

Neuroinfiammazione e neurodegenerazione nella sclerosi multipla: i livelli di β -amiloide come marcatore prognostico di progressione di malattia

Anna Pietroboni

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la malattia infiammatoria cronica più comune del sistema nervoso centrale (SNC). Demielinizzazione, degenerazione assonale e gliosi sono i suoi segni distintivi. Sebbene sia stata tradizionalmente considerata una malattia della sostanza bianca (WM, *White Matter*), esistono attualmente prove sostanziali che mostrano come il danno assonale e la morte neuronale siano criticamente coinvolti nella sua patofisiologia fin dalle prime fasi, svolgendo in particolare un ruolo determinante nell'accumulo di disabilità nel tempo, calcolato con la *Expanded Disability Status Scale* (EDSS).

I processi eziopatogenetici che la contraddistinguono sono complessi e non del tutto noti; tuttavia le conoscenze attuali classificano la SM come una malattia autoimmune, avviata da cellule T che prendono di mira autoantigeni nel SNC, in individui geneticamente predisposti.

Le lesioni tipiche della SM sono

aree focali di demielinizzazione della WM, note a tutti come placche (Fig. 1). A seconda della posizione di queste placche, le manifestazioni cliniche conseguenti sono notoriamente molto variabili e solitamente derivano dall'invasione di cellule del sistema immunitario attraverso la barriera emato-encefalica.

Questo processo porta alla fine ad una attivazione continua di cellule del sistema immunitario innato nel parenchima cerebrale, con conseguente demielinizzazione e neurodegenerazione. Tuttavia, non è ancora completamente chiarita la relazione intercorrente tra lesioni infiammatorie, demielinizzazione e



Figura 1. Immagine FLAIR che evidenzia alcune placche demielinizzanti.

neurodegenerazione. Sebbene - come viene elegantemente descritto in una revisione incentrata sui meccanismi di neurodegenerazione e danno assonale nella SM ⁽¹⁾ - la demielinizzazione comporti la perdita del supporto trofico fornito dagli oligodendrociti all'assone e questo contribuisca chiaramente alla sua degenerazione, è noto che il danno assonale e la morte neuronale si verificano anche in assenza di demielinizzazione. Inoltre, il tentativo di modulare e ridurre l'infiammazione periferica attraverso trattamenti farmacologici specifici non sembra in grado di inibire i processi di neurodegenerazione a livello centrale.

Tradizionalmente, tutte queste aree oscure intorno alla sua eziopatogenesi hanno portato ad un'ipotesi più semplicistica della SM, che la descrive come un malattia a due fasi, dapprima caratterizzata dall'infiammazione e successivamente dalla neurodegenerazione. Tuttavia, i progressi in neuropatologia e nelle tecniche di neuroimmagine hanno permesso di confutare almeno in parte tale ipotesi, evidenziando la presenza di processi di neurodegenerazione già all'esordio della malattia.

β-amiloide e SM

In questo scenario, la ricerca attuale si sta sempre più concentrando sui possibili meccanismi che possano spiegare il legame tra infiammazione e neurodegenerazione nella SM. La domanda cruciale, infatti, è perché alcuni pazienti vadano incontro più precocemente ad un maggiore danno assonale e neuronale, con conseguente accumulo di disabilità, sia fisica sia cognitiva, ed altri no. Se si prende, dunque, in considerazione l'ipotesi che la neurodegenerazione dia un contributo

fondamentale alla disabilità nella SM, la proteina β-amiloide (Aβ) appare un candidato interessante. In particolare, la proteina precursore dell'amiloide (APP, *Amyloid Precursor Protein*) è stata rilevata nelle placche di SM, sia acute sia croniche, e la Aβ è attualmente considerata un marcatore del danno assonale ⁽²⁾. Livelli liquorali ridotti di Aβ sono stati recentemente descritti in pazienti affetti da SM ^(3,4), sebbene l'interpretazione di tali risultati rimanga ancora controversa (Fig. 2). Alcuni nostri lavori ^(5,6) hanno mostrato che bassi livelli liquorali di Aβ in pazienti affetti da SM predicono un andamento clinico peggiore (espresso da una più rapida progressione nel punteggio EDSS, Fig. 3), ma bisogna riconoscere che sarebbe necessario un numero maggiore di pazienti ed un *follow-up* più lungo per trarre conclusioni definitive. Come ipotizzato, bassi livelli di Aβ nel liquor potrebbero associarsi all'attivazione di meccanismi patogenetici più aggressivi, già in atto sin dalle prime fasi della malattia.

