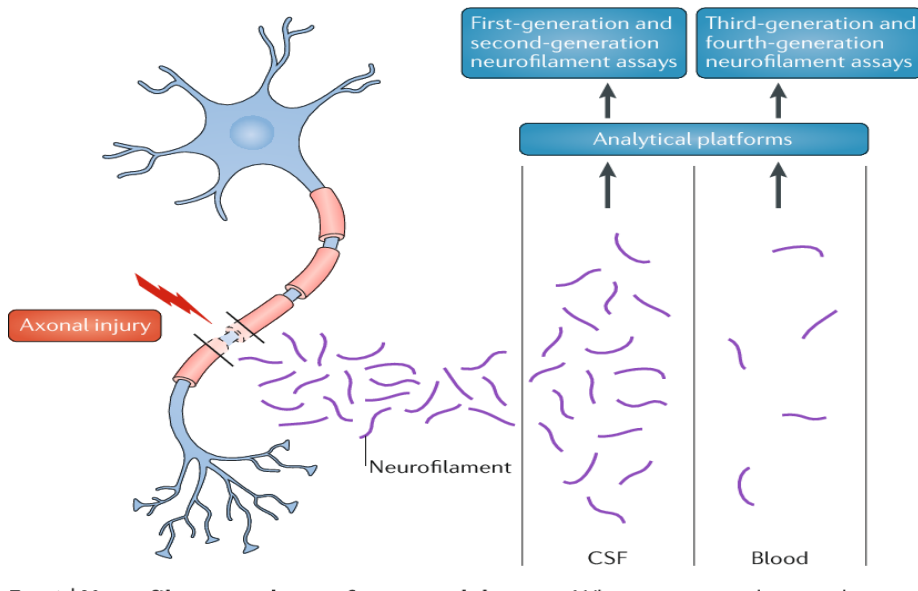


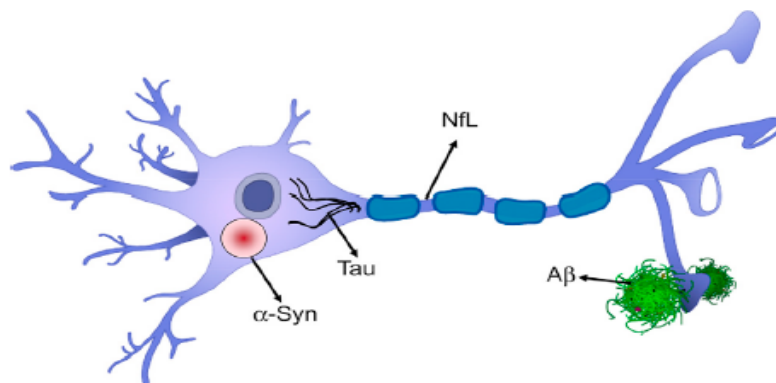
## NEUROFILAMENTI LEGGERI NEL SANGUE (NFL):

### UN UTILE MARKER DI DEMENZA?

I neurofilamenti che derivano dal sistema nervoso centrale e anche dal sistema nervoso periferico sono eteropolimeri che dal liquor cefalorachidiano passano nella circolazione ematica (vedi figure) dove possono essere valutati quantitativamente con idonee procedure. Nella figura che segue si pone l'attenzione sul neurofilamento a catena leggera (NFL) e il suo passaggio nella circolazione ematica.



I neurofilamenti non sono marcatori specifici delle demenze: si trovano infatti nel sangue di pazienti affetti da altre patologie neurodegenerative, come la sclerosi multipla, la SLA e il Parkinson, e anche immediatamente dopo un trauma cranico. Kit per la determinazione di NfL sono ampiamente disponibili: si tratta di valutare la loro effettiva utilità.



