



**UNIVERSITÀ
DI SIENA
1240**

**DIPARTIMENTO DI
SCIENZE MEDICHE,
CHIRURGICHE E NEUROSCIENZE
— DSMCN**

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome e Cognome: Elisabetta Bonifazi

Ciclo: 41°

Laurea: Scienze Biologiche – Scienze dell’Alimentazione

ORCID: 0009-0007-0308-0228

Research Project:

Neuroaxonal and Glial Injury in Obesity: Biomarker Profiling
and Neuroprotective Effects of GLP-1 Therapy



State of the Art

Obesity is a major global health concern, associated not only with metabolic and cardiovascular complications but also with a growing body of evidence suggesting a potential impact on brain health. Emerging research indicates that obesity may contribute to neurobiological alterations, including neuroinflammation, neurodegeneration, and cognitive decline. Among the proposed mechanisms, changes in circulating neurobiomarkers—such as serum neurofilament light chain (sNfL) and glial fibrillary acidic protein (sGFAP)—have gained increasing attention.

sNfL and sGFAP are sensitive indicators of neuroaxonal damage and glial activation, respectively. Elevated levels of these biomarkers have been observed in several neurodegenerative conditions and may reflect subclinical neuronal stress even in the absence of overt neurological disease. Recent findings suggest that individuals with obesity may exhibit higher concentrations of sNfL and sGFAP, possibly due to chronic low-grade inflammation, metabolic dysregulation, and structural brain changes associated with excess adiposity.

Moreover, pharmacological interventions that promote weight loss—particularly GLP-1 receptor agonists—have shown promise in reversing some of these neurobiological changes. Preclinical studies support the neuroprotective, anti-inflammatory, and neurotrophic effects of GLP-1 receptor stimulation, suggesting potential benefits in mitigating obesity-related neurodegenerative risk.

This project aims to investigate the relationship between obesity, neurobiomarkers (sNfL and sGFAP), and neurocognitive outcomes, and to assess the potential neuroprotective role of GLP-1 receptor agonist therapy in this context.

Specific Aims

Specific Aim 1: To Assess NfL and GFAP as Biomarkers of Neurodegeneration in Obesity

This aim seeks to evaluate serum NfL and GFAP as non-invasive biomarkers for detecting neuroaxonal and glial damage in individuals with obesity. We will correlate serum concentrations of these biomarkers with cognitive performance. This may establish their role as early indicators of obesity-associated neurocognitive risk and support their clinical utility for risk stratification and monitoring.

Specific Aim 2: To Investigate the Relationship Between Obesity Severity and Neurocognitive Health

This aim will explore whether the severity of obesity is associated with increased levels of sNfL and sGFAP and more pronounced cognitive impairment. By integrating clinical and biochemical data, we aim to define how increasing adiposity impacts central nervous system integrity and function, providing a better understanding of obesity as a progressive risk factor for neurodegeneration.

Specific Aim 3: To Evaluate the Neuroprotective Effects of GLP-1 Receptor Agonist Therapy

This aim focuses on assessing whether this treatment in obese patients results in reductions of sNfL and sGFAP levels. Given the established anti-inflammatory and neuroprotective properties of these agents in preclinical studies, we hypothesize that GLP-1 receptor agonist therapy may mitigate neuroaxonal and glial damage, potentially reversing or preventing obesity-related cognitive decline.

Progetto di Ricerca:

Danno Neuroassonale e Gliale nell'Obesità: Profilazione di Biomarcatori ed Effetti Neuroprotettivi della Terapia con Agonisti del Recettore del GLP-1

Stato dell'Arte

L'obesità rappresenta una delle principali sfide sanitarie a livello globale, non solo per le complicanze metaboliche e cardiovascolari, ma anche per una crescente evidenza scientifica che ne suggerisce l'impatto negativo sulla salute cerebrale. Studi recenti indicano che l'obesità può contribuire ad alterazioni neurobiologiche, inclusi neuroinfiammazione, neurodegenerazione e declino cognitivo. Tra i meccanismi proposti, particolare attenzione è rivolta ai cambiamenti nei neurobiomarcatori circolanti—come la catena leggera dei neurofilamenti sierici (sNfL) e la proteina acida fibrillare gliale (sGFAP).

sNfL e sGFAP sono indicatori sensibili rispettivamente del danno neuroassonale e dell'attivazione gliale. Livelli elevati di questi biomarcatori sono stati osservati in diverse condizioni neurodegenerative e potrebbero riflettere uno stress neuronale subclinico anche in assenza di una

patologia neurologica conclamata. Evidenze recenti suggeriscono che i soggetti obesi possano presentare concentrazioni più elevate di sNfL e sGFAP, probabilmente a causa di uno stato infiammatorio cronico di basso grado, della disregolazione metabolica e di modificazioni strutturali cerebrali associate all'eccesso adiposo.

Inoltre, gli interventi farmacologici volti alla riduzione del peso corporeo—e in particolare gli agonisti del recettore GLP-1—sembrano promettenti nel contrastare alcune di queste alterazioni neurobiologiche. Studi preclinici hanno infatti evidenziato proprietà neuroprotettive, anti-infiammatorie e neurotrofiche della stimolazione del recettore GLP-1, suggerendo potenziali benefici nella riduzione del rischio neurodegenerativo associato all'obesità.

Questo progetto si propone di indagare la relazione tra obesità, neurobiomarcatori (sNfL e sGFAP) e outcome neurocognitivi, valutando al contempo il potenziale ruolo neuroprotettivo della terapia con agonisti del recettore GLP-1 in questo contesto.

Obiettivi Specifici

Obiettivo Specifico 1: Valutare NfL e GFAP come Biomarcatori di Neurodegenerazione nell'Obesità

Questo obiettivo mira a valutare sNfL e sGFAP come biomarcatori sierici non invasivi per la rilevazione di danno neuroassonale e gliale nei soggetti obesi. Correleremo le concentrazioni sieriche di questi biomarcatori con le performance cognitive, al fine di stabilire il loro potenziale ruolo come indicatori precoci del rischio neurocognitivo associato all'obesità e supportarne l'utilizzo clinico per la stratificazione e il monitoraggio del rischio.

Obiettivo Specifico 2: Indagare la Relazione tra Grado di Obesità e Salute Neurocognitiva

Questo obiettivo esplorerà se la gravità dell'obesità sia associata a livelli più elevati di sNfL e sGFAP e a un declino cognitivo più marcato. Integrando dati clinici e biochimici, intendiamo chiarire come l'incremento dell'adiposità influisca sull'integrità e la funzionalità del sistema nervoso centrale, contribuendo alla comprensione dell'obesità come fattore di rischio progressivo per la neurodegenerazione.

Obiettivo Specifico 3: Valutare gli Effetti Neuroprotettivi della Terapia con Agonisti del Recettore GLP-1

Questo obiettivo si concentra sulla valutazione degli effetti di questa terapia nei pazienti obesi, in termini di riduzione dei livelli sierici di sNfL e sGFAP. Considerate le note proprietà antinfiammatorie e neuroprotettive di questi farmaci in modelli preclinici, ipotizziamo che la terapia con agonisti GLP-1 possa mitigare il danno neuroassonale e gliale, contribuendo a prevenire o invertire il declino cognitivo associato all'obesità.