

Neurofilamenti come biomarcatori nella SM: importanti insegnamenti dalla recente dichiarazione di consenso del CMSC

Introduzione

L'imaging a risonanza magnetica (RM) è lo standard di riferimento nella diagnosi della sclerosi multipla (SM), grazie alla sua capacità di rilevare lesioni subcliniche e ottenere informazioni prognostiche in fase iniziale¹

Tuttavia, la RM ha una specificità limitata e vi è la necessità di biomarcatori in grado di predire gli esiti clinici o determinare la risposta al trattamento²

Lo sviluppo e la scoperta dei neurofilamenti come biomarcatori rappresenta uno sviluppo fondamentale nella SM, con il potenziale di sostituire l'utilizzo della RM per monitorare e predire l'attività della malattia²

I neurofilamenti sono proteine citoscheletriche intracellulari. Il danno neuronale determina il rilascio di neurofilamenti nel sangue o nel liquido cerebrospinale (LCS) che permane per diversi mesi. Ciò si verifica in diverse malattie neurologiche, tra cui la SM²

I neurofilamenti sono classificati come a catena leggera (Neurofilament Light, NfL), media (Neurofilament Medium, NfM) e pesante (Neurofilament Heavy, NfH). L'NfL è il filamento intermedio più comune sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico ed è la forma predominante rilasciata nell'LCS e nel sangue². I livelli di NfL stanno emergendo come importante biomarcatore non specifico nella SM, che potrebbe essere utilizzato per la prognosi, l'individuazione o la predizione della progressione di malattia, nonché per la risposta alla terapia modificante il decorso di malattia (Disease-Modifying Therapy, DMT). Questi sono urgentemente necessari per facilitare l'assistenza e la ricerca nella SM²

I test per l'NfL nel siero e nel LCS si stanno rendendo sempre più ampiamente disponibili nella ricerca e nella pratica clinica in tutto il mondo, un fatto che ha incoraggiato il recente sviluppo di un documento di consenso internazionale da parte di un comitato di esperti in collaborazione con il Consorzio dei centri per la sclerosi multipla (Consortium of Multiple Sclerosis Centers, CMSC)²

Sono stati esaminati i dati disponibili sui neurofilamenti come biomarcatori nella SM per determinare le applicazioni pratiche e i quesiti che ancora non hanno risposta²

Applicazioni potenziali per i neurofilamenti nella SM

I test per NfL sono ora prontamente disponibili e il loro uso è stato ampliato in diversi Paesi. Il consenso raccomanda attualmente l'uso dell'NfL in combinazione con RM ed esame neurologico per determinare la gravità della malattia e la sua prognosi²

Le concentrazioni ematiche sono molto basse e richiedono metodi estremamente sensibili per una misurazione accurata, ma consentono di evitare le tecniche invasive necessarie per raccogliere i campioni di LCS²

Sono state riportate forti associazioni tra i biomarcatori nell'LCS e nel siero, a supporto dell'uso del sangue rispetto all'LCS per misurare l'NfL, aumentandone l'applicazione alla pratica clinica di routine. In uno studio real-world con un follow-up mediano di 3,1 anni ($n=642$), l'NfL nell'LCS e nel siero nei soggetti affetti da SM era altamente correlato ($\beta=0,589$, $p<0,001$) e l'NfL nel siero era associato in modo indipendente al punteggio della Scala estesa dello stato di disabilità (Expanded Disability Status Score, EDSS; $\beta=1,105$, $p<0,001$) e alla presenza di recidive ($\beta=1,430$, $p<0,001$)³

Pratica clinica

I biomarcatori dell'NfL hanno il potenziale per un'ampia applicazione nella pratica clinica; ciò include il rilevamento dell'attività e della progressione della malattia, nonché la risposta al trattamento. È stato dimostrato che i livelli sierici di NfL sono aumentati in tutti gli stadi della SM e sono associati all'attività della malattia rilevata alla RM. In uno studio in cui è stata rilevata nuova attività della malattia nell'arco di 2 anni, ELISA [Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (saggio immuno-assorbente legato a un enzima)] è stato utilizzato per misurare diverse proteine nell'LCS, tra cui GFAP [Glial Fibrillary Acidic Protein (proteina acida gliofibrillare)], MMP-9 [Matrix Metalloproteinase 9 (metalloproteinasi di matrice 9)], osteopontina e diversi ligandi delle chemochine in soggetti con sindrome clinicamente isolata o SM recidivante-remittente (SMRR)⁴

