Neuroinfiammazione e neurodegenerazione: individuazione di un pattern specifico di biomarcatori infiammatori in una popolazione di individui anziani con Mild Cognitive Impairment

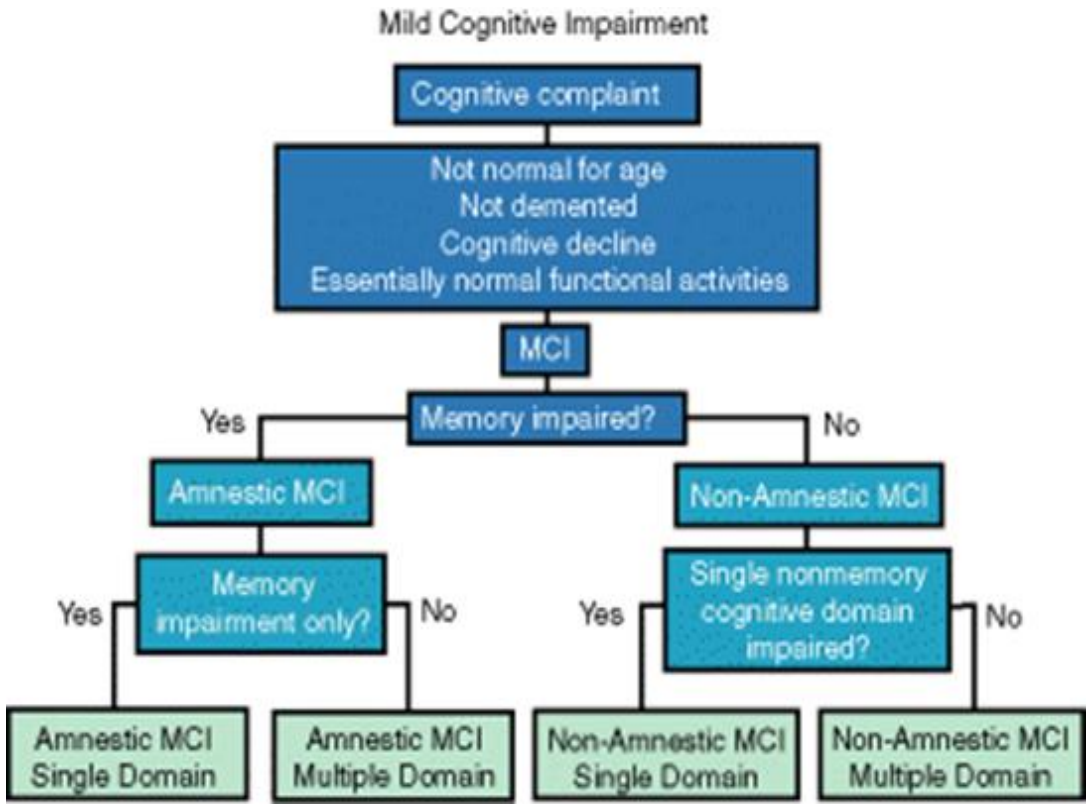
Dott.ssa Marialuisa Iervolino

SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA

Roma, 30 novembre - 3 dicembre 2022
UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Il *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

- è una condizione clinica caratterizzata da una lieve compromissione in uno o più domini cognitivi, rispetto ad un precedente livello di performance, tale da non interferire con le attività della vita quotidiana.
- tale condizione può risultare di transizione verso un quadro di demenza conclamata



- **I meccanismi infiammatori sono noti nel contribuire alla patogenesi delle malattie neurodegenerative e costituiscono il terzo meccanismo centrale della malattia di Alzheimer, insieme alle placche di amiloide e ai grovigli neurofibrillari;**

- L'**IL-1β** è associata al processamento amiloidogenico dell'APP;

- **TNF-α** amplifica la neuroinfiammazione e induce apoptosi neuronale Aβ-mediata;

- **IL-6** viene secreta in seguito all'esposizione dell'ambiente neuronale all'Aβ, e ne amplifica la produzione;

- La citochina anti-infiammatoria **TGF-β1** inibisce la produzione di Aβ e la fosforilazione della proteina tau;

