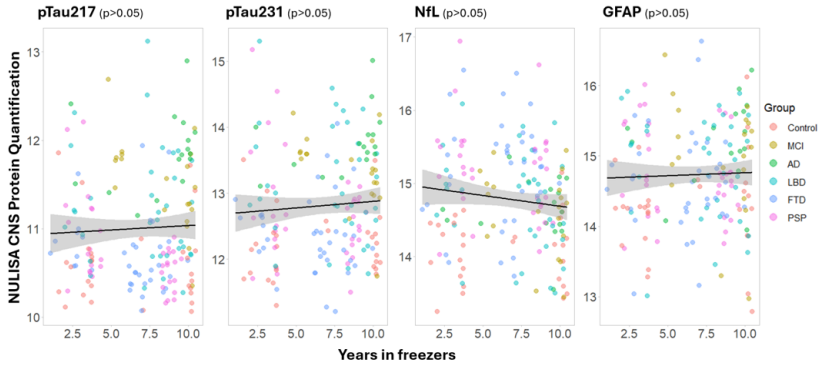
- **Blood-based proteomic biomarkers**

NULISA 혈청 기반 마커와 Simoa 혈장 기반 마커 간의 연관성



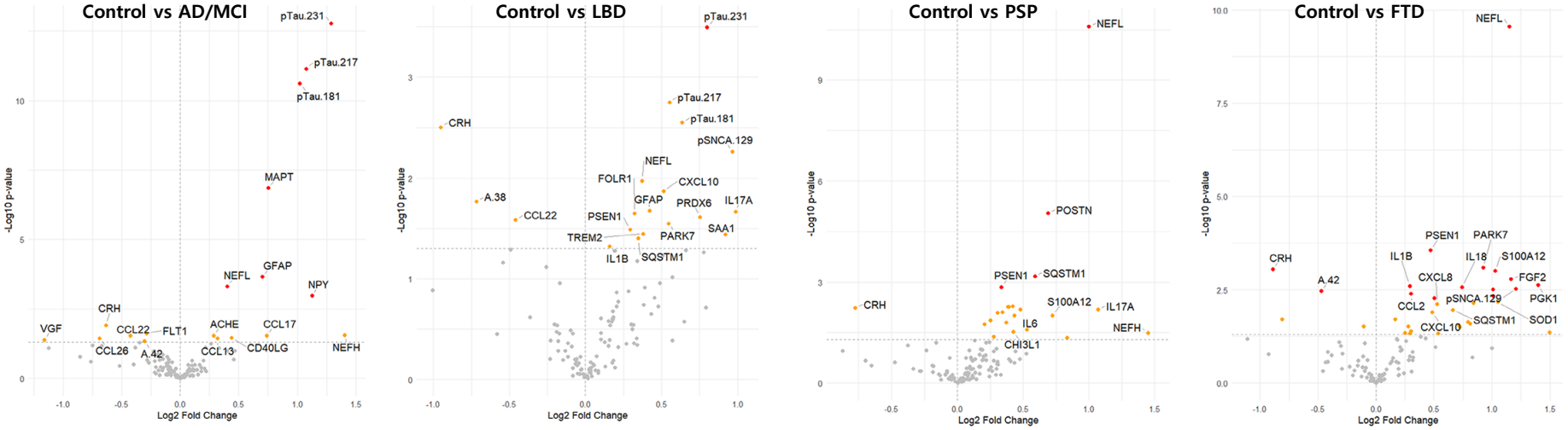
- p-tau217과 NfL은 가장 강한 상관관계를 보였고 (rho = 0.798 및 rho = 0.881, 각각, p < 0.0001). GFAP (rho = 0.762, p < 0.0001)와 p-tau231 (rho = 0.693, p < 0.0001)가 그 다음

