

# **BIOMARCATORI IN NEUROLOGIA: STATO DELL'ARTE, INNOVAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE**

Lorenzo Gaetani<sup>1,2</sup>, Andrea Pilotto<sup>3,4</sup>, a nome del Gruppo di Studio SIN Biomarcatori in Neurologia

<sup>1</sup>Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia

<sup>2</sup>Laboratorio di Neurochimica Clinica, Sezione di Neurologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Unità di Neurologia, Università di Brescia, Brescia

<sup>4</sup>Dipartimento di Continuità di Cura e Fragilità, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili, Brescia

## **Introduzione**

Negli ultimi anni, la classificazione delle malattie neurologiche, tanto del sistema nervoso centrale quanto di quello periferico, sta attraversando una trasformazione profonda, guidata dall'impiego crescente e sempre più avanzato dei biomarcatori fluidi. Se nella concezione classica la diagnosi neurologica si fondava primariamente sulla presentazione clinica e sulla classificazione sindromica, oggi l'applicazione di biomarcatori ha consentito di trascendere i confini fenotipici, rivelando meccanismi patogenetici sottostanti comuni a quadri clinici diversi o, viceversa, eziologie distinte alla base di sindromi apparentemente simili.

Nell'ambito delle malattie neurodegenerative, ad esempio, l'utilizzo di marcatori liquorali e plasmatici di amiloidosi (A $\beta$ 42, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40), taupatia (p-tau) e neurodegenerazione (t-tau, NfL) ha modificato profondamente l'approccio alla diagnosi e alla classificazione delle demenze. In Italia, si stima che circa 1,2 milioni di persone siano affette da demenza, di cui oltre il 50% da malattia di Alzheimer (fonti: Istituto Superiore di Sanità; Alzheimer Europe). Inoltre, studi di co-patologia suggeriscono che almeno il 30-40% dei soggetti con diagnosi clinica di malattia di Parkinson o demenza a corpi di Lewy presentano una malattia di Alzheimer concomitante, rilevabile solo grazie ai biomarcatori (Irwin et al. 2012; Coughlin et al. 2020). Questo dato sottolinea l'importanza di un inquadramento biologico delle

malattie neurodegenerative, essenziale anche in vista della prossima introduzione di terapie modificanti la progressione della malattia di Alzheimer.

La portata trasformativa dei biomarcatori non si limita alla neurodegenerazione. Essi hanno permesso di identificare, in vivo, entità nosologiche nuove, spesso definite direttamente dalla presenza di un marcatore specifico. Ne sono esempio emblematico le malattie dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), oggi classificate sulla base della positività per anticorpi anti-acquaporina-4, o le forme associate ad anticorpi anti-MOG (MOGAD), che hanno acquisito autonomia nosologica rispetto alla sclerosi multipla. Sebbene si tratti di malattie rare, si stima che la NMOSD abbia una prevalenza di circa 0,5-10 casi per 100.000 abitanti, con una maggiore incidenza nelle donne e nei soggetti di origine asiatica o africana (Wingerchuck et al. 2015; Flanagan et al. 2016). La MOGAD presenta una prevalenza stimata di circa 1,3-2,5 per 100.000, con quadri clinici talvolta sovrapponibili ma distinta evoluzione e risposta al trattamento (Hor et al. 2023).

Un paradigma altrettanto rilevante è rappresentato dalle encefaliti autoimmuni, un gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale spesso sottodiagnosticate. Studi recenti indicano che la loro incidenza è paragonabile o superiore a quella delle encefaliti virali (con stime attorno a 0,8–1,2 casi per 100.000 abitanti/anno), rendendole una causa frequente e potenzialmente reversibile di encefalopatia acuta (Dubey et al. 2018). La presenza di autoanticorpi specifici (anti-NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA-B, AMPA, per citarne solo alcuni) consente oggi una diagnosi più tempestiva e accurata, con importanti ripercussioni sulla prognosi funzionale grazie alla disponibilità di trattamenti immunoterapici efficaci.

Anche nel contesto delle malattie del sistema nervoso periferico, l'identificazione di autoanticorpi diretti contro strutture nodali e paranodali (CNTN1, Caspr1, NF155) ha permesso di distinguere le cosiddette "nodopatie autoimmuni" da forme classiche di polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). Queste forme rappresentano una sottopopolazione specifica, probabilmente attorno al 5-10% delle CIDP, con caratteristiche cliniche, prognostiche e terapeutiche differenti (Eftimov et al. 2020).

