Malattia di Alzheimer: ruolo di nuovi biomarcatori di neuroinfiammazione.

Grazia De Ninno[1], Guido Maria Giuffrè[2,3], Andrea Urbani[1,4], Silvia Baroni[1,4]

1 Dipartimento di Scienze Biotecnologiche di Base, Terapia Intensiva e Cliniche Perioperatorie, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
2 Clinica della Memoria Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma;
3 Dipartimento di Neuroscienze, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
4 Unità di Chimica, Biochimica e Biologia Molecolare, Fondazione Ospedale "A. Gemelli" IRCCS, Roma.

RIASSUNTO

La malattia di Alzheimer (AD) è la forma più comune di demenza, con prevalenza crescente nell'età avanzata e nel sesso femminile. Di recente è emersa la necessità di approfondire meccanismi patogenetici alternativi nell'AD, a causa della relazione incerta tra placche amiloidi, grovigli di tau e evoluzione della malattia e al grave impatto che avrà a livello mondiale nei prossimi anni. I biomarcatori liquorali "core" dell'AD (Aβ42, Aβ40, p-Tau, t-Tau) e le tecniche di imaging PET hanno migliorato la diagnosi precoce. Tuttavia, recenti studi hanno evidenziato il ruolo della neuroinfiammazione, introducendo nuovi biomarcatori come YKL-40, sTREM2, NfL, GFAP e sST2.

Lo scopo di questo studio è stato analizzare le associazioni tra i biomarcatori core dell'AD e nuovi marker di neuroinfiammazione nel siero e nel liquor di 65 soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI), valutando il possibile ruolo di GFAP e sST2 nel predire il declino cognitivo dei pazienti, sulla base della rivalutazione clinica ad un anno. I risultati hanno mostrato livelli liquorali elevati di p-Tau, t-Tau e biomarcatori neuroinfiammatori dei pazienti al momento della diagnosi iniziale, e GFAP nel siero è risultata significativamente più elevata nei pazienti rispetto ai controlli sani e più alta nei soggetti che hanno avuto un declino cognitivo rapido ("fast decliners") dopo un anno. Al contrario, sST2 non ha mostrato differenze significative rispetto ai controlli e tra i gruppi di outcome. Tra i biomarcatori liquorali, solo YKL-40 ha mostrato differenze significative tra i gruppi, risultando più elevato nei fast decliners.

Questo studio suggerisce che GFAP sierico possa rappresentare uno strumento meno invasivo utile per stadiazione, prognosi e monitoraggio della terapia in linea con i nuovi criteri diagnostici NIA-AA 2024. Tuttavia, i dati sono preliminari e richiedono conferma su coorti più ampie e con follow-up prolungato, al fine di poter integrare questi biomarcatori nella pratica clinica, grazie all'uso dell'automazione.

Parole chiave: *Alzheimer; Neuroinfiammazione; Biomarcatori sierici; CSF; GFAP*

ABSTRACT

Alzheimer's disease: role of new biomarkers of neuroinflammation.

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia worldwide, its prevalence increases with age and is higher in women. The introduction of new imaging techniques (amyloid PET and tau PET) and laboratory assays of Aβ-42, Aβ-40, p-Tau, and T-tau in cerebrospinal fluid have made it possible to implement differential diagnosis between AD and other types of dementia. Although these core AD biomarkers in CSF remain the main validated laboratory tools for diagnosis, recent studies have identified new possible candidates for investigating other pathogenic aspects of the disease, such as neuroinflammation, introducing new biomarkers such as YKL-40,sTREM2, Nfl, GFAP, and sST2.

The purpose of this study was to analyze the associations between core AD biomarkers and new markers of neuroinflammation in serum and cerebrospinal fluid in a selected cohort of subjects with Mild Cognitive Impairment (MCI) due to AD, evaluating the possible role of GFAP and sST2 in predicting cognitive decline in patients, based on clinical reassessment at one year.

Methods. Sixty-five subjects with amnestic MCI due to AD were selected according to current clinical and research criteria. CSF levels of Aβ40, Aβ42, Ttau, and ptau181 were measured on a Lumipulse G600II Fujirebio (CLEIA); serum/CSF GFAP were measured using the Abbott Alinity i automated platform (CMIA), while serum/CSF sST2 levels were measured using the Siemens Atellica Solution CH module (Critical Diagnostics Kit, turbidimetric method). CSF levels of NfL, sTREM2, YKL-40, and GFAP were also measured using the ELLA™ automated ELISA system (Bio-Techne). 59 patients were re-evaluated cognitively at 1 year: they were classified as 'fast decliners' (MMSE reduction ≥3 points from baseline) and 'slow decliners' (MMSE reduction <3 points from baseline). Only symptomatic drugs were administered, and no follow up biomarker sampling occurred.

Results and discussion. Sixty-five patients (mean age 70 years, 65% female) were consecutively selected. The levels of p-tau (120.63±60.06 pg/mL) and T-tau in the baseline samples were higher than the method-validated diagnostic cut-offs while the Aβ42/40 ratio was lower than the reference cut-off, in line with the ATN. CSF levels of NfL, TREM2, YKL-40, and GFAP in patients at baseline obtained with ELLA were significantly higher than normal values in the literature, confirming the increasingly established role of neuroinflammation in Alzheimer's disease. The mean serum GFAP concentration was also higher than both the currently validated cut-off for mild traumatic brain injury and compared to our healthy control population, confirming recent studies that support the role of GFAP as a reliable marker of neuroinflammation, especially when measured in serum. The sST2 values in the patients' serum at baseline were found to be lower than the normal cut-off value used for patients with heart failure, but very similar