È stato dimostrato che l'NfL è il miglior marcatore nell'LCS: complessivamente, il 93% e il 67% dei soggetti con e senza attività di malattia sono stati classificati correttamente utilizzando l'NfL, rispettivamente⁴

In uno studio separato con 8-20 anni di follow-up, il fatto di presentare livelli più elevati di NfL nell'LCS ha aumentato significativamente il rischio di sviluppo di SM grave (odds-ratio: 5,2, intervallo di confidenza al 95% 1,8-15)⁵

Inoltre, è stata riscontrata un'associazione significativa tra elevati livelli plasmatici di NfL e un peggioramento del punteggio EDSS di 1,4-1,7 punti e sono stati associati al rischio di raggiungere un punteggio EDSS sostenuto pari a 3,0 ($p<0,001$)⁶

I soggetti con lesioni cerebrali e/o spinali captanti gadolinio alla RM presentano anche livelli sierici più elevati di NfL rispetto a coloro che non le hanno ($p<0,01$)⁶

Inoltre, in risposta alla DMT si osservano variazioni nei livelli sierici di NfL. In 92 soggetti con SM recidivante-remittente che hanno assunto natalizumab per 12 mesi, il trattamento ha portato a una riduzione tre volte superiore dei livelli di NfL ($p<0,001$)⁷

L'NfL può anche essere utilizzato per predire l'efficacia dopo lo switch a un agente di seconda linea⁸

In soggetti con SMRR che hanno effettuato lo switch da una DMT di prima linea a fingolimod sono stati misurati i biomarcatori nell'LCS 4-12 mesi dopo lo switch e si sono evidenziate riduzioni significative dell'NfL ($p < 0,001$)⁸

Sperimentazioni cliniche e sviluppo di farmaci

NfL come biomarcatori rappresentano uno strumento prezioso nelle sperimentazioni cliniche. Se da un lato la RM è una misura retrospettiva dell'atrofia o del danno strutturale, non è abbastanza efficace da rilevare tutte le alterazioni demielinizzanti attive nel SNC, mentre l'NfL offre una lettura in tempo reale dell'attività della malattia^{1,2}

Inoltre, i livelli sierici di NfL rimangono stabili nel sangue per molti anni e i campioni di siero e LCS possono essere conservati a -70 °C per analisi successive con una durata simile²

I livelli sierici di NfL sono attualmente in fase di valutazione come biomarcatori nello studio Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions (MS PATHS). Si tratta di uno studio in corso in soggetti affetti da SM ($n=7.288$) volto a determinare l'associazione tra livelli sierici di NfL e i dati demografici dei pazienti, le loro condizioni di comorbidità e caratteristiche della SM, tra cui le caratteristiche cliniche, la disabilità e la diagnostica per immagini⁹

Sarà inoltre valutata la relazione tra livelli sierici di NfL e gli esiti a breve e a più lungo termine. Il database dei pazienti è unico nel suo genere, in quanto include le cartelle cliniche elettroniche, consentendo l'acquisizione sia degli switch che delle mancate somministrazioni dei farmaci, che di solito non è possibile nelle sperimentazioni cliniche⁹

I dati preliminari hanno dimostrato che i soggetti affetti da SM che presentavano elevati livelli sierici di NfL mostravano esiti clinici peggiori, un più elevato volume delle lesioni e misure inferiori del volume cerebrale²

La disponibilità e l'uso dei NfL come biomarcatori accelereranno lo sviluppo di farmaci per la SM, superando i limiti degli attuali biomarcatori di diagnostica per immagini, che non sono in grado di caratterizzare e quantificare le caratteristiche estremamente variabili della patologia della SM¹⁰

È auspicabile che presto l'NfL sarà incluso nel quadro dei dati presentati alle autorità regolatorie per la concessione di licenze farmaceutiche come prova di concetto dell'efficacia.