Inoltre l'infiammazione, come è noto, può *up*-regolare l'espressione dell'APP e, quindi, la secrezione di Aβ. Dunque, l'Aβ potrebbe essere considerata un mediatore pro-infiammatorio a causa della sua capacità di indurre infiammazione. Per quanto riguarda i possibili meccanismi sottostanti, la riduzione di livelli liquorali di Aβ potrebbe dipendere dalla deposizione dell'APP intorno agli assoni danneggiati o, in alternativa, potrebbe essere dovuta a una disregolazione dell'enzima *1-cleaving APP* (BACE1). Alcuni studi hanno ipotizzato che la SM possa essere associata ad una ridotta attività di BACE1 ⁽⁴⁾. Vale la pena ricordare che BACE1 è anche coinvolto nell'attivazione della neuregulina 1 (NRG1), una proteina che svolge un ruolo cruciale nella differenziazione degli oligodendrociti e nella rimielinizzazione.

In questa prospettiva, l'espressione di APP potrebbe essere considerata come un biomcatore di danno assonale acuto, mentre NRG1 potrebbe esprimere fenomeni di ri-

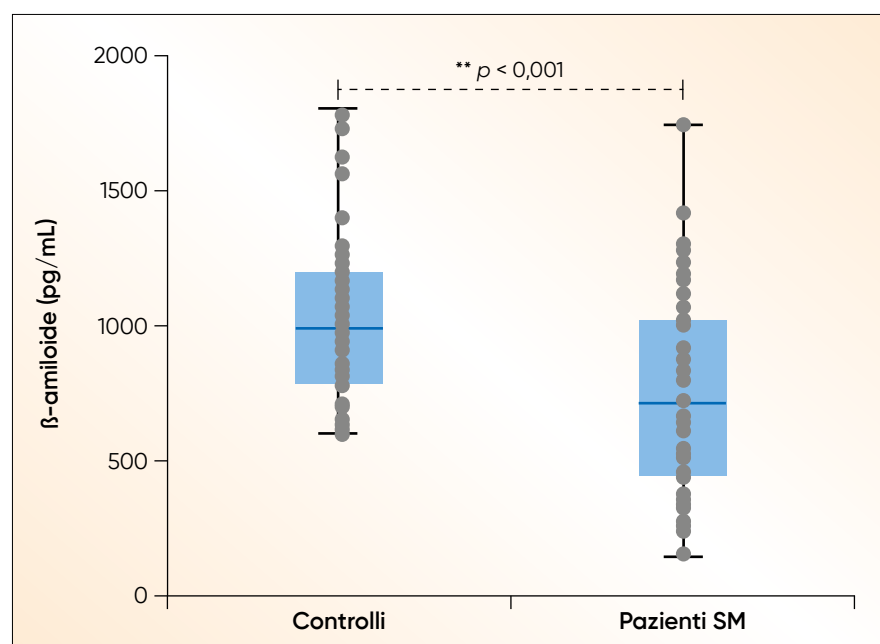


Figura 2. Grafico che evidenzia una differenza significativa dei livelli liquorali di Aβ tra pazienti e controlli.

