



Fundació
La Marató de TV3

20^e SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



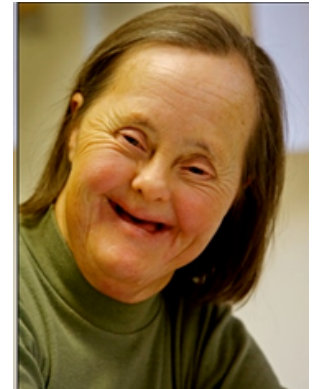
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN. LCR, RM, EEG Y PET ESTUDIOS MULTIMODALES

Juan Fortea Ormaechea

Institut Investigacions Biomèdiques Sant Pau - HStPau

1. Resumen

El síndrome de Down (SD) es la mayor causa de discapacidad intelectual de origen genético en niños, con una incidencia aproximada de 1 caso por cada 650-1.000 nacimientos.¹ En el 95% de los casos, el SD es causado por una trisomía completa del cromosoma 21.² El SD se asocia a diferentes comorbilidades a lo largo de la vida, pero en edad adulta destacan las enfermedades neurológicas, como la epilepsia de inicio tardío y, de forma muy especial, la enfermedad de Alzheimer (EA).³ La causa de esta fuerte asociación entre SD y EA se debe a la triplicación en el gen de la proteína precursora de amiloide (APP por su sigla en inglés), que es codificado en el cromosoma 21. La triplicación de APP es causa suficiente para el desarrollo de una EA de inicio presenil, como atestiguan los (pocos) casos de EA familiar por triplicación de este gen sin trisomía en el cromosoma 21. Más aún, la triplicación del gen de APP es también causa necesaria para el desarrollo de una demencia tipo EA en el SD. Así, aquellos casos con SD y una delección parcial que incluye el gen de la APP, no desarrollan EA. En los casos con trisomía completa, a los 40 años, todas las personas con SD presentan, a nivel neuropatológico, las características de la EA (placas neuríticas y ovillos neurofibrilares). La incidencia acumulada o riesgo de que una persona con SD desarrolle una EA supera el 90% en la séptima década de la vida. Por tanto, la EA es la principal enfermedad y causa de muerte entre los adultos con SD (Hithersay *et al.*, 2019).⁴



El desarrollo de biomarcadores en las dos últimas décadas ha permitido un diagnóstico más preciso y precoz de la EA en la población general y un avance sin precedentes en el conocimiento de su fisiopatología. Sin embargo, existen muy pocos estudios de biomarcadores de EA en el SD. Estos estudios son imprescindibles para conocer las diferencias y similitudes entre la EA esporádica y la asociada a SD, conocimiento esencial para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas. Además, el estudio de biomarcadores permitirá un diagnóstico más preciso de la EA en el SD, diagnóstico que supone un reto debido a la discapacidad intelectual asociada a SD.

El objetivo general del proyecto era el estudio de la historia natural y las interrelaciones entre los diferentes biomarcadores de EA en el SD. Estudiamos los

cambios con la edad en la estructura cerebral medida por resonancia magnética cerebral (RM), los cambios bioquímicos en los biomarcadores de amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR), así como los depósitos de amiloide y el metabolismo cerebral medidos mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Analizamos el impacto de los cambios en estos biomarcadores sobre el deterioro cognitivo en las personas con SD y su riesgo de desarrollar una demencia.

Para llevar a cabo el proyecto se establecieron los siguientes objetivos específicos:

- 1) Comparar las personas con SD, con y sin demencia, a través de un análisis de grosor cortical en la RM, biomarcadores de amiloidosis (actividad BACE y niveles de A β 1-42 en LCR así como PET de florbetapir) y biomarcadores de daño neuronal y de inflamación en LCR (t-tau, p-tau e YKL-40), así como de PET de FDG.
- 2) Analizar la relación entre la edad de los sujetos con DS y esos mismos biomarcadores.
- 3) Estudiar la relación entre la estructura y el metabolismo cerebral y los biomarcadores de amiloidosis y de daño neuronal y de inflamación en LCR.
- 4) Estudiar el desarrollo de epilepsia en los sujetos con SD.
- 5) Estudiar la relación entre el rendimiento neuropsicológico y la estructura y metabolismo cerebral, así como los biomarcadores de la amiloidosis y daño neuronal e inflamación en LCR.