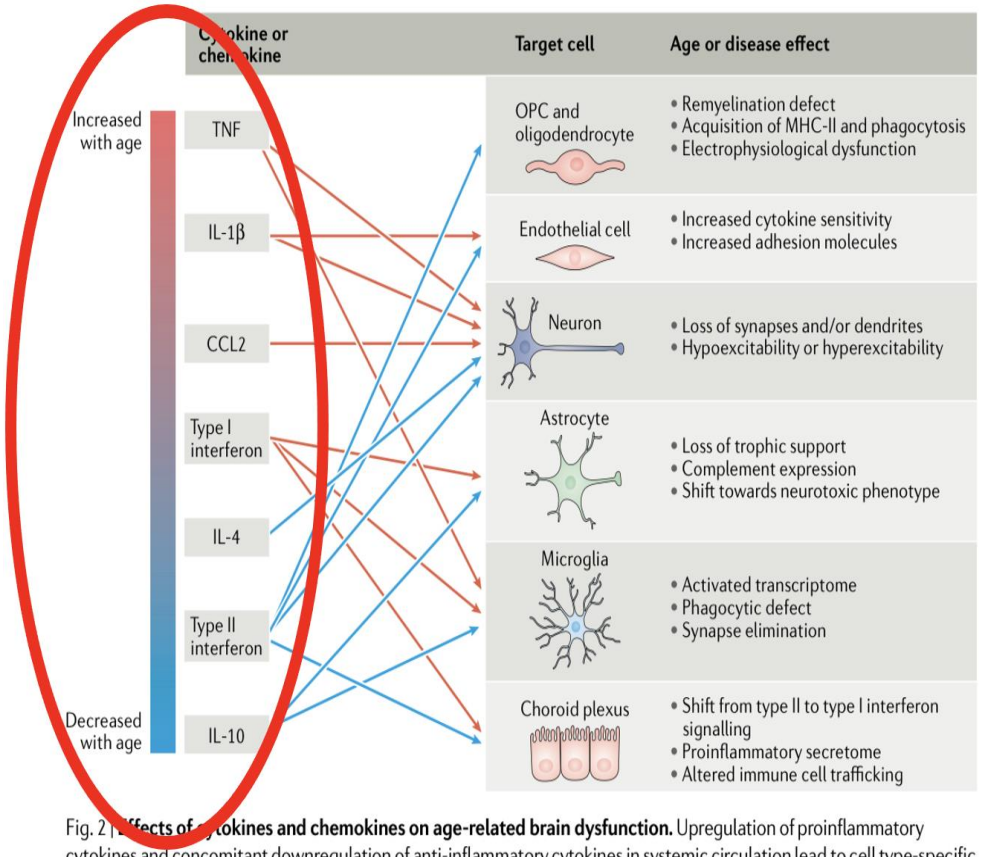


Fig. 2 | **Effects of cytokines and chemokines on age-related brain dysfunction.** Upregulation of proinflammatory cytokines and concomitant downregulation of anti-inflammatory cytokines in systemic circulation lead to cell type-specific changes with age. Of note, these cytokines and chemokines can have pleotropic effects on multiple cell types. MHC, major histocompatibility complex; OPC, oligodendrocyte precursor cell; TNF, tumour necrosis factor.

Obiettivi dello Studio

- Caratterizzare dal punto di vista clinico, della performance cognitiva e funzionale e del profilo infiammatorio una popolazione di pazienti affetti da MCI mettendola a confronto con una popolazione di soggetti anziani cognitivamente integra;
- Individuare possibili correlazioni tra i marcatori infiammatori plasmatici, acidi grassi e aminoacidi circolanti e sottotipi neuropsicologici di MCI;
- Individuare al follow up possibili marcatori fisico-funzionali e metabolico-infiammatori predittori di conversione a demenza, mettendo a confronto la performance fisica ed il dosaggio di tali marcatori con la variazione della performance cognitiva.

