

CORRELATI BIOLOGICI E STRUMENTALI NELLA PROGRESSIONE DEL DETERIORAMENTO COGNITIVO: MARKERS LIQUORALI**L. Parnetti, C. Padiglioni, P. Calabresi****Clinica Neurologica, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia,****ABSTRACT**

La possibilità di dosare nel liquido cerebrospinale i biomarcatori che sono la diretta espressione della neurodegenerazione - beta-amiloide, tau totale e tau fosforilata - ha comportato un notevole salto qualitativo in termini di gestione quotidiana della diagnosi precoce della malattia di Alzheimer, con particolare riferimento alla condizione prodromica definita "mild cognitive impairment", MCI. La forma evolutiva di questa condizione infatti può essere diagnostica fino a sei anni prima dell'esordio della demenza. A questi biomarcatori "classici" che sono ormai entrati nella routine clinica si stanno affiancando altri indicatori più direttamente relati alla via amiloidogenica, che ci possono fornire elementi correlati alla fisiopatologia ed alla storia di malattia, con potenziali informazioni di grande importanza, qualora disponessimo di farmaci capaci di modificare il decorso della malattia. Viene infine valorizzato il ruolo della proteomica liquorale in questo contesto della individuazione del profilo neurobiologico in vivo delle malattie neurodegenerative.

Parole Chiave: mild cognitive impairment, malattia di Alzheimer, biomarker liquorali, beta amiloide, proteina tau.

L. Parnetti, Clinica Neurologica, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, 06132 Perugia
Tel: 075 578 4228;
Fax: 075 578 4229;
e-mail: parnetti@unipg.it

Introduzione

In vista del rapido sviluppo di farmaci capaci di modificare il decorso della malattia di Alzheimer (AD) - e forse di arrestarla - in quanto agenti sui meccanismi causali della stessa (es. farmaci anti-amiloidogenetici), vi è notevole necessità di un'accurata diagnosi precoce. La malattia inizia a livello neuropatologico almeno 20-30 anni prima dell'esordio clinico, che classicamente interessa la memoria episodica per rimanere comunque paucisintomatico e non associato ad evidenti incompetenze funzionali per alcuni anni. Questo stadio prodromico viene definito come "mild cognitive impairment", MCI. A distanza di cinque anni, MCI evolve in demenza nel 60-80% dei casi, ma non è possibile, sulla base delle sole caratteristiche cliniche, poter stabilire se si tratti di una forma benigna oppure evolutiva.(1)

La possibilità di dosare nel liquido cerebrospinale i biomarcatori che sono la diretta espressione della neurodegenerazione - beta-amiloide, tau totale e tau fosforilata - ha comportato un notevole salto qualitativo in termini di gestione quotidiana della diagnosi precoce. Verrà quindi riportato di seguito un aggiornamento su quello che questi biomarcatori ci hanno dimostrato in termini di sensibilità e specificità nella diagnosi precoce della malattia di Alzheimer, così come le prospettive future.

Alcuni studi hanno valutato la performance diagnostica dei biomarcatori liquorali nell'identificare le forme evolutive di MCI, cioè quelle che si trasformeranno in AD.(2-4) È emerso che elevati livelli liquorali di tau totale consentono di discriminare i casi di MCI evolutivo dai casi di MCI stabile e non progressivo, con una sensibilità del 90% e una specificità del 100%. La combinazione di alti livelli liquorali di tau totale e di bassi livelli di beta-amiloide 1-42 si riscontra nel 90% dei casi di MCI che svilupperanno demenza, ma solo nel 10% dei casi di MCI stabile. Analogamente, un marcato incremento della tau fosforilata è stato riscontrato nei casi di MCI progressivo confrontati con i casi di MCI stabile. La p-tau231 ha dimostrato di essere un ottimo biomarcatore prognostico in grado di predire l'evoluzione ad AD in soggetti con MCI(5); è stato poi dimostrato che la p-tau231, la p-tau199 e la p-tau181 possiedono la stessa accuratezza nel predire il declino cognitivo nei soggetti con MCI6. La determinazione dei livelli liquorali di tutti tre i biomarcatori possiede comunque il più alto valore predittivo nell'identificare la fase pre-clinica dell'AD.