**Figure 1. Neurofilament Light Is a Dynamic Cross-Disease Fluid Biomarker for Neurodegeneration**

Schematic drawing of a neuron with the pathologies Bacioglu, Maia, and colleagues examined in relation to cerebrospinal fluid (CSF) and plasma/serum concentrations of neurofilament light (NfL) in animal models of and patients with proteopathic neurodegenerative diseases (Bacioglu et al., 2016). Intraneuronal inclusions of tau and  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn, Lewy bodies) are depicted along with extracellular aggregates of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ). NfL is a protein highly expressed in large-caliber myelinated axons. Upon axonal injury, irrespective of cause, the protein leaks out into the brain interstitial fluid that communicates freely with the CSF and eventually ends up in the blood, from which it is cleared by unknown mechanisms.

Il neurofilamento leggero è un biomarker della degenerazione soprattutto degli assoni di grosso calibro della regione sottocorticale: in soggetti normali e con MCI le relazioni longitudinali fra NfL nel plasma e nel liquor e le valutazioni delle prestazioni cognitive e dei parametri raccolti con neuroimaging sono indipendenti dal contenuto cerebrale di amiloide (vedi [qui](#))

In valutazioni per ora limitate numericamente, i valori elevati di NfL nel plasma sono un marker prognostico di declino cognitivo e di peggioramento della neurodegenerazione valutata con neuroimaging. L'aumento longitudinale del NfL in circolo si associa a declino cognitivo e a peggioramento della attenzione alla valutazione neuropsicologica (Neurology 2019;93:e252).

Molteplici ricerche confermano concentrazioni ematiche elevate di NfL nei pazienti con AD; ma la potenziale utilizzazione di questo parametro in clinica deve tener conto come già si è detto, della sua bassa specificità;

Uno studio recente condotto nell'ambito del Dominantly Inherited Alzheimer Network - vedi [qui](#) - (i figli di genitori con una diagnosi di questa malattia hanno il 50% di probabilità di svilupparla alla stessa età dei genitori: ciò ha consentito ai ricercatori di analizzare cosa accade nel cervello anni prima della comparsa dei sintomi.) e utilizzando ultrasensitive immunoassay technology per il NfL ha dimostrato che le concentrazioni di NfL nel liquor (n=187) e nel siero (n=405) sono correlate fra loro e già elevate nella fase presintomatica della casistica di Alzheimer familiare. L'osservazione longitudinale di questa casistica ha permesso di stabilire che i cambiamenti nel tempo dei livelli di NfL possono discriminare i portatori di mutazioni rispetto ai non portatori di mutazioni molto tempo prima rispetto ai valori assoluti di NfL (16,2 versus 6,8 anni, prima della comparsa dei sintomi). La fase sintomatica in questa casistica si associa ad un picco del NfL associato a un assottigliamento della corteccia valutato con NMR e in modo inferiore con il deposito di  $\beta$ -amiloide e con anomalie del metabolismo del glucosio (rilevati con la PET); I livelli di NfL sono predittivi dell'assottigliamento della corteccia e anche del peggioramento delle prestazioni cognitive (valutate con MMSE e con test di memoria logica): si raccomanda in questi casi la valutazione longitudinale del NfL ([Nature Med 2019; 25: 277](#)).

Altri studi sulla associazione fra andamento longitudinale dei livelli di NfL e altri parametri del declino cognitivo (in particolare malattia di Alzheimer) hanno dimostrato che le concentrazioni ematiche di NfL si correlano con altre misure di neurodegenerazione; pertanto NfL potrebbe essere utilizzato con marker non invasivo per pesare l'entità della neurodegenerazione nel decorso, di solito molto lungo, della malattia di Alzheimer.

L'incremento rapido di NfL si associa all'aumento più rapido degli altri marker di danno neuronale nel CSF (Tau e  $\beta$ A), a più rapida atrofia e ipometabolismo cerebrale e al peggioramento dei test cognitivi vedi [qui](#).

Pertanto esistono dati in favore della utilità del dosaggio dei NfL nel sangue nella complessa e spesso tardiva diagnostica della malattia di Alzheimer.