Materiali e Metodi

- Disegno epidemiologico di tipo **osservazionale trasversale e longitudinale**
- Fonte dei dati: **coorte ODINO**
- Arruolamento di tipo **consecutivo**
- Periodo di osservazione: **Febbraio 2019 – Settembre 2022**
- Analisi statistica: misure descrittive, confronti tra mediane e proporzioni relative alle distribuzioni delle variabili di interesse, confronti (ANOVA, chi-quadro) e analisi di discriminazione (partial least square discriminant analysis)

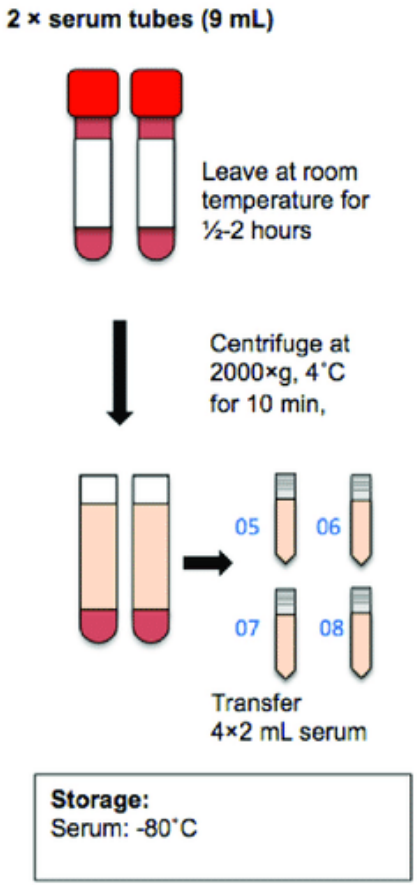
Journal of Personalized Medicine
MDPI

Protocol

The "develOpment of metabolic and functional markers of Dementia IN Older people" (ODINO) Study: Rationale, Design and Methods

MATERIALI E METODI

Un set di 27 mediatori pro o anti-infiammatori è stato misurato in campioni di siero mediante analisi di immunodosaggio in multiplex con acquisizione dei dati tramite software dedicato



Citochine	IFNγ, IL1β, IL1Ra, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12, IL13, IL15, IL17, TNF-α
Chemochine	CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL
Fattori di crescita	FGF-β, GCSF, GMCSF, PDGF BB

Risultati: popolazione in studio

Principali caratteristiche demografiche, funzionali e cliniche dei pazienti con MCI e dei soggetti cognitivamente integri

	MCI (n=68)	Controlli (n=49)
Età (media ± ds)	76.0 ± 4.3	74.6 ± 4.3
Sesso (femminile), (%)	47.7	55.1
BMI, kg/m^2	27.3 ± 4.2	26.7 ± 2.4
SPPB summary score	9.9 ± 1.9	11.3 ± 0.9
Numero di malattie	4.2 ± 2.1	2.9 ± 2.0
CDR	0.5	-

RISULTATI: MCI AMNESICI VS MCI NON AMNESICI

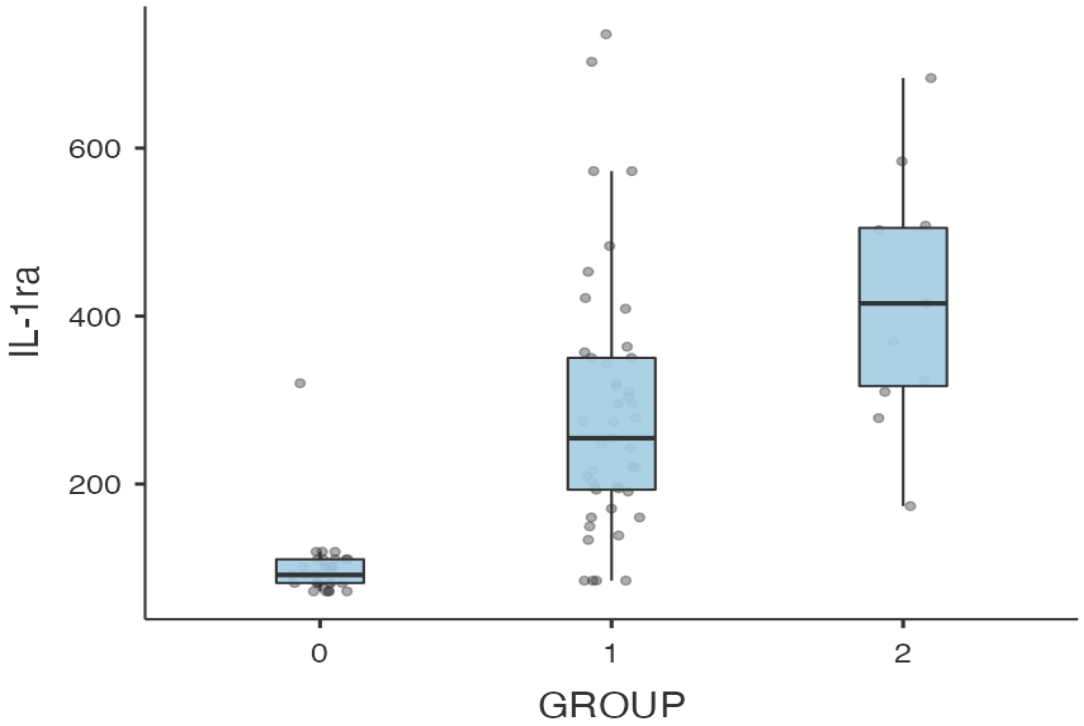
	MCI Amnesico (n= 52)		MCI Non Amnesico (n= 16)	
	Media	Deviazione standard	Media	Deviazione standard
Età	76.3	4.5	75.2	3.7
Sesso (Femmine, %)	43.7	-	48.1	-
BMI (Kg/m2)	26.34	6.75	25.87	7.12
Anni di scolarità	11.5	4.3	11.9	3.9
Numero di comorbidità	4.3	2.0	4.0	2.5
Numero di farmaci	4.7	2.2	6.0	3.9
Punteggio totale ADL	5.4	0.5	5.8	0.4
Punteggio totale IADL	7.9	0.4	7.7	1.0
Punteggio GDS 15 items	2.6	1.9	2.7	2.3
ESS punteggio	4.4	3.3	5.0	2.4
Punteggio complessivo Pittsburgh	4.8	2.7	6.4	4.7