Questi sviluppi hanno ricadute fondamentali: oltre a migliorare la diagnosi, permettono la definizione prognostica e guidano scelte terapeutiche di precisione. L'efficacia dei trattamenti — immunologici, sintomatici o modificanti la malattia — dipende oggi dalla corretta identificazione del target molecolare. Tuttavia, affinché i biomarcatori diventino parte integrante della pratica clinica, è necessario garantirne l'accessibilità su tutto il

territorio nazionale, integrandoli nei percorsi clinico-assistenziali del SSN. In futuro, inoltre, i biomarcatori consentiranno di valutare in modo più oggettivo la salute del cervello, estendendo quindi lo studio e l'interesse neurologico anche alla prevenzione primaria e secondaria, all'interno del programma Italiano ed Europeo di Brain Health Strategy (Boon et al. 2024).

La sfida della neurologia moderna è quindi duplice: comprendere la biologia delle malattie e tradurre tale conoscenza in strumenti clinici accessibili e sostenibili, per garantire diagnosi tempestive, cure e strategie personalizzate e riduzione delle disuguaglianze.

## **Revisione della letteratura**

### **1. Biomarcatori nella malattia di Alzheimer e in altre malattie neurodegenerative.**

I biomarcatori liquorali rappresentano strumenti diagnostici consolidati nella malattia di Alzheimer (AD), riflettendo tre processi chiave: amiloidosi ( $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ), taupatia (p-tau181) e neurodegenerazione (t-tau, NfL). I dati disponibili indicano che la combinazione di  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ridotto e aumento di p-tau rappresenta un profilo altamente specifico per la malattia di Alzheimer, anche nelle fasi più precoci della malattia (Janelidze et al. 2018; Hansson et al. 2018). In particolare, mentre la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer è limitata da una bassa sensibilità e da un'ancora più bassa specificità, come dimostrato dalle verifiche neuropatologiche della diagnosi clinica (Beach et al. 2012), la diagnosi basata sull'utilizzo di marcatori liquorali presenta una maggiore concordanza con il dato neuropatologico, arrivando ad una sensibilità e specificità superiori al 90% (Mattsson-Carlgren et al. 2022). L'integrazione sistematica di questi marcatori è stata formalizzata nel modello AT(N), proposto dal National Institute on Aging–Alzheimer's Association (NIA-AA) nel 2018, che consente una classificazione biologica della malattia di Alzheimer basata sulla presenza/assenza di: A:  $\beta$ -amiloide ( $A\beta_{42}$  o  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  liquorali alterati o positività alla amiloide-PET encefalo); T: tau fosforilata (pTau181 liquorale alterata o positività alla tau-PET encefalo); N: neurodegenerazione (t-tau liquorale alterata, o ipometabolismo alla FDG PET encefalo o atrofia regionale alla RM encefalo) (Jack et al. 2018). A questo impianto, si è affiancato un crescente interesse verso i biomarcatori plasmatici, capaci di offrire una diagnostica meno invasiva, più accessibile e potenzialmente integrabile nei percorsi clinici territoriali. I dati più solidi riguardano: pTau217 e pTau181, che mostrano elevata correlazione con i valori liquorali e PET (Palmqvist et al., 2020); il rapporto  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

plasmatico, potenzialmente utile in fasi precoci di malattia; NfL, biomarcatore molto sensibile di neurodegenerazione, ma poco specifico per meccanismi sottesi (Mattsson-Carlgrén et al. 2020). Un traguardo significativo è stato raggiunto con la prima approvazione regolatoria di un test plasmatico per la malattia di Alzheimer: nel maggio 2025, la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti ha approvato il test pTau217/Aβ42 plasmatico per l'identificazione precoce della malattia di Alzheimer in pazienti adulti, di età pari o superiore a 55 anni, con segni e sintomi cognitivi (fonte: Food & Drug Administration). Recenti studi europei multicentrici indicano una stabilità del test e dei cut-off fra diversi centri, indipendente dall'età o dalle comorbidità, sostenendo un suo utilizzo nel setting clinico (Palmqvist et al. 2025). I nuovi criteri diagnostici proposti dall'Alzheimer's Association (AA 2024) propongono per la prima volta una diagnosi di malattia di Alzheimer basata esclusivamente su biomarcatori, e includono la possibilità di utilizzo di biomarcatori plasmatici validati come strumenti di screening e stratificazione (Jack et al. 2024). Parallelamente, il gruppo di lavoro dell'International Working Group (IWG), ha proposto, sempre nel 2024, una versione aggiornata dei propri criteri, in cui la diagnosi di malattia di Alzheimer si basa sulla presenza di sintomi cognitivi associati a un marcatore patologico positivo (liquorale, PET o plasmatico), mantenendo così una definizione clinico-biologica combinata (Dubois et al. 2024). Dal punto di vista clinico, sappiamo come i biomarcatori offrano anche valore prognostico: predizione della velocità di declino cognitivo, del rischio di conversione da MCI a demenza e della risposta a terapie mirate (Hansson et al. 2018). Persistono però criticità: variabilità preanalitica, mancanza di standardizzazione inter-laboratorio, necessità di formazione specifica per l'interpretazione clinica (Teunissen et al. 2022). In sintesi, i biomarcatori sono centrali nella nuova definizione biologica dei disturbi cognitivi neurodegenerativi, ma la loro implementazione diffusa richiede adeguamenti strutturali, organizzativi e formativi.