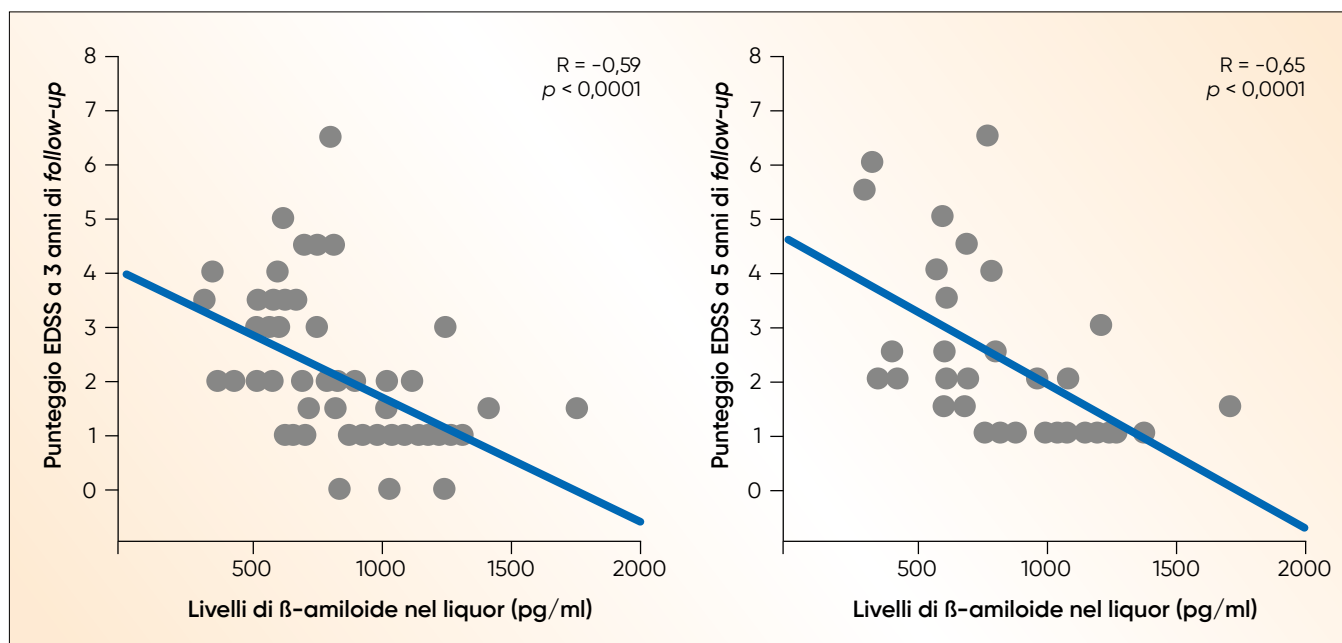


Figura 3. Grafici che evidenziano una correlazione statisticamente significativa tra concentrazione di A β nel liquor e punteggio EDSS dopo 3 e 5 anni di malattia.

mielinizzazione. Pertanto, è stato ipotizzato che un alterato metabolismo di APP, espresso mediante la riduzione dei livelli liquorali di A β , possa suggerire l'attivazione di meccanismi patogenetici più aggressivi, che alla fine si traduce in un danno assonale irreversibile e invalidità permanente. In questo scenario, i livelli di A β potrebbero essere utilizzati per identificare i pazienti a maggior rischio di sviluppare disabilità in breve tempo.

Sulla scia di tali ipotesi, è apparso interessante ampliare il campo d'analisi, utilizzando anche le neuroimmagini, studiando il danno precoce sia della sostanza bianca sia della sostanza grigia.

Tecniche avanzate di neuroimmagine: focus sulla sostanza bianca apparentemente normale

La risonanza magnetica (RM) è uno strumento indispensabile per porre diagnosi di SM, tuttavia non esiste una precisa corrispondenza tra le sue misure convenzionali - quali il

carico lesionale - e la progressione clinica dei pazienti ^(7,8).

La quantificazione dell'atrofia cerebrale, invece, è un parametro affidabile per valutare il danno assonale e la neurodegenerazione. I progressi nelle analisi computerizzate, in par-

ticolare della sostanza grigia (GM, *Grey Matter*), hanno rivelato che alcune regioni sono più suscettibili alla perdita di tessuto nervoso rispetto ad altre, suggerendo che l'atrofia cerebrale si verifichi in gran parte in modo non casuale ^(9,10) (Fig. 4).