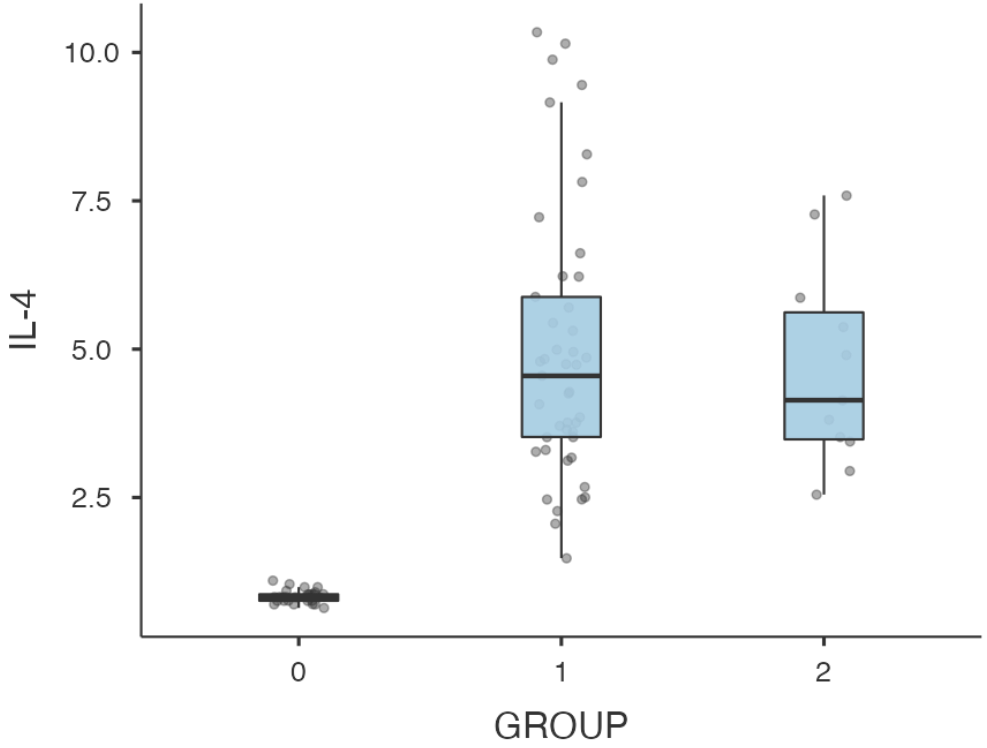
	MCI Amnesico (n= 52)		MCI Non Amnesico (n= 16)	
	Media	Deviazione standard	Media	Deviazione standard
MNA	26.6	1.9	26.2	3.1
Totale test dell'equilibrio	3.4	0.8	3.5	0.5
Ipertensione arteriosa (%)	76.9	-	50.0	-
Ipercolesterolemia (%)	50.0	-	62.5	-
Diabete mellito (%)	23.1	-	25.0	-
Attività fisica regolare (%)	52.9	-	43.7	-
Punteggio totale SPPB	9.8	1.9	10.1	1.7
Hand grip destra	25.5	8.0	26.8	9.7
TIME UP and GO (TUG)	8.5	2.0	8.6	2.7
Test 400 METRI	5.8	1.5	5.2	1.7