Nei parkinsonismi, la definizione di malattia di Parkinson basata sulla positività dei saggi di *seed amplification* ha generato una profonda discussione scientifica e culturale che ha coinvolto tutto il mondo neurologico (Simuni et al. 2024, Hoglinger et al. 2024). Se da un lato, la definizione basata su biomarcatori è utilissima sul piano speculativo e scientifico, essa appare ancora molto discussa sul versante clinico rispetto alla valutazione clinica. Inoltre, da un punto di vista analitico, la stabilità dei saggi di *seed amplification* necessita di maggiori evidenze e studio sia su liquor che su tessuti come la mucosa olfattoria (Bellomo et al. 2022).

Nelle malattie del motoneurone, nei parkinsonismi atipici e in generale in moltissime malattie neurodegenerative, lo studio dei livelli liquorali o plasmatici di NfL ha una profonda rilevanza sia diagnostica e prognostica. Tale marcatore di danno assonale è in corso di validazione in differenti setting e sarà probabilmente fra i primi nuovi biomarcatori ad entrare effettivamente in un ampio contesto clinico (Gaetani et al. 2019).

**2. Biomarcatori in ambito neuroimmunologico.** Nel campo della neurologia autoimmune, i biomarcatori autoanticorpali hanno acquisito un ruolo fondamentale nella diagnosi, nel monitoraggio della malattia e nell'orientamento terapeutico.

Nella sclerosi multipla (SM), la valutazione dei biomarcatori liquorali e plasmatici si è progressivamente integrata nella pratica clinica. I criteri diagnostici McDonald attualmente in uso (2017) si basano sull'evidenza clinica e radiologica di disseminazione spaziale e temporale, con quest'ultimo criterio che può essere non soddisfatto se in presenza di evidenza di sintesi intratecale di IgG all'esame liquorale (presenza di bande oligoclonali IgG liquorali); la presenza di marcatori indicativi di sintesi intratecale di IgG, inoltre, costituisce un criterio per identificare forme progressive di malattia (Thompson et al. 2018). I limiti della dimostrazione delle bande oligoclonali di IgG (tempi necessari per la determinazione, lettura visiva operatore-dipendente, assenza di un parametro quantitativo) hanno portato a indagare anche possibili alternative, come la misurazione in nefelometria delle catene leggere libere delle immunoglobuline di tipo kappa (k-FLC) nel liquor e nel siero, per ottenere il k-index, una misura di sintesi intratecale di immunoglobuline alternativa alla determinazione delle bande oligoclonali che supera molti dei limiti delle bande oligoclonali, mantenendo una simile accuratezza diagnostica (Hegen et al. 2023). Attualmente, è in corso una proposta di revisione dei criteri diagnostici per SM che vede inserito il k-index nel novero dei biomarcatori fluidi che entreranno nell'utilizzo nel percorso diagnostico per SM (Dugue 2025). Parallelamente, NfL, misurabile sia su liquor che su plasma, rappresenta un marcatore quantitativo di danno neuronale assonale, molto correlato all'attività infiammatoria della malattia, al punto da costituire un biomarcatore con potenziale prognostico e di monitoraggio della malattia, specie dopo l'inizio di un trattamento modificante il decorso di malattia (Di Filippo et al. 2024). Un altro ambito cruciale in cui i biomarcatori hanno trasformato l'approccio diagnostico è rappresentato dalla diagnostica differenziale tra SM, MOGAD e NMOSD. Le forme associate ad anticorpi anti-MOG (MOGAD) e anti-AQP4 (NMOSD) sono oggi considerate entità distinte dalla SM, con fisiopatologia,

evoluzione clinica e risposta terapeutica profondamente differenti. Il riconoscimento accurato e precoce di questi autoanticorpi nel siero (attraverso test *cell-based* ad alta specificità) è essenziale per evitare diagnosi errate di SM e orientare la terapia verso approcci immunosoppressivi piuttosto che immunomodulanti, spesso inefficaci o dannosi in MOGAD/NMOSD (Uzawa et al. 2024).

