

14. Febbraio

## L'analisi proteomica rivela firme distinte del liquido cerebrospinale nei sottotipi genetici di demenza frontotemporale

*La demenza non può riconoscere sé stessa,  
nello stesso modo con cui la cecità non può vedersi.*

Lucio Apuleio,  
Apologia, 158



La **demenza frontotemporale (FTD)** è un termine generico che si riferisce a un gruppo di disturbi neurodegenerativi progressivi, che in genere si presentano con cambiamenti comportamentali {variante comportamentale, problemi di linguaggio (afasia progressiva primaria) o compromissione motoria [FTD con sclerosi laterale amiotrofica (SLA) o FTD con parkinsonismo]}

*Greaves CV et al. An update on genetic frontotemporal dementia. J Neurol. 2019 Aug;266(8):2075-2086.*

Sebbene meno comune del morbo di Alzheimer (AD), della demenza con corpi di Lewy e della demenza vascolare, la FTD è una delle principali cause di demenza ad esordio precoce

*Hendriks S et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021 Sep 1;78(9):1080-1090.*

La base molecolare sottostante della FTD è complessa, ma la maggior parte dei casi può essere attribuita a una patologia di degenerazione lobare frontotemporale (FTLD), con inclusioni cellulari di tau, proteina legante il DNA TAR 43 (TDP-43) o proteine FET [FUS (fusa nel sarcoma), EWS (sarcoma di Ewing) e TAF15 (fattore 15 associato al legame TATA)]

*Mackenzie IR et al. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. J Neurochem. 2016 Aug;138 Suppl 1:54-70.*

A differenza dell'AD, circa un terzo dei casi di FTD ha una causa genetica, con le mutazioni più comuni che si verificano in tre geni:

**GRN** (progranulina)

**C9orf72** (frame di lettura aperto del cromosoma 9 72),

entrambi tipicamente accompagnati da una proteinopatia TDP-43 sottostante,

**MAPT** (proteina tau associata ai microtubuli), che si manifesta come taupatia

*van Dyck CH. Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Biol Psychiatry. 2018 Feb 15;83(4):311-319.*

Nella FTD, la complessa relazione tra le presentazioni cliniche e la patologia molecolare sottostante rappresenta una sfida per la diagnosi e il trattamento. L'AD può essere visto come un esempio di successo di come l'introduzione della diagnosi assistita da biomarcatori del liquido cerebrospinale (CSF) abbia portato a recenti progressi terapeutici con il potenziale di rivoluzionarne il trattamento.

*van Dyck CH. Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. Biol Psychiatry. 2018 Feb 15;83(4):311-319.*

Nel caso della FTD, tuttavia, la storica mancanza di biomarcatori, così come la complessa relazione tra sintomatologia clinica e fisiopatologia sottostante, hanno finora ostacolato tali progressi.

#### L' UK Dementia Research Institute at University College London



#### ed i ricercatori GENFI



hanno utilizzato la spettrometria di massa non mirata di campioni di liquido cerebrospinale da portatori presintomatici e sintomatici dei **“tre geni di rischio”** per caratterizzare alterazioni proteomiche distinte e condivise. Il report

*Sogorb-Esteve A et al.*

**Proteomic analysis reveals distinct cerebrospinal fluid signatures across genetic frontotemporal dementia subtypes.**

*Sci Transl Med. 2025 Feb 5;17(784):eadm9654.*

E' stato utilizzato un approccio spettrometrico di massa non mirato, la proteomica tandem mass tag, per l'identificazione delle firme proteomiche nella demenza frontotemporale genetica (FTD).