Risultati

MEDIATORI	Controlli (29)	MCI Amnesico (52)	MCI non Amnesico (16)	P-value
	Media (ds)	Media (ds)	Media (ds)	
IL-1b (pg/ml)	1.02 (0.27)	1.28 (0.85)	1.37 (0.52)	0.0565
IL-1ra (pg/ml)	91.80 (28.17)	254.62 (157.01)	415.12 (188.37)	< .0001
IL-4 (pg/ml)	0.82 (0.11)	4.55 (2.36)	4.14 (2.14)	< .0001
IL-8 (pg/ml)	6.63 (1.07)	16.24 (16.18)	19.55 (33.01)	< .0001
IL-9 (pg/ml)	116.44 (44.35)	157.96 (271.39)	157.39 (21.60)	0.0098
IL-17 (pg/ml)	11.64 (2.97)	18.72 (10.11)	19.01 (4.68)	< .0001
Eotaxin (pg/ml)	283.72 (68.44)	111.64 (99.21)	163.31 (95.03)	< .0001
FGF-b (pg/ml)	28.25 (5.49)	68.80 (26.39)	65.67 (17.18)	< .0001
IP-10 (pg/ml)	929.67 (668.84)	369.83 (115.13)	326.55 (96.52)	< .0001
MCP-1(MCAF) (pg/ml)	31.79 (4.30)	25.52 (12.19)	25.34 (15.08)	0.0049
MIP-1α (pg/ml)	13.53 (1.89)	3.92 (3.32)	5.65 (9.42)	< .0001
PDGF-BB (pg/ml)	2822.44 (1205.92)	2260.31 (1431.16)	1526.54 (1793.07)	0.1003
MIP-1β (pg/ml)	89.02 (49.57)	111.75 (118.72)	115.84 (10.82)	0.0080
RANTES (pg/ml)	1802.84 (383.23)	13889.23 (5793.13)	15482.23 (4453.93)	< .0001
TNF-α (pg/ml)	18.19 (2.96)	84.12 (12.31)	86.61 (17.25)	< .0001

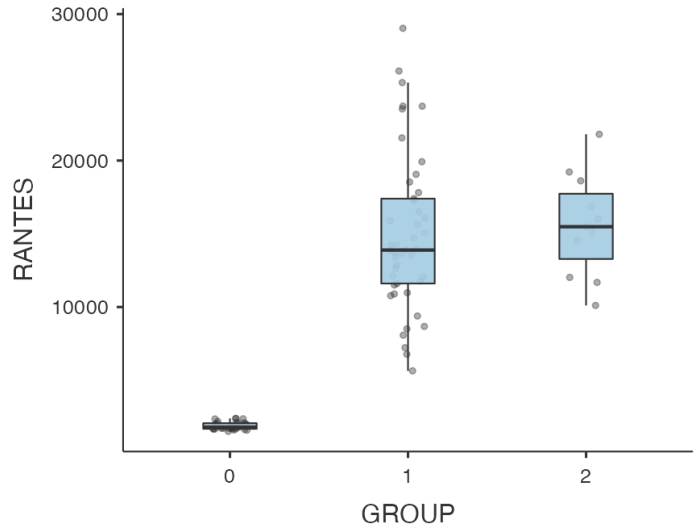
RISULTATI: distribuzione di citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita nei tre gruppi in esame

