

p-tau 181, A β (1-40) e A β (1-42) plasmatiche e traiettorie cognitive in anziani senza demenza

Davin Annalisa

**XVII Convegno
I Centri per i disturbi cognitivi e le demenze
nella gestione integrata della demenza**

**18-19 novembre 2024
Istituto Superiore di Sanità, Roma**

Biomarcatori plasmatici: stato dell'arte

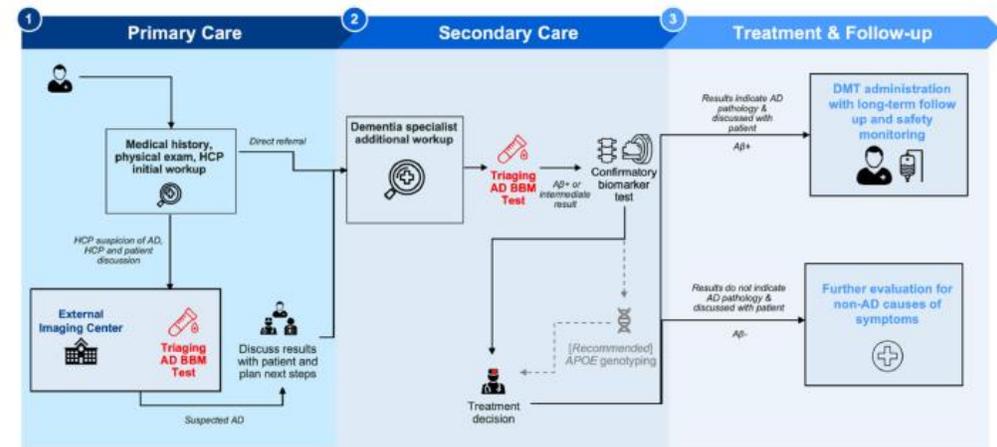


European intersocietal recommendations for the biomarker-based diagnosis of neurocognitive disorders

Giovanni B Frisoni, Cristina Festari, Federico Massa, Matteo Cotta Ramusino, Stefania Orini, Dag Aarsland, Federica Agosta, Claudio Babiloni, Barbara Borroni, Stefano F Cappa, Kristian S Frederiksen, Lutz Froelich, Valentina Garibotto, Alexander Halliassos, Frank Jessen, Anita Kamondi, Roy PC Kessels, Silvia D Marbelli, John T O'Brien, Markus Otto, Armand Perret-Liaudet, Francesca B Pizzini, Mathieu Vandenbulcke, Ritva Vanninen, Frans Verhey, Meike W Vernooij, Tarek Yousry, Mercè Boada Rovira, Bruno Dubois, Jean Georges, Oskar Hansson, Craig W Ritchie, Philip Scheltens, Wiesje M van der Flier, Flavio Nobili

Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease

Michelle M. Mielke¹ | Matthew Anderson² | J. Wesson Ashford^{3,4} |
Andreas Jeromin⁵ | Pei-Jung Lin⁶ | Allyson Rosen^{7,8} | Jamie Tyrone⁹ |
Lawren Vandevrede¹⁰ | Deanna R. Willis¹¹ | Oskar Hansson^{12,13} |
Ara S. Khachaturian¹⁴ | Suzanne E. Schindler¹⁵ | Joan Weiss¹⁶ | Richard Batrla¹⁷ |
Sasha Bozeat¹⁸ | John R. Dwyer¹⁹ | Drew Holzapfel^{20,21} | Daryl Rhys Jones¹⁷ |
James F. Murray²¹ | Katherine A. Partrick²⁰ | Emily Scholler^{20,21} |
George Vradenburg^{20,21} | Dylan Young²² | Joel B. Braunstein²³ |
Samantha C. Burnham²⁴ | Fabricio Ferreira de Oliveira²⁵ | Yan Helen Hu¹⁷ |
Soeren Mattke²⁶ | Zul Merali²⁷ | Mark Monane²³ | Marwan Noel Sabbagh²⁸ |
Eli Shobin²⁹ | Michael Weiner³⁰ | Chinedu T. Udeh-Momoh^{1,27}



Cognitive resilience/reserve: Myth or reality? A review of definitions and measurement methods

[Chiara Pappalettera](#)^{1,2}, [Claudia Carrarini](#)^{1,3}, [Francesca Miraglia](#)^{1,2}, [Fabrizio Vecchio](#)^{1,2,✉}, [Paolo M Rossini](#)¹

Definitions related to the concept of reserve.