Accanto alla SM, un ambito in rapida espansione è quello delle encefaliti autoimmuni, un gruppo di patologie infiammatorie del sistema nervoso centrale mediate da autoanticorpi diretti contro antigeni neuronali di superficie o sinaptici. Tra i più rilevanti si segnalano gli anticorpi anti-NMDAR, LGI1, CASPR2, GABA-B e AMPA, ciascuno associato a sindromi cliniche specifiche, spesso acute o subacute, che spaziano da manifestazioni psichiatriche a crisi epilettiche, disordini del movimento o disfunzioni autonome. La dimostrazione del biomarcatore autoanticorpale nel liquor e/o nel siero rappresenta oggi il gold standard diagnostico, consentendo l'identificazione di patologie potenzialmente reversibili con trattamento immunoterapico precoce (Graus et al. 2016).

In ambito neuroimmunologico, un altro gruppo emergente di patologie definite su base autoanticorpale sono le neuropatie associate ad anticorpi anti-MAG, la neuropatia motoria multifocale associata ad anticorpi anti-GM1 e le nodopatie autoimmuni, distinte dalle forme classiche di polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). In questi casi, l'identificazione di anticorpi diretti contro proteine paranodali (es. CNTN1, Caspr1, NF155, pan-NF) consente una sottotipizzazione clinico-biologica con valore terapeutico. Tali forme, che rappresentano fino al 5-10% delle CIDP, si associano spesso a scarsa risposta agli steroidi e miglior outcome con terapia a base di rituximab (Pascual-Goni et al. 2024).

Infine, anche nella miastenia gravis (MG), l'identificazione di biomarcatori sierici ha profondamente trasformato il percorso diagnostico, contribuendo alla definizione di sottotipi clinici e orientando l'approccio terapeutico. Ad oggi, circa il 90% dei pazienti con MG presenta autoanticorpi rilevabili nel siero, con profili anticorpali differenti a seconda della forma clinica. Il sottotipo più comune è rappresentato dalla MG anti-recettore dell'acetilcolina (AChR), che interessa circa l'85% dei pazienti. In una quota minore (fino al 10%), sono presenti anticorpi anti-MuSK, mentre anticorpi anti-LRP4 sono riscontrabili nell'1-3% dei pazienti, ma rappresentano fino al 15-20% nei doppi sieronegativi. Infine, una minoranza di casi (5-10%) rimane sieronegativa, spesso per limiti di sensibilità dei test standard (Punga et al. 2024). Dal punto di vista diagnostico, i test radioimmunoprecipitativi (RIPA) rappresentano il metodo "storico" per il dosaggio degli anticorpi anti-AChR e anti-

MuSK. Tuttavia, negli ultimi anni i saggi cellulari (*cell-based assays*, CBA) — in particolare su cellule fissate (*fixed CBA*) — stanno progressivamente sostituendo il RIPA in numerosi laboratori di diagnostica avanzata, grazie alla maggiore sensibilità, rapidità di esecuzione e assenza di reagenti radioattivi (Spagni et al. 2023). Oltre agli autoanticorpi diretti verso antigeni di superficie, esistono anticorpi contro antigeni intracellulari, privi di effetto patogenetico diretto ma utili come biomarcatori prognostici o di malattia paraneoplastica. Tra questi, gli anticorpi anti-titina mostrano un'elevata correlazione con la presenza di timoma nelle forme a esordio precoce (sensibilità e specificità >90%) e rappresentano un indicatore di malattia severa e miopatia concomitante. Anche gli anticorpi anti-recettore rianodinico (RyR) sono fortemente associati a timoma, risultando positivi nel 70% dei casi con neoplasia e nel 14% delle forme a esordio tardivo (Gilhus et al. 2016).

In sintesi, i biomarcatori in ambito neuroimmunologico non solo consentono una diagnosi più accurata e rapida, ma stanno ridefinendo le strategie terapeutiche e prognostiche, supportando un modello di cura personalizzata anche nelle malattie a decorso infiammatorio.

**3. Verso una biologia della diagnosi.** La crescente disponibilità di biomarcatori fluidi ha favorito l'affermazione del concetto di "*biological definition*" di molte condizioni neurologiche, in cui la diagnosi non si fonda esclusivamente sul quadro clinico, ma sull'identificazione oggettiva di meccanismi patologici sottostanti. Questo approccio è ormai consolidato nella malattia di Alzheimer (Jack et al. 2018) e in molte malattie immunomediate del sistema nervoso centrale e periferico (Graus et al. 2016, Pascual-Goni et al. 2024), e sta progressivamente estendendosi ad altre aree, ridefinendo la tassonomia neurologica. In questo contesto, l'integrazione tra entità cliniche e biologiche è divenuta sempre più rilevante. La presenza di copatologie, nell'ambito delle malattie neurodegenerative, è un ulteriore elemento che rafforza la necessità di un approccio biologico. Studi autoptici e biomarcatori fluidi dimostrano frequentemente la coesistenza, nello stesso paziente, di alterazioni amiloidotiche, tauopatiche, sinucleinopatiche e TDP-43-correlate, soprattutto in età avanzata (Robinson et al. 2018). In questo scenario complesso, l'utilizzo di pannelli multiparametrici — in grado di rilevare simultaneamente più marcatori — si configura come lo strumento di profilazione molecolare più efficace per una rappresentazione biologica integrata della malattia (Gaetani et al. 2020, Ashton et al. 2025).