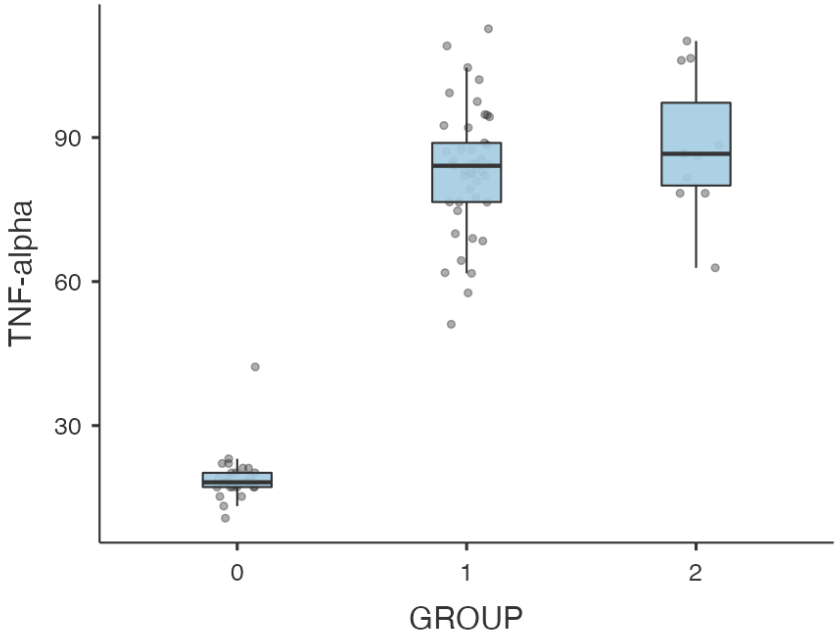




0 Controllo 1 Amnesico 2 Non amnesico

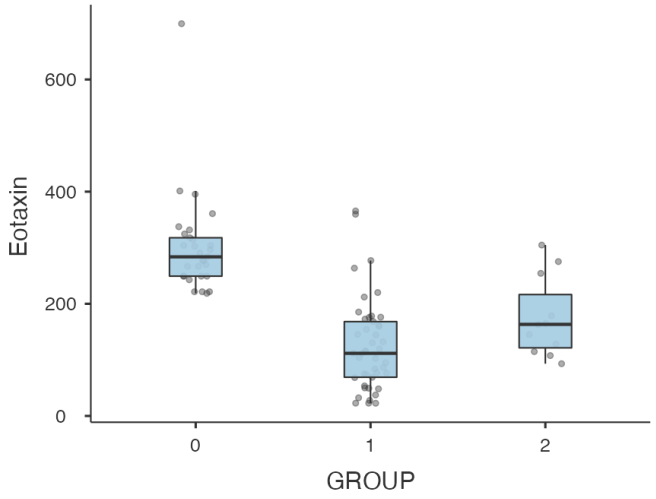
RISULTATI: distribuzione di citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita nei tre gruppi in esame

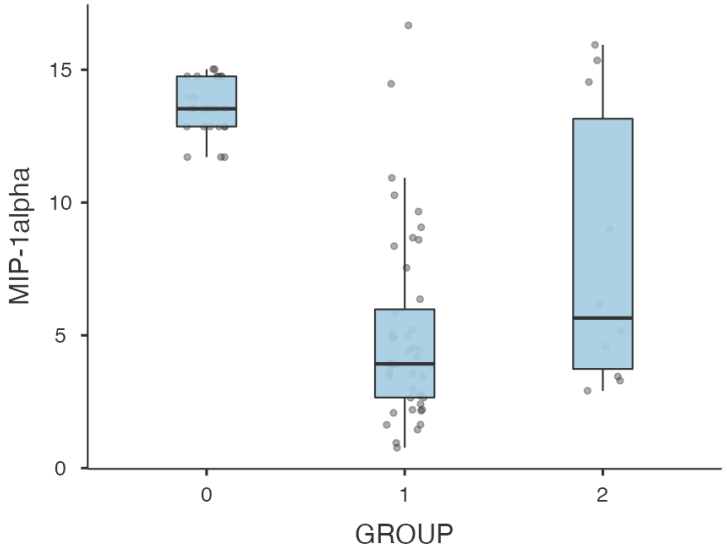


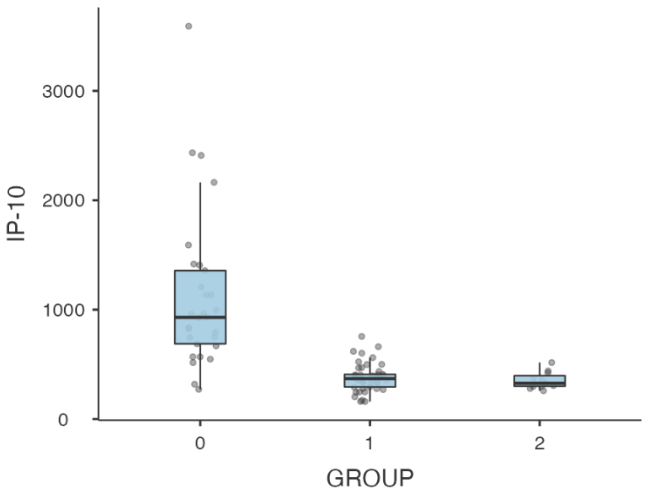


0 Controllo 1 Amnesico 2 Non amnesico

RISULTATI: distribuzione di citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita nei tre gruppi in esame