Concept	Definition
Brain reserve (BR)	BR is determined by factors such as brain size, measured as head circumference or intracranial brain volume, cortical thickness, the number of neurons and synapses, and the strength and architecture of neural connections.
Cognitive reserve (CR)	CR refers to the ability of an individual to cope with brain damage by using preexisting cognitive processes or by using compensatory processes.
Brain maintenance (BM)	BM refers to the state of minimal changes in neural resources and neuropathology over time, contributing to preserved cognitive function in older age.
Neural reserve (NR)	NR refers to the idea that there is interindividual variability in the primary brain networks that underlie task-related performances.
Neural compensation (NC)	NC refers to the process by which individuals with brain damage use alternate/vicarious brain structures or networks to compensate.

Cruciale quindi la comprensione del ruolo che questi biomarcatori hanno anche nell'invecchiamento non patologico utilizzando studi di popolazione longitudinali

Popolazione e biomarcatori

Campione di convenienza di 85 soggetti senza demenza che hanno partecipato al quarto follow-up (2022) dello studio longitudinale di popolazione InveCe.Ab¹

p-tau 181, A β (1-40) e A β (1-42) sono stati misurati nell'arco di 8 anni a tre punti di follow up (2014, 2018, 2022) mediante LUMIPULSE[®] G600II (Fujirebio)

	T0 (baseline)	T1 (after 4-6 years)	T2 (after 8-10 years)
Age (years), Mean (SD)	75,988 (1,468)	-	-
Gender male (%)	51,764	-	-
Education (years), Mean (SD)	8,024 (3,101)	-	-
APOE ϵ 4 carrier (%)	21,2	-	-
pTAU181 (pg/mL), Mean (SD)	1,637 (0,538)	1,667 (0,684)	1,959 (0,999)
A β 40 (pg/mL), Mean (SD)	275,951 (61,41)	293,37 (39,638)	307,467 (57,391)
A β 42 (pg/mL), Mean (SD)	27,773 (6,992)	26,029 (5,141)	26,131 (5,37)
A β 42/A β 40, Mean (SD)	0,102 (0,016)	0,089 (0,014)	0,085 (0,011)

¹Invecchiamento cerebrale in Abbiategrasso, NCT01345110, ClinicalTrial.gov

Aspetti cognitivi

La cognitiv  globale   stata misurata utilizzando il test Mini-Mental State Examination (MMSE)

Lo z-score   stato calcolato con media e deviazione standard stratificate per scolarit  di un campione di riferimento interno dato dai partecipanti all'InveCe.Ab cognitivamente sani al baseline e dopo 2 anni (N=766)