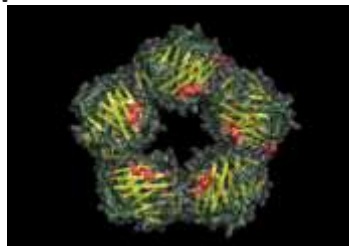
Sono stati analizzati in totale 238 campioni di liquido cerebrospinale (CSF) della Genetic FTD Initiative, inclusi campioni di

**107** portatori di mutazione presintomatici (44 *C9orf72* , 38 *GRN* e 25 *MAPT* ) e 55 sintomatici (27 *C9orf72* , 17 *GRN* e 11 *MAPT* )

**76** controlli negativi alla mutazione ("non portatori").

Sono state identificate alterazioni proteomiche condivise e distinte in ciascuna forma genetica di FTD. Tra le proteine significativamente alterate nei portatori di mutazione sintomatica rispetto ai non portatori; un set di proteine tra cui la

### pentraxina neuronale 2



e la proteina legante gli acidi grassi 3 è cambiato in tutte e tre le forme genetiche di FTD e nei pazienti con malattia di Alzheimer da set di dati precedentemente pubblicati.

Sono stati descritti cambiamenti differenziali nelle proteine lisosomiali tra i portatori di mutazione sintomatica con marcate diminuzioni di abbondanza nei portatori *di MAPT* ma non in altri portatori. Inoltre, abbiamo identificato cambiamenti proteomici associati alla mutazione già evidenti nei portatori di mutazione presintomatici.

L'analisi della rete di coespressione genica ponderata combinata con l'annotazione dell'ontologia genica ha rivelato cluster di proteine arricchite in neurodegenerazione e risposte gliali, nonché proteine correlate a sinapsi o lisosomi, indicando che questi sono i processi biologici centrali interessati nella FTD genetica. Questi cluster erano correlati con misure di gravità della malattia ed erano associati a declino cognitivo.

#### In sintesi

Lo studio ha rivelato distinti cambiamenti proteomici nel liquido cerebrospinale di pazienti con FTD genetica, fornendo informazioni sui processi patologici coinvolti nella malattia. Inoltre, sono state identificate proteine che meritano ulteriori approfondimenti come candidati biomarcatori diagnostici e prognostici.



La Genetic Frontotemporal Dementia Initiative (GENFI) è un gruppo di centri di ricerca in Europa e Canada con esperienza nella demenza frontotemporale familiare (FTD) ed è coordinata dal professor Jonathan Rohrer dell'University College di Londra. Lo

scopo dello studio è comprendere meglio la FTD genetica, in particolare negli individui che presentano mutazioni nei geni della progranulina ( GRN ), della proteina tau associata ai microtubuli ( MAPT ) e del cromosoma 9 open reading frame 72 ( C9orf72 ). GENFI studia sia le persone che hanno sviluppato sintomi sia le persone che hanno un rischio di sviluppare sintomi in futuro perché sono portatrici di una mutazione genetica anomala. Studiando gli individui che sono geneticamente predisposti a sviluppare la malattia più avanti nella vita, otteniamo informazioni sui primi cambiamenti nello sviluppo della malattia. Gli obiettivi principali di GENFI sono quindi sviluppare marcatori che aiutino a identificare la malattia nella sua fase iniziale, nonché marcatori che consentano di tracciare la progressione della malattia. Il consorzio GENFI è attualmente composto da siti nel Regno Unito, nei Paesi Bassi, in Belgio, Francia, Spagna, Portogallo, Italia, Germania, Svizzera, Svezia, Danimarca, Finlandia, Croazia, Serbia, Turchia e Canada. Stiamo anche collaborando strettamente con altri studi simili in tutto il mondo tramite la FTD Prevention Initiative . Attraverso questa iniziativa globale stiamo aiutando a progettare sperimentazioni cliniche per la FTD genetica.

## ULTIMI... ULTIMISSIME...

13 febbraio ore 10.00 di New York

### Robert F. Kennedy Jr. confermato dal Senato come segretario alla Salute degli Stati Uniti



Robert F. Kennedy Jr., l'attivista diventato politico con una lunga storia di convinzioni antiscientifiche, diventerà il prossimo segretario del Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani. RFK Jr. assume il ruolo di uno dei segretari alla Salute più visibili e controllati degli ultimi anni, ed è il primo ministro alla Salute a ricoprire tale incarico dopo essersi fatto un nome incoraggiando il sentimento anti-vaccino e promuovendo numerose altre idee dubbie e pseudoscientifiche.