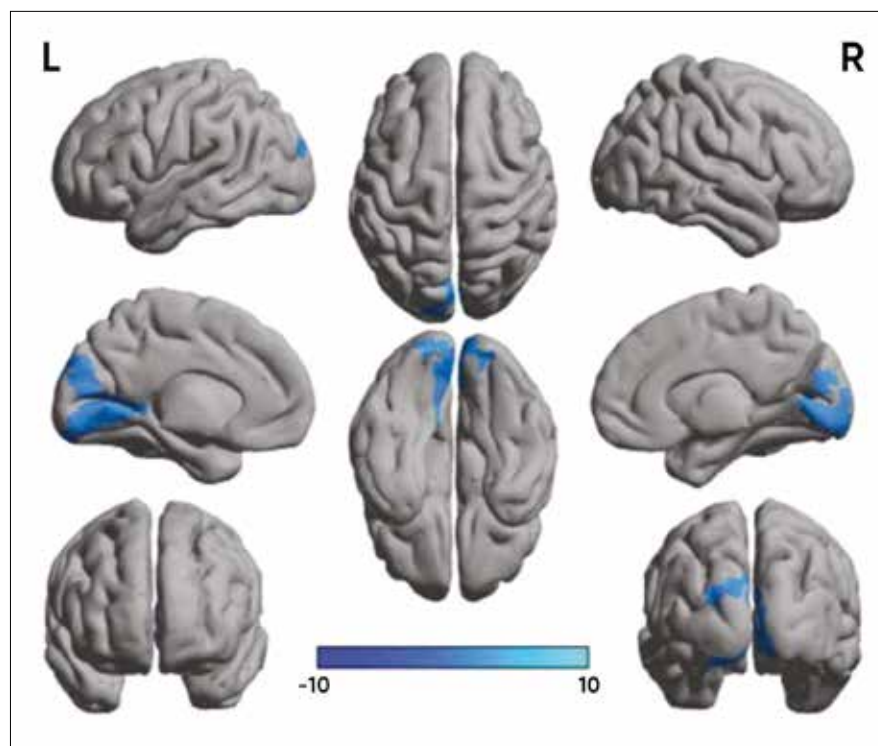


Figura 4. Immagine che evidenzia come alcune aree presentino una maggior riduzione di volume della sostanza grigia già in fase precoce di malattia.

Per quanto riguarda lo studio della WM, gli sforzi si sono recentemente concentrati sulla sostanza bianca apparentemente normale (NAWM, *Normal-Appearing White Matter*). Sebbene la NAWM si definisca come sostanza bianca macroscopicamente - ma anche microscopicamente - normale, la maggior parte dei campioni anatomico-patologici mostra in realtà una diminuzione significativa della densità degli assoni ⁽¹¹⁾. Inoltre, anche gli studi di RM con tecniche *diffusion tensor imaging* (DTI) hanno evidenziato anomalie nella NAWM a livello microscopico (Fig. 5).

Tenendo in considerazione queste evidenze, la tomografia a emissione di positroni (PET) con tracciante amiloide e la mappatura della quantificazione *in vivo* della suscettività magnetica (QSM) dei tessuti cerebrali sono attualmente considerate tecniche innovative e molto promettenti in questa patologia, proprio per lo studio della sostanza bianca. In particolare, un nostro recente lavoro si è concentrato sull'analisi della NAWM, utilizzando proprio la PET con tracciante amiloide ⁽¹²⁾. Tale studio mirava ad investigare il grado di captazione del tracciante amiloide, sia nella WM danneggiata sia nella NAWM, nei pazienti affetti da SM.

La PET con traccianti per amiloide (ad es. Pittsburg Compund-B, florbetapir, florbetaben, flutemetamol) è stata originariamente sviluppata per studiare la deposizione di amiloide nei disturbi neurodegenerativi e nelle demenze, ma è stata di recente riproposta come marcatore di perdita di mielina nella SM ⁽¹³⁾.