Indicazioni future e incognite

È prevista una maggiore implementazione dei NfL come biomarcatori nelle sperimentazioni cliniche e nella pratica clinica. Ulteriori dati contribuiranno alla standardizzazione delle misure e dei valori dei livelli sierici dell'NfL in varie popolazioni di pazienti affetti da SM.²

Anche la ricerca su altre subunità del neurofilamento, NfM e NfH, ne determinerà il valore nella SM. Ad oggi, il significato di entrambe queste subunità non è chiaro nei soggetti affetti da SM; i livelli di NfM sono aumentati nel siero dei pazienti con trauma cranico e sono stati rilevati alti livelli di NfH nel sangue e nell'LCS di soggetti affetti da sclerosi laterale amiotrofica. Sono stati inoltre rilevati livelli più elevati di NfH in un modello murino di SM e nell'LCS di soggetti con sindrome clinicamente isolata e neurite ottica²

Restano molti quesiti senza risposta riguardo all'uso dei neurofilamenti come biomarcatori nella SM. Non è attualmente chiaro se gli effetti tossici del trattamento della SM possano portare a livelli elevati di NfL nel siero e/o nel LCS, per via della mancanza di dati. È stato dimostrato che un alto dosaggio di vitamina D e il trapianto di cellule staminali mesenchimali non hanno alcun effetto sui livelli sierici di NfL²

Tuttavia, le procedure con cellule staminali ematopoietiche autologhe che utilizzano busulfano, un farmaco chemioterapico come agente di condizionamento, aumentano significativamente l'NfL entro 3 mesi. Ciò potrebbe essere mediato dall'uso di busulfano e le alterazioni nell'NfL sono state transitorie, riducendosi a livelli inferiori rispetto a quelli pre-trattamento entro 12 mesi¹¹

Anche le variazioni individuali nei livelli sierici di NfL ne limitano l'applicazione nella pratica clinica quotidiana. È stata riscontrata una sovrapposizione significativa tra NfL nei soggetti affetti da SM e nei controlli sani²

Rispetto all'LCS, i livelli sierici e plasmatici di NfL hanno un intervallo dinamico inferiore e una sovrapposizione maggiore con i controlli. È stato dimostrato che anche diversi fattori, come età (più anziana), peso (più elevato), altre condizioni neurologiche aumentano i livelli sierici di NfL. Inoltre, non è chiaro quanto la variazione nell'NfL corrisponda a una variabilità fisiologica o rappresenti una variazione significativa correlata alla malattia²

La variabilità dei livelli di NfL in diverse malattie rende difficile interpretare la loro significatività a livello individuale. I punti di cut-off devono essere identificati e i fattori confondenti devono essere corretti per aumentare il valore dei livelli sierici di NfL come biomarcatore nella SM²

Conclusioni

L'NfL è una misurazione obiettiva del danno neuronale che fornisce dati aggiornati in tempo reale sull'attività di malattia della SM. Utilizzato in combinazione con la RM, fornisce informazioni aggiuntive, specifiche per tessuto, che sono di fondamentale importanza nella pratica clinica e nelle sperimentazioni cliniche. Sono previsti ulteriori dati che aiuteranno a ottimizzare l'uso di questo biomarcatore in diverse popolazioni di pazienti affetti da SM. Le attuali raccomandazioni della dichiarazione di consenso del CMSC sull'uso dell'NfL come biomarcatore nella diagnosi, nella prognosi e nel monitoraggio della SM sono riassunte di seguito. La Figura 1 mostra l'algoritmo proposto dal comitato di consenso del CMSC.

- La valutazione dell'NfL può essere utilizzata in combinazione con altre misure di gravità e prognosi della SM, tra cui RM, altri biomarcatori di diagnostica per immagini e risultati dell'esame neurologico

- Se un soggetto mostra un peggioramento clinico e/o alterazioni alla RM mentre assume la terapia, gli aumenti dei livelli sierici di NfL possono indicare la necessità di eseguire ulteriori studi o di prendere in considerazione una modifica della terapia
- Se un paziente che sembra essere clinicamente stabile presenta aumenti dei livelli sierici di NfL, appare giustificato ottenerne conferma con un esame dell’NfL nell’LCS, un monitoraggio più attento e/o un’intensificazione della terapia.