In un recente studio(7), è stata descritta l'evoluzione clinica relativa ad un follow-up di 4-6 anni di 137 casi di MCI sottoposti a dosaggio liquorale dei biomarcatori alla prima osservazione: il riscontro di valori patologici ha consentito di individuare i casi di MCI evolutivo già sei anni prima della estrinsecazione clinica della AD. Un ulteriore dato che emerge dallo studio è l'assenza di una correlazione significativa tra il tempo necessario per la conversione da MCI ad AD e la concentrazione dei biomarcatori nel liquor: le concentrazioni liquorali di tau totale, di tau fosforilata e di beta-amiloide sono simili nei pazienti che sviluppano la AD dopo 5 anni di follow-up e in quelli che progrediscono ad AD entro il primo anno di osservazione. Questo risultato conferma ulteriormente che le alterazioni neuropatologiche caratteristiche della AD - e quindi le modificazioni patologiche dei biomarcatori liquorali - sono eventi che si verificano precocemente nella patogenesi della AD, confermando il loro ruolo di marcatori di stato, e non di stadio, di malattia.

In un altro recente studio sono stati analizzati i livelli liquorali del peptide beta-amiloide 40 (A β 40) e del peptide beta-amiloide 42 (A β 42) in pazienti con MCI sottoposti ad un follow-up di 4-6 anni. È emerso che sia la concentrazione liquorale di A β 42 sia il rapporto A β 42/A β 40 nel liquor sono significativamente ridotti nelle forme di MCI che evolvono in AD, rispetto alle forme di MCI che evolvono in altre forme di demenza e ai casi di MCI benigno. Nel predire l'evoluzione da MCI a AD i livelli liquorali di A β 42 possiedono una sensibilità del 93% e una specificità del 53%, mentre il rapporto A β 42/A β 40 è dotato di una sensibilità dell'87% e di una specificità del 78%. Questo dato suggerisce che il rapporto A β 42/A β 40 nel liquor è un parametro più specifico, rispetto ai livelli liquorali di A β 42, nel predire la comparsa di AD in pazienti con MCI. È stato inoltre osservato che, tra i pazienti con MCI evolutivo, più bassi livelli liquorali di A β 40 correlano in modo significativo con un più rapido declino annuale al MMSE. Per spiegare questo dato, è stato ipotizzato che i pazienti con più bassi livelli liquorali di A β 40 potrebbero essere in una fase neuropatologica più avanzata della malattia, in cui vengono sequestrati, a livello delle placche senili, sia il peptide beta-amiloide 42 che il peptide beta-amiloide 40.(8)

Poco si conosce riguardo le modificazioni longitudinali dei biomarcatori liquorali durante la progressione del declino cognitivo da MCI a demenza. Tuttavia, è stato dimostrato che la tau fosforilata in posizione 181 (p-tau181) è il biomarcatore che correla maggiormente con l'avanzare del declino cognitivo nei casi di MCI evolutivo, poiché i suoi livelli liquorali aumentano di pari passo con il peggioramento dei deficit mnemonici e cognitivi. Tale correlazione non è stata invece riscontrata per la tau totale e per la beta-amiloide. L'aumento della concentrazione liquorale della p-tau181 con il progredire del declino cognitivo e la comparsa di demenza suggerisce che la p-tau181 possa essere utile come biomarcatore longitudinale nel processo neurodegenerativo che caratterizza la AD.(9)

La p-tau181 associata con le immagini funzionali fornite dalla FDG-PET può essere utilizzata per predire, con notevole accuratezza, il declino cognitivo e la comparsa di demenza nei casi di MCI. È stato dimostrato infatti che vi è una più alta probabilità di progressione del MCI in pazienti con livelli liquorali di p-tau181 superiori a 50 ng/L, piuttosto che in pazienti con livelli di p-tau inferiori o uguali a 50 ng/L. Non

è stata invece riscontrata una correlazione tra la probabilità di progressione del declino cognitivo e le immagini della FDG-PET. È stata osservata, però, la presenza di una più alta probabilità di conversione da MCI a franca demenza nei pazienti con un pattern FDG-PET tipico della AD, cioè con un ridotto metabolismo del glucosio nella corteccia del cingolo e nella corteccia associativa temporo-parietale.(10) Anche le immagini di RM sono state messe in relazione con l'evoluzione del MCI; in particolare, è stato dimostrato che la presenza di atrofia dell'ippocampo alle immagini RM permette di discriminare tra soggetti con MCI e soggetti cognitivamente normali ed è in grado di predire con accuratezza la conversione del MCI in AD.(11) L'uso combinato dei biomarcatori liquorali e delle neuroimmagini, in particolare di quelle fornite dalla FDG-PET e dalla RM, contribuisce in maniera significativa a formulare una diagnosi precoce e specifica di AD e permette inoltre di monitorare il decorso della malattia.