I traccianti per amiloide si legano, infatti, alla WM e la loro captazione

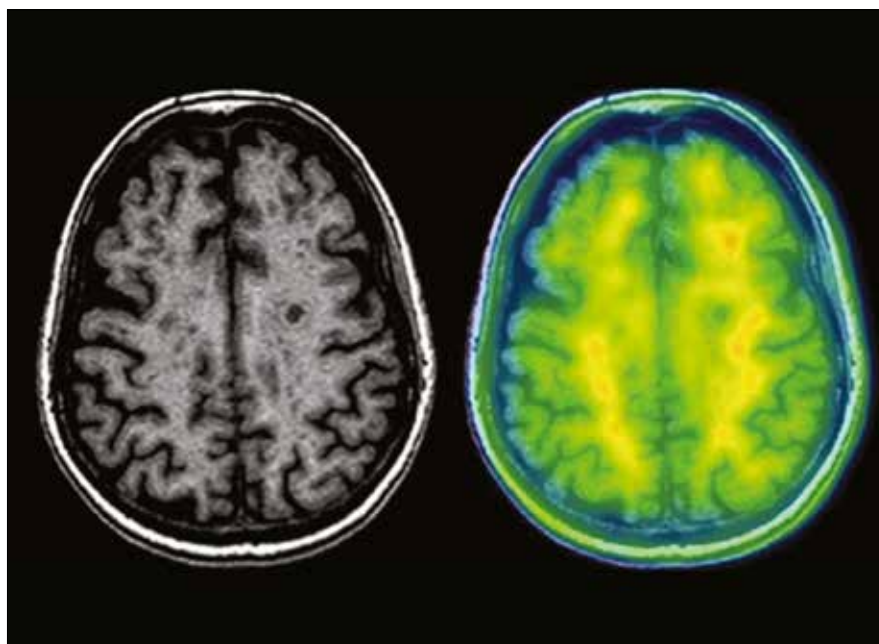


Figura 5. Immagini di RM e di PET che mostrano come vi sia una riduzione della captazione del tracciante amiloide a livello delle lesioni della sostanza bianca.

diminuisce con il grado di demielinizzazione. L'utilità dei traccianti per amiloide nella SM è data dalla loro capacità di legarsi in modo non specifico alla WM. Esistono prove emergenti che supportano una connessione tra grado di demielinizzazione e captazione del tracciante.

Le placche acute, infatti, mostrano una captazione ridotta del tracciante per amiloide rispetto alla NAWM, e questo dato sembra riflettere una perdita di mielina più estesa nelle lesioni rispetto alla NAWM.

Alla luce di queste premesse, abbiamo studiato una nuova popolazione di pazienti affetti da SM per valutare il grado di captazione del tracciante per amiloide nella NAWM, suddividendo i pazienti in base alla loro attività patologica.

Inoltre, abbiamo studiato possibili correlazioni tra il grado di captazione e i livelli liquorali di A β , utilizzando questi ultimi come marcatori del rischio di progressione della malattia. Il nostro lavoro ha dimostrato che la captazione del tracciante per amiloide nei pazienti attivi è inferiore

rispetto a quella dei pazienti non attivi, suggerendo un interessante collegamento tra il danno iniziale della WM e l'attività clinica della malattia. Il risultato, però, che ci è apparso più interessante è che il grado di captazione del tracciante per amiloide nella NAWM sembra correlarsi ai livelli liquorali di A β : minore è la captazione, minore è la concentrazione di A β nel liquor ⁽¹²⁾ (Fig. 6).

Abbiamo, dunque, ipotizzato che i pazienti attivi, cioè quelli con minore captazione nella NAWM e con livelli inferiori di A β nel liquor, possano avere una ridotta capacità di rimielinizzazione e conseguentemente un più alto rischio di progressione della malattia.

I risultati di tale studio, pertanto, sembrano fornire un'ulteriore prova a supporto di tale tecnica nello studio *in vivo* del danno della mielina e del rischio di progressione della SM, in particolare in relazione all'attività di malattia e alla prognosi precoce.