**4. Innovazioni emergenti.** Negli ultimi anni, lo sviluppo di tecnologie ultrasensibili ha ampliato in modo sostanziale le potenzialità dei biomarcatori fluidi. Tra queste, la piattaforma Simoa (Single Molecule Array) e Mesoscale hanno reso possibile la misurazione in plasma di molecole fino a pochi femtogrammi/mL, estendendo l'uso diagnostico a marcatori prima rilevabili solo nel liquor (Teunissen et al. 2023). Tecniche come la immunoprecipitazione con spettrometria di massa (IP-MS) e i *seed amplification assays* (SAA) hanno aperto nuove prospettive per la rilevazione di aggregati proteici patologici (Bellomo et al. 2022). Sviluppata inizialmente per le malattie prioniche, la stessa tecnica offre la possibilità di identificare anche altri aggregati proteici. Una delle applicazioni più promettenti riguarda la possibilità di identificare  $\alpha$ -sinucleina pro-aggregante nelle sinucleinopatie, quali la malattia di Parkinson (Simuni et al. 2024; Höglinger et al. 2024). Parallelamente, l'attenzione si è estesa ai marcatori di danno sinaptico, un evento chiave nella progressione clinica di molte malattie neurologiche. Questi marcatori, misurabili in liquor e in fase di validazione su plasma, offrono nuove possibilità per monitorare l'evoluzione di diverse malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie e valutarne l'efficacia delle terapie neuroprotettive (Bereczki et al. 2018). Lo sviluppo tecnologico è in continua evoluzione e il prossimo futuro vedrà probabilmente l'applicazione di pannelli estesi in grado di fornire in un'unica analisi una quantificazione precisa sia di marcatori neuronali, che gliali, sinaptici, infiammatori e di particolari patologie. Recenti lavori di proteomica applicata utilizzando piattaforme standardizzate (Shraim et al. 2025) o nuove tecniche come la Nucleic Acid Linked Immuno-Sandwich Assay (NULISA) (Ashton et al. 2025), consentiranno un potenziale maggior utilizzo delle analisi sia in ricerca, che, potenzialmente in un contesto clinico. Tuttavia, l'introduzione di queste innovazioni nella pratica clinica richiede standardizzazione dei protocolli, armonizzazione inter-laboratorio e validazione multicentrica, aspetti oggi ancora limitanti per la loro diffusione routinaria. L'investimento in reti diagnostiche integrate e laboratori di riferimento sarà cruciale per trasferire i risultati della ricerca nella pratica quotidiana.

**5. Marcatori biologici di salute del cervello.** Il concetto di "salute del cervello" sta rapidamente guadagnando centralità nell'ambito della medicina moderna, affermandosi come asse portante della prevenzione primaria e secondaria delle malattie neurologiche- sia cerebrovascolari, che neurodegenerative o infiammatorie. In questo contesto, i biomarcatori fluidi — misurabili nel sangue o nel liquido cerebrospinale — rappresentano una risorsa

chiave per valutare in modo oggettivo lo stato biologico del cervello, anche in soggetti asintomatici o in fase preclinica. L'introduzione di questi biomarcatori nei programmi di screening e nella pratica clinica preventiva consentirebbe di identificare individui a rischio aumentato di disturbi neurologici, attivando strategie di sorveglianza o interventi personalizzati prima della comparsa dei sintomi. Questo approccio è motivato e sostenuto scientificamente e strategicamente dal manifesto "*One brain one health*" della Società Italiana Neurologia (fonte: SIN), in linea con *Brain Health Strategy* europea e mondiale (Boon et al., 2024), che mira a estendere il concetto di prevenzione neurologica ben oltre i confini della diagnosi.