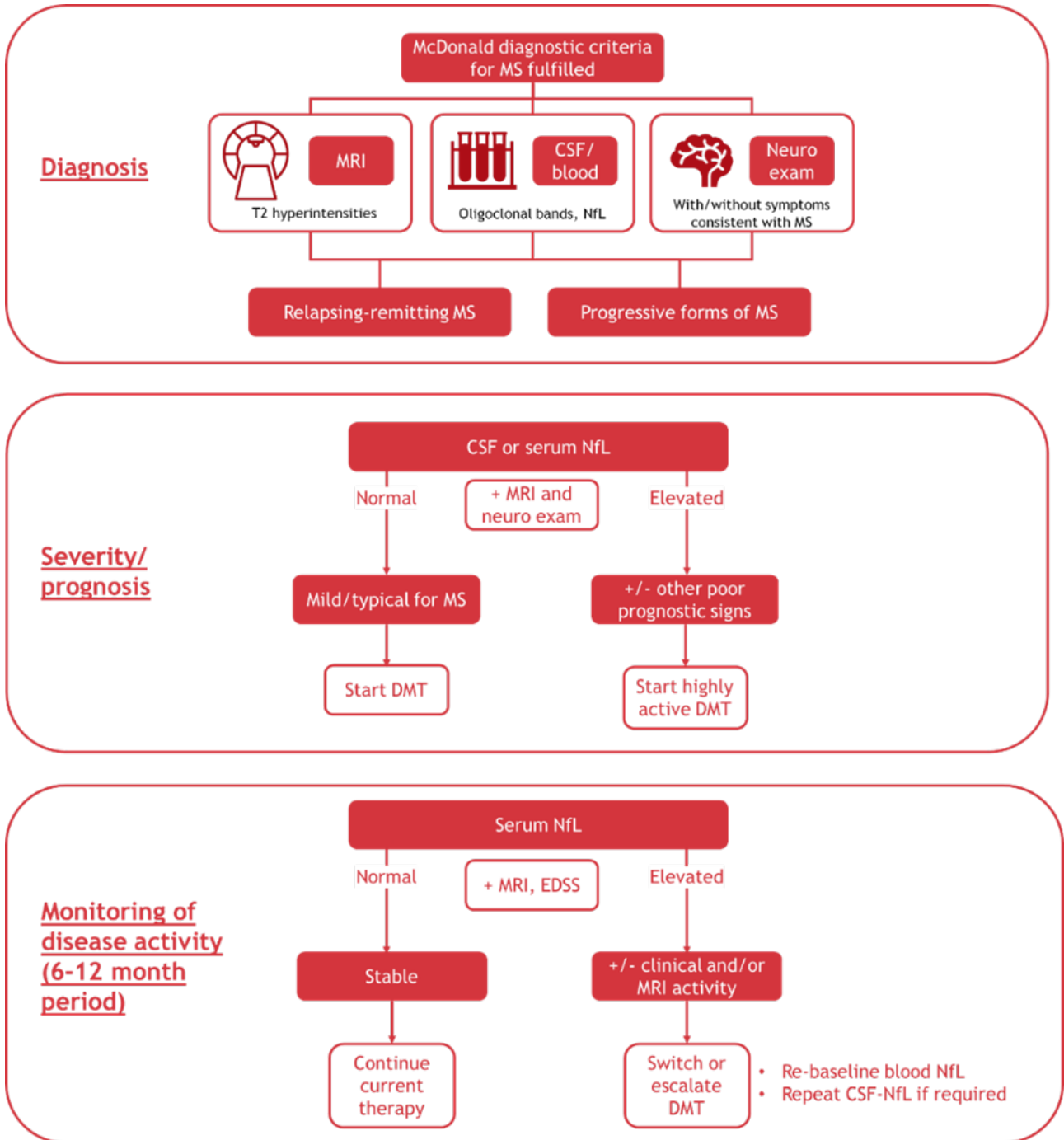


Figura 1. Uso proposto dell’NfL nel processo decisionale terapeutico nella SM.

Concetti principali da ricordare

- I neurofilamenti sono proteine citoscheletriche intracellulari. Il danno neuronale determina il rilascio di neurofilamento nel sangue o nell'LCS che permane per diversi mesi.
- I livelli di NfL stanno emergendo come importante biomarcatore non specifico nella SM, che potrebbe essere utilizzato per la prognosi, l'individuazione o la previsione della progressione di malattia, nonché per la risposta alla DMT.
- I livelli sierici di NfL sono correlati ai sintomi di attivazione della malattia e alla risposta alla terapia. Ulteriori dati sugli effetti delle caratteristiche dei singoli pazienti sui livelli di NfL aiuteranno nell'implementazione diffusa di questo biomarcatore nel processo decisionale terapeutico e nelle sperimentazioni cliniche.