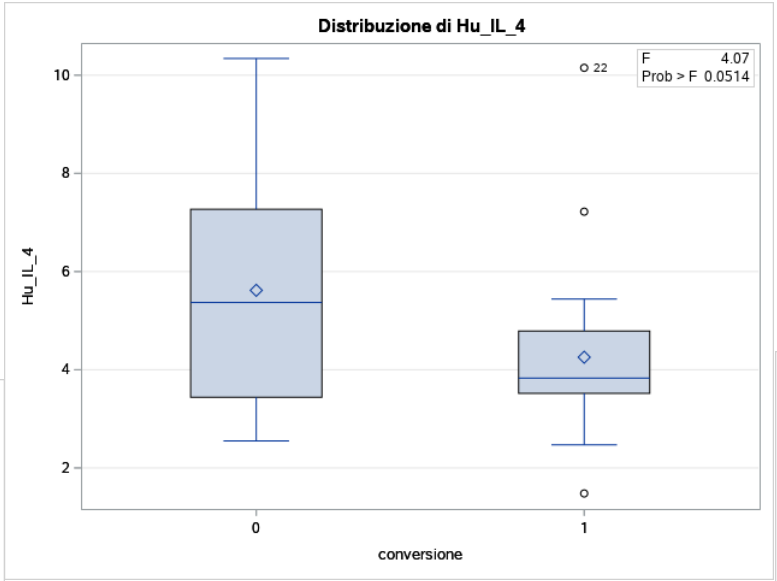
0 Controllo 1 Amnesico 2 Non amnesico

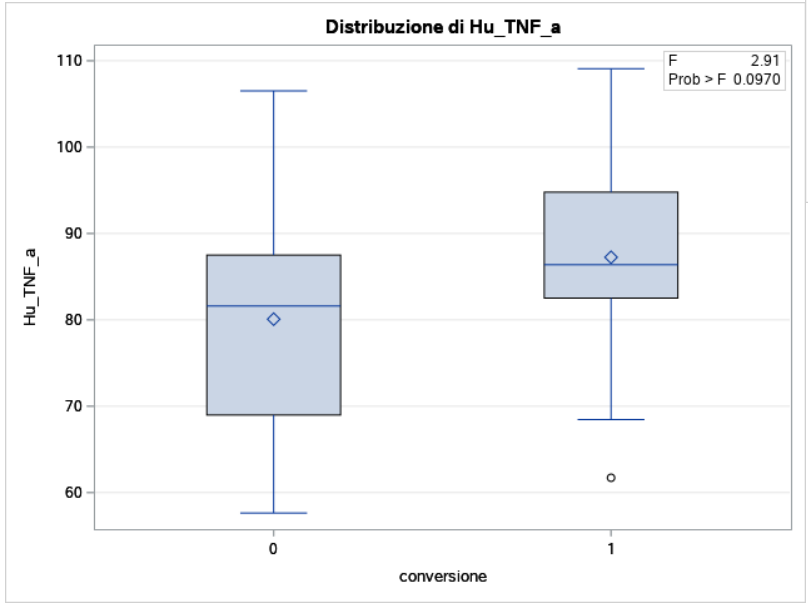
Risultati: distribuzione di citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita **nei converter e stabili**