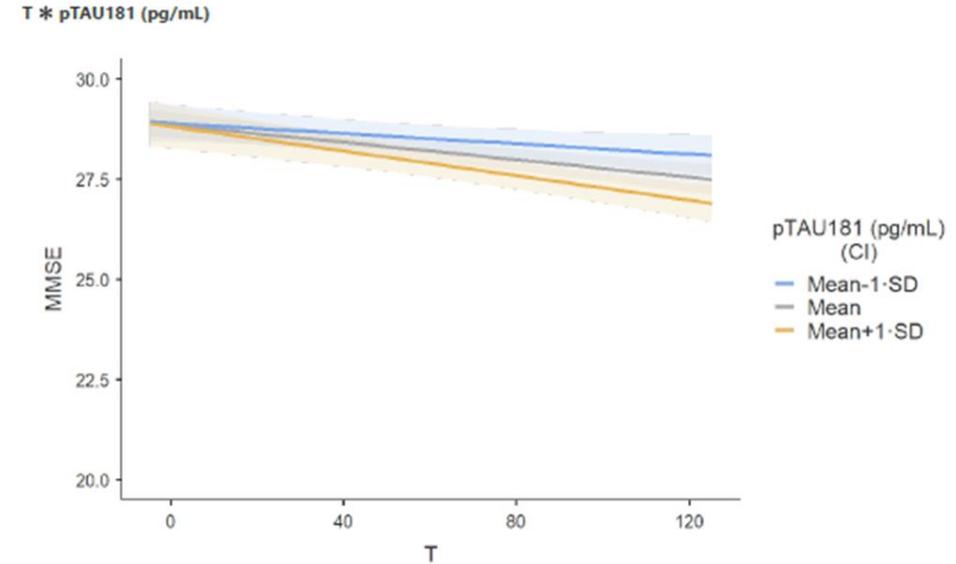
Sono stati inoltre valutati anche specifici domini cognitivi (memoria, attenzione, funzioni esecutive, funzioni visuospatiali e linguaggio) con dei punteggi composti calcolati come la media degli z-scores dei singoli test inclusi in ciascun dominio

Sono state quindi eseguite analisi longitudinali lineari con un modello lineare misto per valutare l'effetto dei biomarcatori plasmatici sul cambiamento cognitivo nel tempo

	T0 (baseline)	T1 (after 4-6 years)	T2 (after 8-10 years)
MMSE, Mean (SD)	28,753 (1,344)	28,506 (1,444)	27,553 (2,090)
Memory, Mean (SD)	-0,212 (0,795)	0,164 (0,854)	-0,192 (1,020)
Attention, Mean (SD)	-0,126 (0,554)	0,170(0,748)	-0,188 (0,923)
Executive functions, Mean (SD)	0,037 (0,603)	0,239 (0,710)	0,674 (1,342)
Visual-spatial functions, Mean (SD)	-0,189 (1,024)	-0,440 (1,214)	-0,846 (1,706)
Language, Mean (SD)	0,332(1,072)	-0,009 (0,979)	-0,444 (1,059)

Cognitività globale e p-Tau 181

MMSE	B, (95% CI)	p-value
pTAU181 (pg/mL)	-0,344	0,022
Time (months)	-0,011	<0,001
Age (years)	-0,177	0,055
Gender (male)	0,317	0,247
Education (years)	0,150	0,001
pTAU181 (pg/mL) * time	-0,006	0,046



Si è osservata una relazione lineare negativa tra la concentrazione di p-Tau181 e la cognitività globale (LMM: $\beta = -0.35$; p value = 0.022)

Il passare del tempo rafforza questa associazione

Cognitività globale, A β (1-40) e A β (1-42)

MMSE	B, (95% CI)	p-value
A β 40 (pg/mL)	-0,006	0,002
Time (months)	-0,010	<0,001
Age (years)	-0,161	0,084
Gender (male)	0,364	0,189
Education (years)	0,138	0,003
A β 40 (pg/mL) * time	-0,000	0,419

MMSE	B, (95% CI)	p-value
A β 42 (pg/mL)	-0,042	0,020
Time (months)	-0,013	<0,001
Age (years)	-0,155	0,098
Gender (male)	0,405	0,146
Education (years)	0,158	<0,001
A β 42 (pg/mL)* time	0,000	0,939

Sebbene per entrambi i marcatori si è osservata una relazione lineare negativa con la cognitività globale, esse risultano prive di significatività clinica

