

Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione

Nome: Carlo

Cognome: Manco

Ciclo: 39° Ciclo

Laurea: Medicina e Chirurgia

ORCID: 0000-0003-4572-2616



Progetto di Ricerca/Research Project

La neurodegenerazione è definita come l'involuzione di specifiche popolazioni neuronali [1] con danno progressivo al sistema nervoso centrale e graduale perdita di funzione. La malattia di Alzheimer (AD) è il tipo più comune di demenza neurodegenerativa caratterizzata da deposizione extracellulare di β -amiloide ($A\beta$), grovigli patologici di proteine TAU intracellulari e perdita neuronale [2]. È stato dimostrato che numerosi processi patologici, come la neuroinfiammazione, i cambiamenti strutturali e funzionali gliali, la presenza di altre proteine mal ripiegate, il danno alla sostanza bianca e la disfunzione sinaptica, svolgono un ruolo chiave nello sviluppo e nell'espressione clinica dell'AD [3]. La disregolazione del sistema immunitario è una caratteristica dell'AD e l'evidenza scientifica indica alterazioni patologiche nelle risposte immunitarie centrali e periferiche che cambiano nel tempo [4]. Il mio progetto mira ad analizzare attraverso una valutazione multidimensionale (con biomarcatori clinici, fluidi e di neuroimaging), i contributi della presenza di proteine mal ripiegate, biomarcatori di neurodegenerazione e neuroinfiammazione nella cascata che porta a cambiamenti microstrutturali della sostanza grigia e bianca e, eventualmente, ad atrofia focale; quindi, affrontare il problema dell'eterogeneità fenotipica nei pazienti con malattie neurodegenerative attraverso un approccio integrato. Ci aspettiamo di: caratterizzare nuove vie patogenetiche dell'AD, in particolare, le relazioni tra la risposta immunitaria e lo sviluppo della neurodegenerazione valutate mediante imaging e biomarcatori fluidi, e la loro evoluzione nel tempo; correlare le modificazioni immunitarie, l'imaging e i fluidi biomarcatori con compromissione clinica; valutare l'impatto prognostico di questi biomarcatori; identificare nuovi potenziali bersagli terapeutici.

Neurodegeneration is defined as the degeneration of specific neuronal populations [1] with progressive damage to the central nervous system and gradual loss of function. Alzheimer's disease (AD) is the most common type of neurodegenerative dementia characterized by extracellular amyloid- β ($A\beta$) deposition, pathological intracellular TAU protein tangles, and neuronal loss [2]. Numerous pathological processes, such as neuroinflammation, glial structural and functional changes, the presence of other misfolded proteins, white matter damage, and synaptic dysfunction have been shown to play a key role in the development and clinical expression of AD [3]. Dysregulation of the immune system is a feature of AD, and evidence indicates pathological alterations in central and peripheral immune responses that change over time [4]. My project aims to analyze through a multidimensional assessment (clinical, fluid and neuroimaging biomarkers), the contributions of the presence of misfolded proteins, biomarkers of neurodegeneration, and neuroinflammation in the cascade leading to gray and

white matter microstructural changes and, eventually, to regional atrophy; therefore, to address the problem of phenotypic heterogeneity in patients with neurodegenerative diseases through an integrated approach. We expect to: characterize new pathogenetic pathways of AD, in particular, the relationships between the immune response and the development of neurodegeneration assessed by imaging and fluid biomarker evaluation, and their evolution over time 2- correlate immune modifications, imaging, and fluid biomarkers with clinical impairment, 3- evaluate the prognostic impact of these biomarkers, 4- identify new potential therapeutic targets.

References

- [1] E. Storkebaum, K. Rosenblum, and N. Sonenberg, “Messenger RNA Translation Defects in Neurodegenerative Diseases,” *New England Journal of Medicine*, vol. 388, no. 11, pp. 1015–1030, Mar. 2023, doi: 10.1056/nejmra2215795.
- [2] C. R. Jack et al., “NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease,” *Alzheimers Dement*, vol. 14, no. 4, pp. 535–562, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.JALZ.2018.02.018.
- [3] G. Devi and P. Scheltens, “Heterogeneity of Alzheimer’s disease: consequence for drug trials?,” *Alzheimers Res Ther*, vol. 10, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/S13195-018-0455-Y.
- [4] B. M. Bettcher, M. G. Tansey, G. Dorothée, and M. T. Heneka, “Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease — a research prospectus,” *Nature Reviews Neurology*, vol. 17, no. 11. *Nature Research*, pp. 689–701, Nov. 01, 2021. doi: 10.1038/s41582-021-00549-x.