2. Resultados obtenidos

El presente proyecto se benefició, con posterioridad a la obtención de esta beca, de dos proyectos FIS (PI14/01126 y PI17/01019 para el Dr. Fortea), así como de una Beca de "la Caixa" para el Dr. Blesa y una Beca R01 del National Institute of Health (NIH) para al Dr. Fortea. Esta financiación adicional ha permitido superar con creces el reclutamiento inicial previsto.

Cohorte Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI)

Desde el inicio del proyecto (incluida la fase piloto inicial previa al mismo) se han evaluado clínicamente 332 personas adultas con SD que han aceptado algún biomarcador:

Biomarcadores:

	Basales	Longitudinales
LCR	122	14
Plasma	332	96
RM	135	22
PET de amiloide florbetapir	60	-
PET de fluorodesoxiglucosa	91	-
EEG	300	-
Polisomnograma	60	-

Esta cohorte reclutada y estudiada constituye en la actualidad la mayor cohorte del mundo de personas con SD estudiadas mediante un abordaje de biomarcadores multimodal. A pesar de su relativa "juventud", esta cohorte ha permitido la publicación de diferentes artículos en revistas de primer decil y numerosas colaboraciones internacionales.

Entre los trabajos que han conllevado un cambio en la práctica clínica de las personas con síndrome de Down, destacamos dos artículos:

-En primer lugar, la publicación en la revista **The Lancet Neurology** en 2018 del artículo titulado *Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study*. Este trabajo muestra por vez primera que los biomarcadores de EA en líquido cefalorraquídeo (LCR) son útiles y fiables para el diagnóstico de la EA sintomática en personas con SD (*figura 1A*). Además demuestra que la determinación de un nuevo biomarcador, los niveles de la

cadena ligera de neurofilamento (NfL), en plasma obtiene prácticamente el mismo rendimiento diagnóstico que los biomarcadores en LCR (*figura 1C*). El desarrollo de un biomarcador plasmático con buen rendimiento diagnóstico, debido a su accesibilidad y relativo bajo coste, puede cambiar la forma como se diagnostica la EA en las personas con SD (*ver figura 1*).

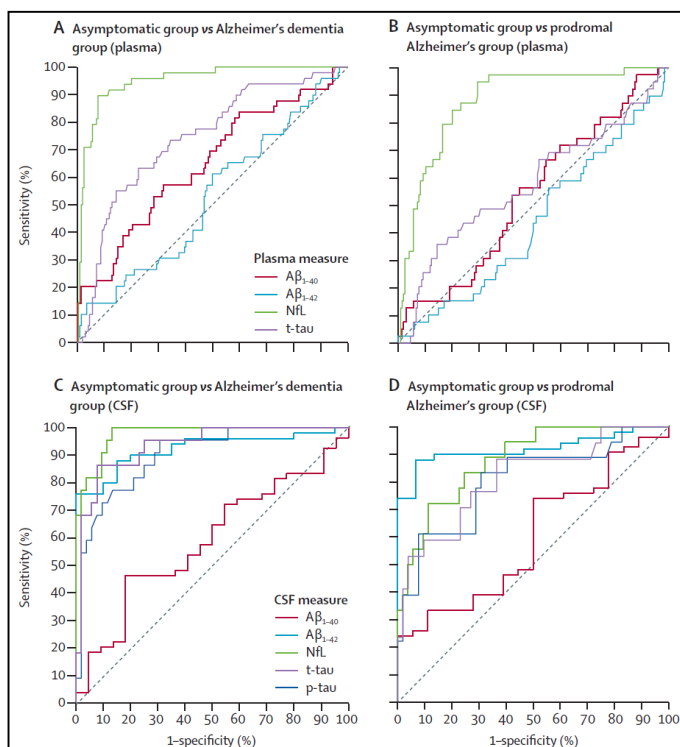


Figura 1. Curvas ROC que muestran el rendimiento diagnóstico de biomarcadores en plasma (A) y líquido cefalorraquídeo (C) a la hora de diferenciar los sujetos con SD sin deterioro cognitivo de aquellos con EA establecida.