Associazione tra domini cognitivi specifici e biomarcatori plasmatici

	MEMORY		ATTENTION		EXECUTIVE FUNCTIONS		VISUAL-SPATIAL FUNCTIONS		LANGUAGE	
	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value
pTAU181 (pg/mL)	-0,036 (-0,201-0,128)	0,665	0,079 (-0,069-0,227)	0,292	0,114 (-0,086-0,314)	0,263	-0,132 (-0,386-0,122)	0,308	-0,092 (-0,291-0,106)	0,360
Time (months)	0,001 (-0,001-0,003)	0,416	-0,000 (-0,003-0,002)	0,646	0,006 (0,004-0,009)	<0,001	-0,006 (-0,009--0,003)	<0,001	0,007 (-0,009--0,005)	<0,001
pTAU181 (pg/mL) * time	-0,003 (-0,006--0,00)	0,037	0,000 (-0,003-0,003)	0,915	0,001 (-0,003-0,005)	0,670	0,006 (-0,012--0,001)	0,013	-0,005 (-0,008--0,002)	0,002

	MEMORY		ATTENTION		EXECUTIVE FUNCTIONS		VISUAL-SPATIAL FUNCTIONS		LANGUAGE	
	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value
Aβ40 (pg/mL)	-0,001 (-0,003-0,002)	0,665	-0,001 (-0,003-0,001)	0,462	0,001 (-0,002-0,003)	0,532	0,003 (-0,001-0,006)	0,124	-0,002 (-0,005--0,000)	0,360
Time (months)	0,001 (-0,001-0,003)	0,461	0,000 (-0,002-0,002)	0,998	0,006 (0,003-0,009)	<0,001	-0,007 (-0,011--0,004)	<0,001	-0,007 (-0,009--0,005)	<0,001
Aβ40 (pg/mL) * time	0,000 (-0,000-0,000)	0,692	0,000 (-0,003-0,003)	0,701	0,000 (-0,000-0,000)	0,194	0,000 (-0,000-0,000)	0,830	-0,000 (-0,000-0,000)	0,290

	MEMORY		ATTENTION		EXECUTIVE FUNCTIONS		VISUAL-SPATIAL FUNCTIONS		LANGUAGE	
	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value	B, (95% CI)	p-value
Aβ42 (pg/mL)	-0,008 (-0,028-0,011)	0,400	0,004 (-0,014-0,023)	0,635	0,022 (-0,001-0,045)	0,058	0,020 (-0,011-0,051)	0,213	-0,011 (-0,031-0,010)	0,303
Time (months)	0,000 (-0,001-0,002)	0,647	-0,000 (0,001--0,002)	0,878	0,007 (0,004-0,009)	<0,001	-0,006 (-0,010--0,003)	<0,001	-0,007 (-0,009--0,006)	<0,001
Aβ42 (pg/mL) * time	0,000 (-0,000-0,000)	0,445	0,000 (-0,000-0,000)	0,530	0,000 (-0,000-0,001)	0,601	0,000 (-0,001-0,001)	0,752	-0,000 (-0,000-0,000)	0,765

Nessuno dei marcatori plasmatici analizzati sembra essere associato al cambiamento nelle funzioni cognitive misurate con i punteggi compositi

Conclusioni

Il cambiamento nella concentrazione di p-Tau 181 è risultato inversamente associato ai cambiamenti nella cognitiv  globale. Gli altri marcatori indagati non hanno dimostrato un'associazione con la cognitiv  globale clinicamente rilevante

La performance in singoli domini cognitivi non   associata ad una differente concentrazione di marcatori plasmatici di AD

Alla luce di questi risultati, quindi, possiamo ipotizzare che p-Tau 181 sia un marcatore di cognitiv  globale anche in assenza di demenza

p-Tau 181 potrebbe essere utilizzato come misura della riserva cerebrale durante il processo di invecchiamento

Grazie per l'attenzione

Davin Annalisa



**XVII Convegno
I Centri per i disturbi cognitivi e le demenze
nella gestione integrata della demenza**

**18-19 novembre 2024
Istituto Superiore di Sanità, Roma**