Recentemente è stato individuato un altro biomarcatore liquorale, la beta-secretasi (BACE1), potenzialmente in grado di predire il rischio di conversione da MCI a AD. I livelli di BACE1, la sua attività enzimatica ed i livelli totali di beta-amiloide sono stati dosati nel liquor di pazienti con AD, MCI e in controlli sani. Si è visto che i livelli liquorali e l'attività enzimatica di BACE1 sono significativamente alterati sia nei pazienti con MCI che in quelli con AD. È inoltre emerso che l'attività enzimatica di BACE1 correla significativamente con i livelli liquorali dell'enzima e di beta-amiloide; pertanto la concentrazione liquorale di beta-amiloide correla con quella della BACE1. La conclusione che si può trarre da questo studio è che un aumento significativo dei livelli liquorali di BACE1, così come della sua attività enzimatica, potrebbe essere un ulteriore indicatore di MCI evolutivo.(12)

Per poter discriminare con sempre maggiore attendibilità tra MCI evolutivo e MCI stabile, è stata utilizzata l'analisi proteomica del liquor. Con questa metodica, sono stati individuati 17 potenziali biomarcatori liquorali, in grado di predire, quando alterati, la progressione da MCI ad AD. Di queste 17 proteine liquorali, 4 sono ridotte e 13 sono aumentate nel liquor dei pazienti con MCI evolutivo, rispetto a quelli con MCI benigno. Soltanto 5 di questi potenziali biomarcatori liquorali sono stati identificati e caratterizzati: l'osteopontina fosforilata sul frammento C-terminale, l'ubiquitina, l'anafilossina C4a, l'anafilossina C5a e la beta2-microglobulina.(13) Usando l'approccio proteomico, quindi, è stato possibile individuare una serie di proteine, che potrebbero avere sia un ruolo fisiopatologico nel determinismo di MCI, che un importante ruolo diagnostico nel predire i casi di MCI che evolveranno in AD. Tuttavia, il reale valore diagnostico di questi biomarcatori liquorali dovrà essere confermato da studi successivi.

BIBLIOGRAFIA:

1. Blennow K (2005) CSF biomarkers for AD: use in early diagnosis and evaluation for drug treatment. *Expert Rev Mol Diagn* 5: 661-672

2. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H et al. (2003) Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A₄₂ predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand (suppl 179)*: 47-51
3. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberg T et al. (2004) Value of CSF β -amyloid 1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol. Psychiatry* 9:705-10.
4. Parnetti L, Lanari A, Silvestrelli G et al. (2006) Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: Role of CSF biochemical markers. *Mech Ageing Dev* 127: 129-132
5. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R et al. (2002) CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 59: 627-629
6. Buerger K, Ewers M et al (2005) Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: A comparative CSF study. *Neurology* 65: 1502-1503
7. Buerger K, Ewers M et al (2005) Phosphorylated tau predicts rate of cognitive decline in MCI subjects: A comparative CSF study. *Neurology* 65: 1502-1503
8. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P et al. (2007) Prediction of Alzheimer's disease using the CSF A₄₂/A₄₀ ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23: 316-320
9. Andersson C, Blennow K, Almkvist O et al. (2007) Increasing CSF phospho-tau during cognitive decline and progression to dementia. *Neurobiol Aging*, in press
10. Fellgiebel A, Scheurich A, Bartenstein P et al. (2007) FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press.
11. De Leon MJ, Mosconi L, Blennow K et al. (2007) Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1097: 114-145
12. Zhong Z, Ewers M, Teipel S et al. (2007) Levels of β -Secretase (BACE1) in cerebrospinal fluid as a predictor of risk in mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* 64: 718-726
13. Simonsen AH, Mc Guire J, Hansson O et al. (2007) Novel panel of cerebrospinal fluid biomarkers for the prediction of progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 64: 366-370