Otro estudio con impacto directo sobre la práctica clínica en las personas con SD es el trabajo titulado *Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings*. Este estudio polisomnográfico en adultos con SD muestra una altísima prevalencia de apneas de sueño (SAOS) en los adultos con SD que no son detectadas con los cuestionarios de calidad de sueño o las escalas de somnolencia validadas en la población general. Dado el impacto que el SAOS puede tener sobre la cognición y la morbilidad en esta población, este estudio muestra la importancia de desarrollar nuevas estrategias de cribado poblacional para la detección y tratamiento de esta comorbilidad tratable.

Además de estos estudios que hemos destacado por su relevancia inmediata en la práctica clínica diaria, el presente proyecto ha dado lugar a otras publicaciones

relevantes para el estudio de la fisiopatología de la EA en el SD. En concreto, destacamos en este apartado dos estudios:

- *Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease*, publicado en la revista **Alzheimer and Dementia**. Se analizó mediante biomarcadores la angiopatía amiloide cerebral (CAA por su sigla en inglés) en el SD comparándola con la asociada a la EA esporádica y familiar. Este estudio mostró que la CAA es más frecuente en el SD (y en el Alzheimer familiar) que en la EA esporádica, en congruencia con la mayor frecuencia de hemorragias cerebrales en estas poblaciones. Estos resultados tienen relevancia respecto a los futuros tratamientos con terapias antiamiloides, ya que la mayor parte de los efectos secundarios asociados a las mismas derivan de la presencia de la CAA.

- Destacamos asimismo los estudios *Neuronal exosomes reveal Alzheimer's disease biomarkers in Down syndrome*, en colaboración con la Universidad de Denver, y *Monoaminergic impairment in Down syndrome with Alzheimer's disease compared to early-onset Alzheimer's disease*, en colaboración con la Universidad de Groningen. Ambos trabajos proponen el uso de nuevos biomarcadores para el estudio de la fisiopatología de la EA en el SD que podrían ser, a su vez, de interés para el estudio de la EA en la población general. Asimismo ejemplifican el gran interés y numerosas colaboraciones internacionales que ha generado la cohorte DABNI.

Además de las publicaciones mencionadas, el presente proyecto está dando lugar a otros trabajos relevantes. En este sentido, destacamos los resultados preliminares de neuroimagen (*figura 2*).

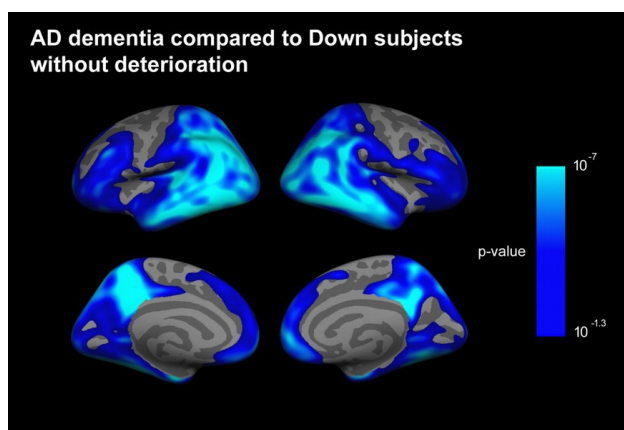


Figura 2. Estudio de grosor cortical entre sujetos con SD sin deterioro cognitivo y con EA confirmada. Las áreas azules muestran las regiones con un adelgazamiento cortical, que corresponden a las que se ven afectadas en la EA típica.

El hallazgo más relevante es que las áreas vulnerables a la EA en los sujetos con SD, tanto a nivel estructural como metabólico, pueden solaparse a las de la EA esporádica. Estos hallazgos son congruentes con los estudios anatomopatológicos de los años ochenta y noventa que mostraron que la distribución laminar intracortical y topográfica en el cerebro de la patología de Alzheimer en el SD son idénticos a los de la EA esporádica. La relevancia de tales hallazgos es la reafirmación de que el SD pueda servir como un modelo biológico excepcional para el estudio de la EA y que, a su vez, las personas con SD puedan beneficiarse de los avances diagnósticos y terapéuticos que se están produciendo en el campo de la EA esporádica.

En resumen, el proyecto iniciado gracias a la beca de la Fundació La Marató TV3 cuenta con numerosas fortalezas que convierten a la cohorte DABNI en una iniciativa única a nivel mundial para el estudio de la EA asociada al SD. Gracias a la financiación adicional podemos continuar con el reclutamiento y seguimiento prospectivo de la cohorte, por lo que pensamos que el presente proyecto posee un futuro extraordinariamente prometedor. Gracias a su implementación está mejorando la calidad asistencial integral a los adultos con síndrome de Down en Cataluña y está dando lugar a resultados científicos que podrían cambiar la práctica clínica para el diagnóstico de la EA en el SD y aportarán información muy valiosa de la historia natural de esta enfermedad.