NULISA CNS 마커와 -70°C 검체 (혈청) 보관 시간 간의 연관성



- 데이터 수집이 10년에 걸쳐 이루어졌기 때문에 주요 CNS 마커는 냉동 보관 시간과의 연관성을 테스트

- **다양한 신경퇴행성 질환 (AD, Lewy body dementia, frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy) 환자군과 대조군의 CNS 마커 비교**



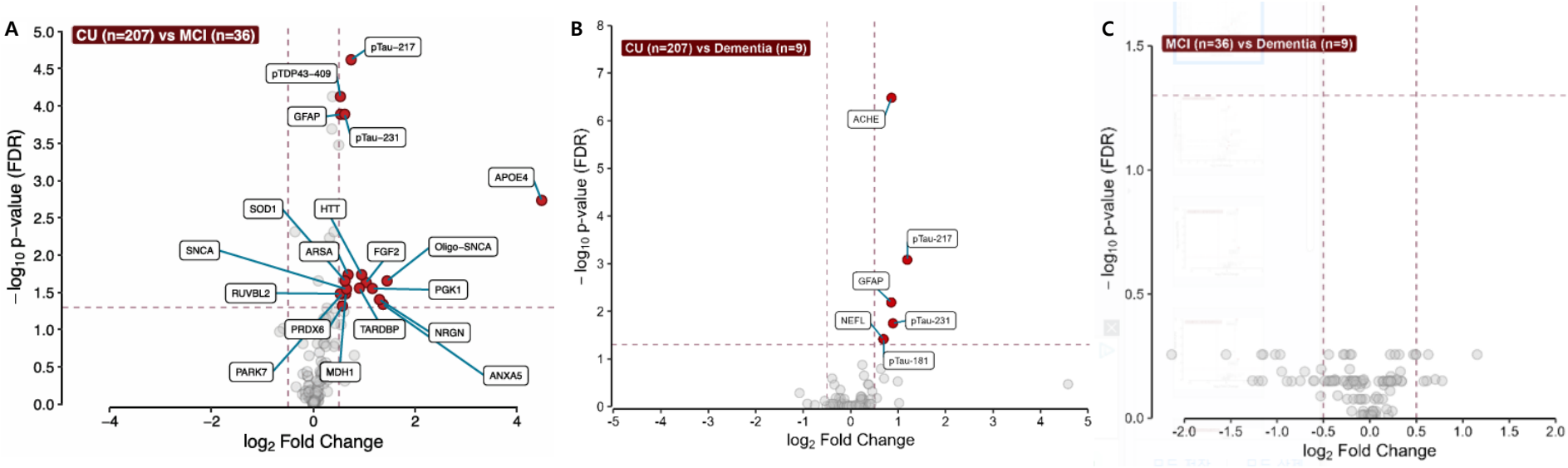
- AD/MCI 및 LBD 환자에서 p-tau epitopes (p-tau217, p-tau231, p-tau181)가 유의하게 증가
- AD/MCI 환자 (비LBD 환자)에서 혈청 타우 단백질 (MAPT) 수치도 대조군에 비해 유의하게 증가
- FTD 및 PSP 환자와 대조군을 비교했을 때 혈청 NfL 수치 증가가 가장 유의한 지표였으며, 그 다음으로 여러 cytokines과 chemokines이 증가
- SQSTM1은 대조군과 AD/MCI 환자군에 비해 PSP 환자군에서 증가했고, PSEN1은 대조군에 비해 FTD 및 PSP 환자군 모두에서 증가
- PARK 7과 PGK1 수치는 대조군에 비해 FTD 환자군에서 증가
- 모든 환자군에서 대조군보다 CRH 수치가 낮음

Targeted proteomic biomarker profiling using NULISA in a cohort enriched with risk for Alzheimer's disease and related dementias

Alzheimer's & Dementia® THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Alzheimer's Dement. 2025;21:e70166.