## **Criticità e raccomandazioni**

Nonostante i rapidi e significativi progressi nella ricerca e nello sviluppo di biomarcatori in Neurologia, persistono numerose criticità strutturali, organizzative e regolatorie che ne limitano l'integrazione sistematica nella pratica clinica e la piena implementazione nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Una prima criticità riguarda la disomogeneità territoriale nell'accesso alla diagnostica molecolare, che determina profonde disegualianze tra regioni e tra aree urbane e periferiche. Oggi, la disponibilità di test liquorali e plasmatici per l'identificazione di biomarcatori è circoscritta a un numero ristretto di centri ospedalieri ad alta specializzazione, spesso connessi a laboratori di ricerca. In molte realtà, soprattutto nel Sud e nelle isole, non esiste la possibilità di accedere a questi test in modo routinario, con conseguenti ritardi diagnostici, difficoltà nella presa in carico precoce, minore accesso ai trattamenti sperimentali e inequità nell'erogazione delle cure.

Un secondo nodo critico è rappresentato dalla mancanza di inserimento di numerosi marcatori già ampiamente utilizzati nella pratica clinica nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) per la specialistica ambulatoriale. L'assenza di una codifica nei nomenclatori nazionali e regionali delle prestazioni rende impossibile l'erogazione della prestazione a carico del SSN. Ciò impone ai pazienti costi a totale carico o obbliga i clinici a rinunciare all'uso di test biologicamente informativi, con un impatto diretto sulla qualità e tempestività della diagnosi.

La mancata inclusione nei tariffari rappresenta, di fatto, una barriera regolatoria rilevante e ancora sottostimata.

Una terza criticità riguarda l'assenza di percorsi clinici codificati per l'utilizzo dei biomarcatori nei principali ambiti neurologici — dalle malattie neurodegenerative alle encefaliti autoimmuni, dalle neuropatie immunomediate alle sinucleinopatie — con una mancata integrazione nei PDTA regionali, nelle raccomandazioni operative e negli strumenti di governance clinica. Questa lacuna si riflette in una variabilità nell'indicazione e nell'interpretazione dei test, spesso lasciata alla discrezionalità del singolo clinico.

Permangono inoltre problemi tecnico-analitici rilevanti, a partire dalla standardizzazione dei protocolli preanalitici (raccolta, conservazione, trasporto dei campioni) e analitici (scelta della piattaforma, validazione dei risultati), fino alla mancanza di programmi di controllo di qualità inter-laboratorio. A questo si associa una carente formazione del personale medico e tecnico, che rende difficile l'integrazione dei biomarcatori nella valutazione clinica complessiva del paziente. L'assenza di una rete di laboratori accreditati o di centri di riferimento nazionali per la diagnostica neurochimica impedisce una gestione efficiente e sostenibile dei test, con rischio di frammentazione e spreco di risorse.

Infine, in ambito regolatorio, il ritardo nei processi di approvazione e rimborso di test innovativi, anche se già validati a livello internazionale, limita l'implementazione di tecnologie avanzate, come i test plasmatici per la diagnosi biologica della malattia di Alzheimer. La mancanza di canali rapidi e dedicati per le patologie neurologiche ad alto impatto, analoghi a quelli già previsti per malattie rare o oncologiche, rappresenta una barriera rilevante che penalizza sia i pazienti sia l'innovazione clinica.

## **Raccomandazioni operative**

Alla luce di queste criticità, si propongono le seguenti azioni strategiche e coordinate:

1. Garantire una diffusione territoriale capillare e uniforme dell'accesso alla diagnostica con biomarcatori, istituendo reti regionali strutturate, basate su un modello hub & spoke, in cui i centri hub siano dotati di laboratori neurochimici certificati e collegati ai centri spoke tramite percorsi di riferimento chiari e tempestivi.
2. Integrare l'uso dei biomarcatori nei PDTA neurologici esistenti, sviluppando algoritmi decisionali condivisi, indicazioni cliniche codificate e percorsi di prescrizione e interpretazione validati, anche attraverso la collaborazione con le società scientifiche.

3. Standardizzare i protocolli preanalitici e analitici su scala nazionale, definendo linee guida tecniche, attivando programmi di controllo qualità inter-laboratorio e istituendo centri di riferimento per la formazione continua e la certificazione delle analisi neurochimiche.
4. Accelerare i processi di approvazione regolatoria, inserimento nei LEA e codifica nei nomenclatori nazionali e regionali per i biomarcatori validati, soprattutto per le patologie a elevato burden e a forte bisogno insoddisfatto, con l'adozione di procedure semplificate e tempi compatibili con l'innovazione scientifica.
5. Sostenere la ricerca indipendente, multicentrica e traslazionale, attraverso bandi dedicati, finanziamenti mirati e la promozione di infrastrutture condivise (piattaforme analitiche, biobanche, reti cliniche) per la validazione e l'implementazione dei nuovi marcatori diagnostici, prognostici e terapeutici.