4. Bibliografía científica generada

Artículos científicos

1. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, Fernández S, Videla L, Barroeta I, Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, Belbin O, De Leon MJ, Maceski AM, Hirtz C, Clarimón J, Videla S, Delaby C, Lehmann S, Blesa R, Lleó A.

Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.

Lancet Neurol. 10/2018; 17(10):860-869. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30285-0. FI: 27.138 WOS (JCR). Total citas a 18/01/19: 1 (WOS).

2. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, Martínez M, Carmona-Iragui M, Antonijoan RM, Mayos M, Fortuna A, Peñacoba P, Plaza V, Osorio RS, Sharma RA, Bardés I, Rebillat AS, Lleó A, Blesa R, Videla S, Fortea J.
Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings.
J Clin Sleep Med. 2018 Oct 15;14(10):1725-1733. doi: 10.5664/jcsm.7382.
3. Dekker AD, Sacco S, Carfi A, Benejam B, Vermeiren Y, Beugelsdijk G, Schippers M, Hassefras L, Eleveld J, Grefelman S, Fopma R, Bommer-Veenboer M, Boti M, Oosterling GDE, Scholten E, Tollenaere M, Checkley L, Strydom A, Van Goethem G, Onder G, Blesa R, Zu Eulenburg C, Coppus AMW, Rebillat AS, Fortea J, De Deyn PP.
The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome (BPSD-DS) Scale: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Down Syndrome.
Journal of Alzheimers Disease. 01/2018; 63(2): 797 - 819. doi: 10.3233/JAD-170920.
FI: 3.476 WOS (JCR). Total citas a 18/01/19: 0 (WOS).
4. Dekker AD, Vermeiren Y, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Gelpi E, Aerts T, Van Dam D, Fernández S, Lleó A, Videla S, Sieben A, Martin JJ; Netherlands Brain Bank, Blesa R, Fortea J, De Deyn PP.
Monoaminergic impairment in Down syndrome with Alzheimer's disease compared to early-onset Alzheimer's disease.
Alzheimers & Dementia. 11/2017; 10: 99 - 111. doi: 10.1016/j.dadm.2017.11.001. FI: 12.740 WOS (JCR). Total citas a 18/01/19: 0 (WOS).
5. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, Alcolea D, Fernández S, Videla L, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Morenas-Rodríguez E, Ribosa-Nogué R, Illán-Gala I, Gonzalez-Ortiz S, Clarimón J, Schmitt F, Powell DK, Bosch B, Lladó A, Rafii MS, Head E, Molinuevo JL, Blesa R, Videla S, Lleó A, Sánchez-Valle R, Fortea J.
Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease.
Alzheimers Dement. 11/2017; 13(11): 1251-1260. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.007.
FI: 12.4, D1, WOS (JCR). Total citas a 18/01/19: 4 (WOS).

6. Hamlett E; Goetzl E; Ledreux A; Vasilevko V; Boger H; LaRosa A; Clarke D; Carroll S; Carmona-Iragui M; Fortea J; Mufson E; Sabbagh M; Mohammed A; Hartley D; Doran E; Lott I; Granhol AC.

Neuronal exosomes reveal Alzheimer's disease biomarkers in Down syndrome.

Alzheimers Dement. 05/2017; 13(5): 541-549. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.012. FI: 9.470, DI, WOS (JCR). Total citas a 18/01/19: 19 (WOS).

7. García-Ayllón MS, Lopez-Font I, Boix CP, Fortea J, Sánchez-Valle R, Lleó A, Molinuevo JL, Zetterberg H, Blennow K, Sáez-Valero.

C-terminal fragments of the amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Alzheimer disease.

J. Sci Rep. 05/2017; 7(1):2477. doi: 10.1038/s41598-017-02841-7. FI: 9.129, fuente: web. Total citas a 18/01/19: 3 (WOS).

8. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, Benejam B, Craig RG, Saxena D, Corby P, Glodzik L, Annam KR, Robbins M, de Leon MJ.

[Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome.](#)

Alzheimers Dement (Amst). 2016 Feb 4;2:49-57. doi: 10.1016/j.dadm.2016.01.001. eCollection 2016. Review. PMID: 27239536.

9. Carmona-Iragui M, Santos T, Videla S, Fernández S, Benejam B, Videla L, Alcolea D, Blennow K, Blesa R, Lleó A, Fortea.

Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome.

J. J Alzheimers Dis. 2017;55(4):1489-1496. doi: 10.3233/JAD-160827. FI: 3.731, Q1, WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 2 (WOS).

Otras publicaciones

1. Capítulo "Demencia y discapacidad intelectual: SD" de la *Guía clínica de demències de la Sociedad Española de Neurología*, noviembre 2018.

2. Capítulo "La enfermedad de Alzheimer y otros problemas neurológicos del adulto con síndrome de Down" de la guía: *Síndrome de Down, cuadernos de la buena praxis médica*. Pendent de publicació.

Comunicaciones en congresos

El presente proyecto ha sido presentado a 9 congresos nacionales (10 comunicaciones orales y 2 pósteres), 17 congresos internacionales (23 comunicaciones y 2 pósteres) y en 9 ponencias invitadas.

Referencias en la prensa

Medio	Fecha	Título	Soporte
Agencia EFE	30/08/2018	Logran detectar precozmente el Alzheimer en personas con Síndrome de Down	Prensa/ Internet
MSP (Medicina y Salud Pública)	30/08/2018	Biomarcador en sangre detecta el alzhéimer en personas con down	Prensa/ Internet
Saludario.es	30/08/2018	Un biomarcador en sangre permite detectar la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
CatalunyaDiari	31/08/2018	Nou mètode per detectar precoçment l'Alzheimer en persones amb Síndrome de Down	Prensa/ Internet
Laverdad.es	30/08/2018	Un avance en la lucha contra el alzhéimer en personas con Down	Prensa/ Internet
NacióDigital	30/08/2018	Nou avenç per la detecció precoç de l'Alzheimer en persones amb síndrome de Down	Prensa/ Internet
Eropapress	30/08/2018	Un biomarcador en sangre detecta el Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
Geriatricarea.com	6/09/2018	Un biomarcador en sangre detecta el Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet Internet
ABC	30/08/2018	Un análisis de sangre detecta el alzhéimer de forma precoz	Prensa/ Internet
El Periódico	30/08/2018	Avances en la detección del alzhéimer en personas con Síndrome de Down	Prensa/ Internet
RTVE	30/08/2018	Un biomarcador permite la detección precoz del alzhéimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
CCA	30/08/2018	Detectar l'alzheimer en persones Down fins a 10 anys abans amb una anàlisi de sang	Prensa/ Internet
Ara.cat	30/08/2018	Un biomarcador en sang permet la detecció precoç de l'Alzheimer en persones amb síndrome de Down	Prensa/ Internet
El mundo	30/08/2018	Logran detectar precozmente el Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
El Periódico	30/08/2018	Adelantarse al Alzhéimer	Prensa
La Vanguardia	30/08/2018	Un análisis detecta Alzheimer Precoz en los Down	Prensa
Cadena SER	30/08/2018	Una analítica permet detectar l'Alzheimer precoç en els Down	Prensa/ Internet
TV3	30/08/2018	Nova anàlisi per diagnosticar l'Alzheimer	TV
Telemadrid	30/08/2018	Logran detectar precozmente el Alzheimer en personas con Síndrome de Down	TV
RTVE	30/08/2018	Un biomarcador en sang permet la detecció precoç de l'Alzheimer en persones amb síndrome de Down	TV

Premios y reconocimientos

Premio Alzheimer 2017 de la Sociedad Española de Neurología. El premio se otorga a la Fundació Catalana SD como reconocimiento su labor dual, tanto científica e investigadora como social y divulgativa a los pacientes y con los pacientes con SD y

Alzheimer y a sus familias. Entrega: 7 de juny en la sede de la Sociedad Española de Neurología.

Referencias

1. Bittles A.H. *et al.* Eur. J. Public Health 17, 221–5 (2007).
2. Antonarakis S.E. *et al.* N. Engl. J. Med. 324, 872–876 (1991).
3. Lott I.T. *et al.* Lancet Neurol. 9, 623–33 (2010).
4. Hithersay R. *et al.* JAMA Neurol. (2019: en proceso de impresión)