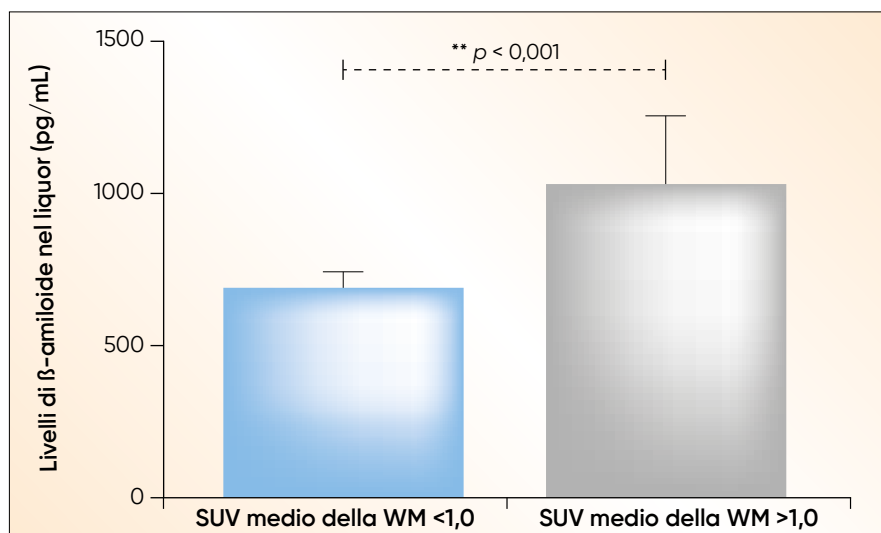


Figura 6. Grafico che mostra una differenza statisticamente significativa del grado di captazione del tracciante per amiloide nella sostanza bianca (espresso come SUV medio della WM) in base ai livelli liquorali di Aβ.

Conclusioni

Recentemente abbiamo descritto l'esistenza di una relazione tra bassi livelli liquorali di Aβ e maggior

rischio di sviluppare una disabilità precoce nella SM. In linea con questi risultati, la correlazione tra grado di captazione del tracciante per

amiloide e concentrazione di Aβ nel liquor sembra suggerire che l'amiloide giochi un ruolo nella progressione del danno della sostanza bianca nella SM.

Come parte di questa speculazione, si può ipotizzare che livelli più bassi di Aβ nel liquor possano associarsi ad un ambiente di maggiore microinfiammazione, ad una diminuita capacità di riparazione mielinica e, di conseguenza, ad una maggiore neurodegenerazione già all'esordio della malattia, queste ultime evidenziate da un danno precoce della sostanza bianca apparentemente normale e da una iniziale perdita di volume della sostanza grigia, determinanti la progressione della malattia già nelle sue fasi più precoci ■

Bibliografia

1. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(4):225-38.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278-85.
3. Augutis K, Axelsson M, Portelius E, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of beta-amyloid metabolism in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):543-52.
4. Mattsson N, Axelsson M, Haghighi S, et al. Reduced cerebrospinal fluid BACE1 activity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(4):448-54.
5. Pietroboni AM, Schiano di Cola F, Scarioni M, et al. CSF β-amyloid as a putative biomarker of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(8):1085-1091.
6. Pietroboni AM, Caprioli M, Carandini T, et al. CSF β-amyloid predicts prognosis in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018 Aug 7:1352458518791709.
7. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-30.
8. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292-303.
9. Steenwijk MD, Geurts JJG, Daams M, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant. *Brain.* 2016;139(Pt 1):115-26.
10. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(6):1665-1677.
11. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009;132(Pt 5):1175-89.
12. Pietroboni AM, Carandini T, Colombi A, et al. Amyloid PET as a marker of normal-appearing white matter early damage in multiple sclerosis: correlation with CSF β-amyloid levels and brain volumes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(2):280-287.
13. Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS, et al. Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-¹¹C]-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole. *Ann Neurol.* 2011;69(4):673-80.