## **Conclusioni**

L'integrazione dei biomarcatori fluidi nei percorsi neurologici rappresenta una sfida cruciale e un'opportunità concreta per la trasformazione della neurologia e della medicina più in generale. Tuttavia, trasformare questa maturità scientifica in prassi clinica accessibile, sostenibile ed equa richiede un impegno sistemico: organizzativo, formativo, infrastrutturale e politico. È necessario superare l'attuale frammentazione del sistema, colmare i gap territoriali, promuovere una cultura clinica aggiornata e garantire strumenti regolatori flessibili e coerenti con il ritmo dell'innovazione. In questo contesto, la Società Italiana di Neurologia è chiamata a un ruolo di guida: nella definizione di standard e raccomandazioni condivise, nella formazione degli specialisti, nella rappresentanza della comunità neurologica nei tavoli decisionali istituzionali e nella promozione attiva di una medicina di precisione neurologica fondata su evidenze biologiche. La sfida dei biomarcatori non è soltanto una sfida tecnica o tecnologica, ma rappresenta una prova di maturità per l'intero sistema sanitario. Affrontarla con visione, rigore e inclusività significa porre le basi per una neurologia più moderna, più efficace e più giusta, in grado di rispondere ai bisogni reali dei pazienti e di sostenere l'evoluzione della medicina del futuro.

**Tabella 1** – Criticità, raccomandazioni e stakeholder per l’implementazione dei Biomarcatori in Neurologia in Italia

<b>Ambito di intervento</b>	<b>Criticità</b>	<b>Raccomandazioni</b>	<b>Stakeholder coinvolti</b>
<i>Accesso alla diagnostica con biomarcatori</i>	Disomogeneità territoriale e accesso limitato ai test in centri non specialistici	Creare reti regionali con centri hub dotati di laboratori certificati (modello hub & spoke)	Regioni, Aziende sanitarie, SIN, Ministero della Salute
<i>Percorsi clinici e PDTA</i>	Mancata integrazione dei biomarcatori nei percorsi diagnostico-terapeutici	Aggiornare i PDTA includendo i biomarcatori con indicazioni d’uso cliniche e algoritmi decisionali	Regioni, Società scientifiche, Aziende Sanitarie
<i>Standardizzazione e qualità analitica</i>	Variabilità preanalitica, inter-laboratorio e interpretativa	Definire protocolli nazionali condivisi; accreditare laboratori; formare il personale	SIN, ISS, Laboratori Ospedalieri, Università
<i>Formazione professionale</i>	Carenza di competenze specifiche per l’uso clinico dei biomarcatori	Sviluppare percorsi di formazione nazionale su interpretazione e utilizzo integrato dei biomarcatori	Università, SIN, Ordini professionali, Aziende Sanitarie
<i>Approvazione e rimborso</i>	Ritardi nei processi di autorizzazione e assenza di codifiche specifiche nel Nomenclatore nazionale	Accelerare l’inserimento nei nomenclatori e tariffari nazionali e regionali dei test validati a livello internazionale. La presenza di una codifica ufficiale è condizione necessaria per l’erogazione e il rimborso delle prestazioni da parte del SSN	AIFA, Ministero della Salute, Regioni
<i>Ricerca e innovazione</i>	Scarsi finanziamenti dedicati alla validazione di nuovi biomarcatori	Potenziare la ricerca indipendente e le reti multicentriche per la validazione clinica e la trasferibilità dei nuovi test	SIN, Università, IRCCS
<i>Equità e sostenibilità</i>	Rischio di disuguaglianze nell’accesso a diagnosi biologica di precisione	Garantire equità di accesso tramite modelli di presa in carico codificati e finanziamenti dedicati	Regioni, Ministero della Salute, Società scientifiche, Associazioni di pazienti