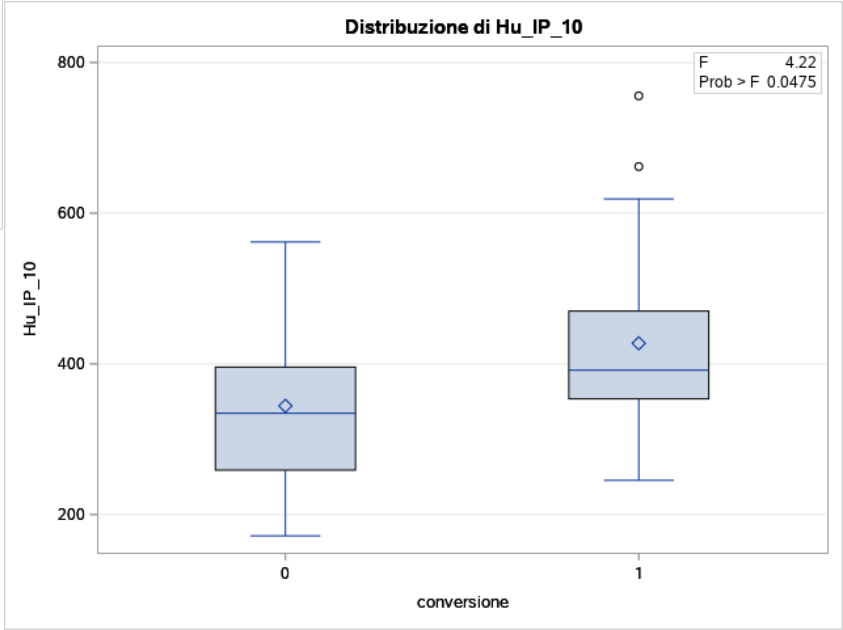
Mediatori Infiammatori	Stabili (N=15) media (ds)	Peggiorati/Convertiti (N=22) Media (ds)
IL-1b (pg/ml)	1.26 (0.64)	1.50 (0.76)
IL-1ra (pg/ml)	312.72 (137.1)	324.1 (130.0)
IL-4 (pg/ml)	5.61(2.32)	4.25 (1.78)
IL-2 (pg/ml)	4.89 (1.69)	5.32 (1.76)
IL-6 (pg/ml)	1.97 (1.38)	5.38 (6.56)
IL-7 (pg/ml)	32.62 (22.87)	22.24 (17.69)
IL-8 (pg/ml)	10.27 (30.87)	13.77 (31.72)
IL-9 (pg/ml)	220.1 (183.6)	220.9 (180.0)
IL-12-p70 (pg/ml)	1.97 (1.63)	2.47 (5.23)
IL-17 (pg/ml)	27.29 (23.11)	20.79 (15.49)

Mediatori Infiammatori	Stabili (N=15) media (ds)	Peggiorati/Convertiti (N=22) Media (ds)
Eotaxin (pg/ml)	134.2 (87.82)	126.9 (61.32)
FGF-b (pg/ml)	65.25 (26.38)	69.55 (34.77)
IP-10 (pg/ml)	344.2 (106.1)	427.3 (129.2)
MCP-1(MCAF) (pg/ml)	32.50 (21.2)	25.72 (12.7)
MIP-1α (pg/ml)	5.88 (5.33)	5.82 (3.72)
PDGF-BB (pg/ml)	2113.5 (1364.1)	2.503.7 (1355.2)
MIP-1β (pg/ml)	135.9 (55.26)	133.1 (55.24)
RANTES (pg/ml)	13735.2 (3008.9)	15459.2 (5781.1)
TNF-α (pg/ml)	80.12 (13.14)	87.21 (12.13)

Distribuzione di citochine infiammatorie, chemochine e fattori di crescita nei converter e stabili







Conclusioni

- Analisi preliminari dei dati ad oggi disponibili indicano che misure plasmatiche di marcatori d'infiammazione e performance fisica-funzionale potrebbero rappresentare elementi discriminanti i diversi sottotipi di MCI e predire precocemente la conversione da MCI a demenza consentendo una identificazione precoce della malattia.

- Un'analisi statistica multivariata che includa caratteristiche demografiche, funzionali, metaboliche, infiammatorie potrebbe permettere l'identificazione sia di "patterns" di biomarcatori specifici di declino cognitivo, sia i target per una terapia personalizzata che potrebbe arrestare o rallentare il deterioramento cognitivo nei soggetti con MCI.

Limiti dell'analisi

- I dati presentati si riferiscono all'analisi trasversale e preliminare longitudinale di studio e pertanto non è possibile al momento individuare in maniera definitiva specifici predittori di conversione da MCI a demenza;

- L'esiguo campione analizzato non ha consentito di verificare possibili associazioni in modelli multivariati;

- I risultati del presente progetto si riferiscono alla popolazione in studio e potrebbero essere non generalizzabili ad altre popolazioni.