- 인지 진단 상태 (CU 대 MCI)에 따른 계층화된 참가자

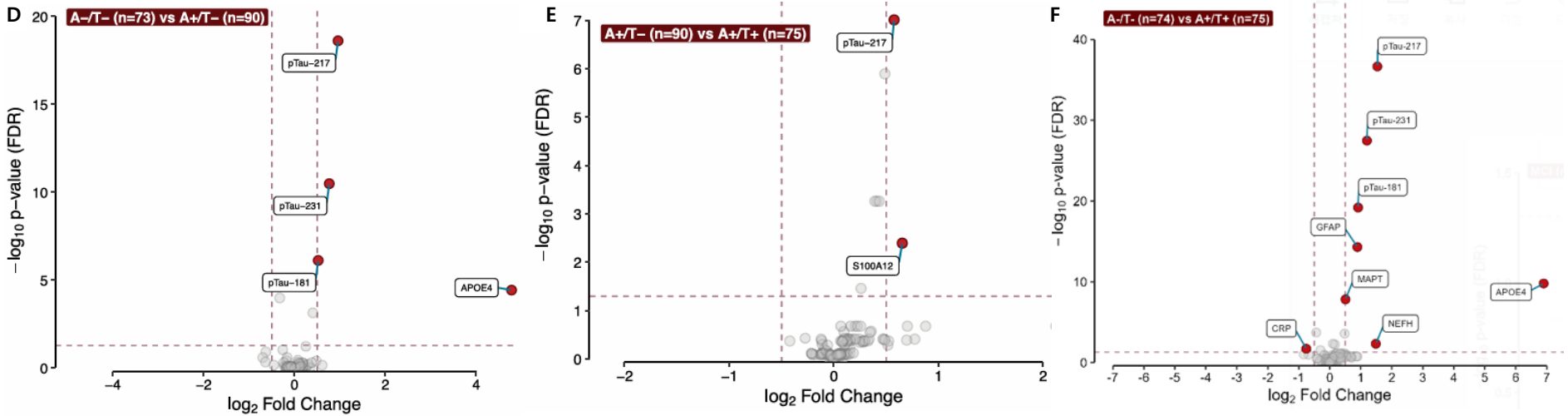


A. MCI (경도인지 장애) 임상 진단을 받은 참가자와 CU (인지 장애가 없는) 참가자에서 차등적으로 발현되는 19개 단백질을 확인

B. 인지 장애가 없는 참가자 (CU)에 비해 치매 임상 진단을 받은 참가자에서 6개 단백질이 유의미하게 상향 조절

C. 치매 진단을 받은 참가자와 MCI 진단을 받은 참가자를 비교했을 때 단백질 발현에는 차이가 없음

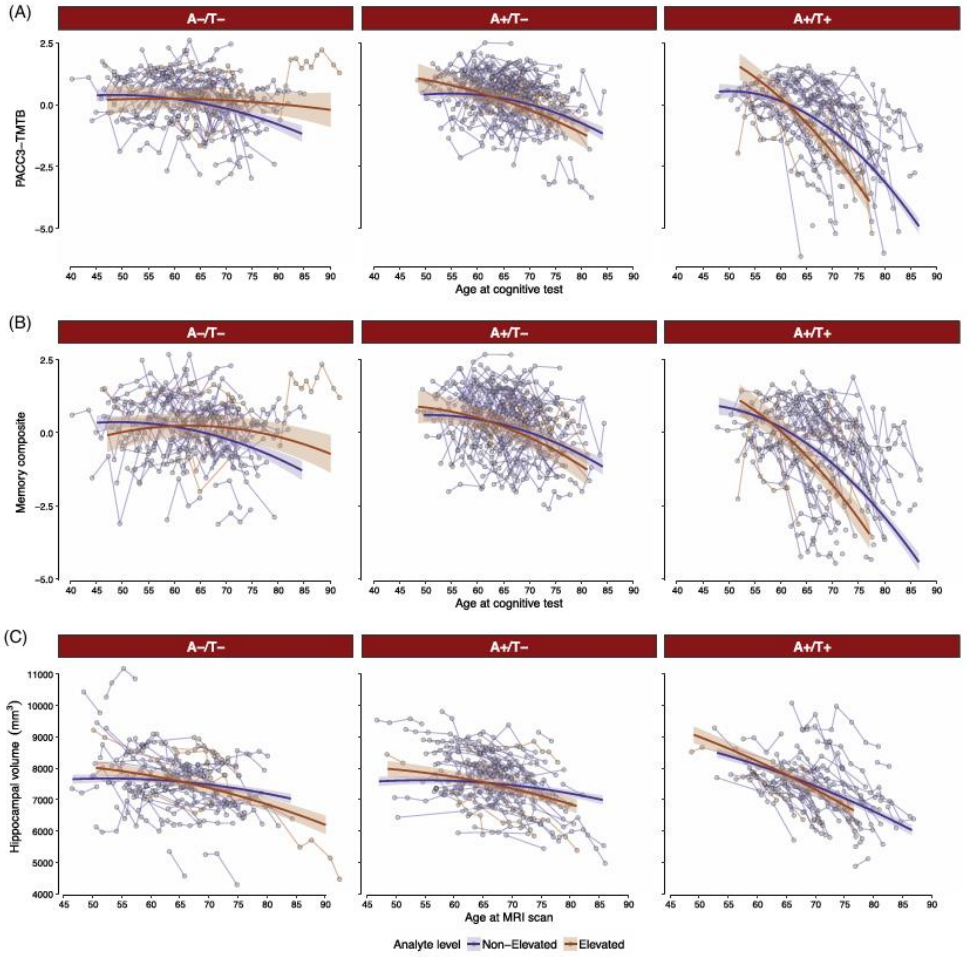
- 아밀로이드 상태 (A-/T- vs A+/T-), 타우 상태 (A+/T- vs A+/T+) 및 둘 다(A-/T- vs A+/T+)에 따라 계층화된 참가자



D. 아밀로이드와 무관하게 타우 관련 A+ 참가자에서 4가지 단백질이 유의하게 상향조절

E. T+ 그룹에서는 2가지 단백질만 유의하게 다름

F. A/T 스펙트럼의 양 극단인 A-/T-와 A+/T+를 비교한 결과, 질병 그룹에서 8가지 단백질이 다르게 발현



▪ pTDP43 그룹 간의 추정 및 관찰된 종단 궤적

- TDP43 관련 단백질병증의 후보 마커인 pTDP43-409와 LATE의 임상 지표 간의 관련성
- pTDP43-409 분석에서, 혈장 내 이 단백질 농도가 높은 참가자들의 해마 부피가 연령에 따라 더 빠르게 감소하는 것을 관찰
- 혈장 내 pTDP43 농도가 높은 A+/T+ 환자들은 농도가 낮은 환자들에 비해 연령에 따라 인지 점수가 더 가파르게 감소하는 것을 관찰
- 이러한 결과는 알츠하이머병과 동반되지 않는 병리를 식별하는 데 NULISAseq 플랫폼의 잠재적 유용성을 보여줌

LATE (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy)는 AD와 유사한 기억 및 사고 장애를 특징으로 하는 신경퇴행성 질환이지만, 근본 원인은 뇌 내 TDP-43 단백질의 비정상적인 축적으로 일반적으로 80세 이상의 사람들에게 나타나며, 특히 AD와 같은 다른 뇌 질환과 함께 발견되는 경우가 많음

(A,B) pTDP43 군에서 A/T 상태에 따른 시간 경과에 따른 PACC3-TMTB 및 기억 복합 점수의 예측 기울기
(C) pTDP43 군에서 A/T 상태에 따른 시간 경과에 따른 해마 부피의 예측 기울기
PACC3-TMTB (Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite-3 plus Trail-Making Test B)