## Riferimenti bibliografici

- Alzheimer Europe, link: [https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe?language\\_content\\_entity=en](https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe?language_content_entity=en)
- Ashton NJ et al. Biomarker discovery in Alzheimer's and neurodegenerative diseases using Nucleic Acid Linked Immuno-Sandwich Assay. *Alzheimers Dement*. 2025 May;21(5):e14621.
- Beach TG, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(4):266-73.
- Bellomo G, et al.  $\alpha$ -Synuclein Seed Amplification Assays for Diagnosing Synucleinopathies: The Way Forward. *Neurology*. 2022;99(5):195-205.
- Berezcki E, et al. Synaptic markers of cognitive decline in neurodegenerative diseases: a proteomic approach. *Brain*. 2018;141(2):582-595.
- Boon P, et al. A strategic neurological research agenda for Europe: Towards clinically relevant and patient-centred neurological research priorities. *Eur J Neurol*. 2024 Mar;31(3):e16171. doi: 10.1111/ene.16171.
- Coughlin DG, Hurtig HI, Irwin DJ. Pathological Influences on Clinical Heterogeneity in Lewy Body Diseases. *Mov Disord*. 2020;35(1):5-19.
- Di Filippo M, et al. Fluid biomarkers in multiple sclerosis: from current to future applications. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;44:101009.
- Dubey D, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166–177.
- Dubois B, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct—An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;81(12):1304-1311.
- Dugue A. The 2024 Revised McDonald criteria: AAN 2025 Highlights. Available at: <https://www.emjreviews.com/neurology/congress-review/the-2024-revised-mcdonald-criteria-aan-2025-highlights-j310125/>
- Eftimov F, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2020;143(11):3214-3224.
- Flanagan EP, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016;79(5):775-783.
- Food & Drug Administration, link: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-blood-test-used-diagnosing-alzheimers-disease>
- Gaetani L, et al. CSF and Blood Biomarkers in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases: Implications for Treatment. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(12):1023-1037.
- Gaetani L, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Aug;90(8):870-881. doi: 10.1136/jnnp-2018-320106. Epub 2019 Apr 9.
- Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570–2581.
- Graus F, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391–404.

Hansson O, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- $\beta$  PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1470-1481.

Hegen H, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler*. 2023;29(2):182-195.

Höglinger GU, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):191-204.

Hor JY, Fujihara K. Epidemiology of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: a review of prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol*. 2023;14:1260358.

Irwin DJ, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol*. 2012;72(4):587-98.

Istituto Superiore di Sanità, link: <https://www.epicentro.iss.it/demenza/2020-2024>

Jack CR, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.

Jack CR, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2024;20(8):5143-5169.

Janelidze S, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e867-e877.

Mattsson N, et al. Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2017;74(5):557-566.

Mattsson-Carlgrén N, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. *Brain*. 2020;143(11):3234-3241.

Mattsson-Carlgrén N, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Autopsy-Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology*. 2022;98(11):e1137-e1150.

Palmqvist S, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform. *Nat Med*. 2025 Apr 9. doi: 10.1038/s41591-025-03622-w.

Pascual-Goñi E, et al. Antibodies in Autoimmune Neuropathies: What to Test, How to Test, Why to Test. *Neurology*. 2024;103(4):e209725.

Punga AR, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022;21(2):176-188.

Robinson JL, Lee EB, Xie SX, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4- associated. *Brain*. 2018;141:2181-2193

Schindler SE, et al. High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*. 2019;93(17):e1647-e1659.

Shahnawaz M, et al. Discriminating  $\alpha$ -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature*. 2020;578(7794):273-277.

Shraim R, et al. A Method for Comparing Proteins Measured in Serum and Plasma by Olink Proximity Extension Assay. *Mol Cell Proteomics*. 2025 May 27:101000.

Simuni T, et al. A biological definition of neuronal  $\alpha$ -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):178-190.

[https://www.neuro.it/web/lib/Download.cfm?dirdownload=e%3A%5Ctesisquare%5Cprogetti%5Cnephr\\_omeet%5Cdatasite%5CDocs%5CSETTCERNEU%5CATT%5C&filename=174%5FManifestoLaStrategiaItalianaperlasalutedelCervello2024%2D2031%5FORIGINALE%2Epdf&filesavename=Manifesto%20La%20Strategia%20Italiana%20per%20la%20salute%20del%20Cervello%202024%2D2031%5FORIGINALE%2Epdf&typeattach=inline](https://www.neuro.it/web/lib/Download.cfm?dirdownload=e%3A%5Ctesisquare%5Cprogetti%5Cnephr_omeet%5Cdatasite%5CDocs%5CSETTCERNEU%5CATT%5C&filename=174%5FManifestoLaStrategiaItalianaperlasalutedelCervello2024%2D2031%5FORIGINALE%2Epdf&filesavename=Manifesto%20La%20Strategia%20Italiana%20per%20la%20salute%20del%20Cervello%202024%2D2031%5FORIGINALE%2Epdf&typeattach=inline)

- Spagni G, et al. Comparison of Fixed and Live Cell-Based Assay for the Detection of AChR and MuSK Antibodies in Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;10(1):e200038.
- Teunissen CE, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):66-77.
- Teunissen CE, et al. Methods to Discover and Validate Biofluid-Based Biomarkers in Neurodegenerative Dementias. *Mol Cell Proteomics*. 2023;22(10):100629.
- Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
- Uzawa A, et al. NMOSD and MOGAD: an evolving disease spectrum. *Nat Rev Neurol*. 2024;20:602–619.
- Wingerchuk DM, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177–189.