



Fundació
La Marató de TV3

20^e SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



PREVALENCIA DE LA PATOLOGÍA TIPO ALZHEIMER EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS NO-ALZHEIMER Y SUS IMPLICACIONES PARA EL DESARROLLO DE BIOMARCADORES: ESTUDIO POST MORTEM BASADO EN UN BANCO DE TEJIDOS NEURO

Ellen Gelpi Mantius

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

1. Resumen

El objetivo principal del proyecto fue la identificación de la frecuencia y gravedad de la patología Alzheimer (EA) concomitante con enfermedades no-Alzheimer. Esto es importante debido a que los marcadores de patología tipo Alzheimer en líquido cefalorraquídeo (LCR) están basados en la detección de proteínas que se acumulan de forma anómala en el cerebro, como beta-amiloide y tau-hiperfosforilada. Estos marcadores también se han investigado en otras enfermedades neurodegenerativas, para evaluar su utilidad en inferir las alteraciones neuropatológicas subyacentes y su potencial contribución al deterioro cognitivo. De todos modos, la frecuente coexistencia de patología tipo EA con enfermedades neurodegenerativas no-Alzheimer puede influir en la interpretación adecuada del estudio clínico del deterioro cognitivo. Un estudio basado en un banco de tejidos neurológicos ofrece un marco único para caracterizar las enfermedades neuropatológicamente, aumentando así su valor añadido para investigadores a los que se suministren muestras en un futuro.

Por este motivo planteamos el estudio en una cohorte retrospectiva post mortem de enfermedades neurodegenerativas no-EA procedentes de un banco de tejidos neurológicos, bien caracterizados neuropatológicamente mediante estudio de histología e inmunohistoquímica para la detección de diferentes proteínas anormalmente acumuladas en el cerebro (beta-amiloide, fosfo-tau, isoformas tau de 3 y 4 repeticiones, alfa-sinucleína, TDP43, FUS). Hemos realizado una evaluación semicuantitativa de la densidad de agregados proteicos en múltiples regiones cerebrales y hemos realizado una correlación de la patología Alzheimer local y total con datos clínicos, genotipo ApoE y edad. Un segundo objetivo fue el estudio de una cohorte prospectiva de donantes de tejido nervioso que hubiesen sido estudiados para marcadores de EA en vida. Este análisis se ha realizado de forma parcial, debido a que el número de donantes ha sido inferior al esperado durante el período del proyecto.

2. Resultados

Hemos analizado la presencia y distribución de la patología EA en las siguientes series retrospectivas del Banco de Tejidos Neurológicos:

1. Alfa-sinucleinopatías:

- I. Enfermedad de Parkinson con y sin demencia
- II. Enfermedad por cuerpos de Lewy genéticas (mutaciones LRRK2)

2. Taupatías:

- I. Taupatías de 4-repeticiones: parálisis supranuclear progresiva
- II. Degeneración corticobasal
- III. Formas genéticas con mutaciones MAPT (P301L)
- IV. Otras taupatías: taupatía IgLON5

3. TDP43 proteinopatías:

- I. DLFT: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones TDP43
- II. ELA
- III. Formas genéticas de DLFT/ELA con expansión C9orf72

4. Fusopatías:

- I. ELA con inclusiones FUS+
- II. DLFT con inclusiones FUS+

5. Enfermedades priónicas:

- I. E. de Creutzfeldt-Jakob, esporádica y genética
- II. Prionopatía variablemente sensible a proteasa

Detalles de estudios seleccionados:

1. Alfa-sinucleinopatías:

- I. Enfermedad de Parkinson con y sin demencia

a) Hemos realizado un mapeo semicuantitativo detallado de α -sinucleína, tau, β -amiloide ($A\beta$), TDP-43 y AGD en 17 áreas en 63 casos afectos de LBD (44 con enfermedad de Parkinson [PD], 28 con demencia y 19 con demencia por cuerpos de Lewy). También hemos analizado las variantes genéticas de ApoE y MAPT. La mayoría de LBD mostró 2 o 3 patologías concomitantes, especialmente EA. Los estadios patológicos de tau, β -amiloide y α -sinucleína aumentaron en casos con demencia. El resultado $A\beta$ fue el mejor correlato con el tiempo para desarrollar demencia en PD. Además, los depósitos de $A\beta$ correlacionaron con la carga de α -sinucleína en todos los grupos. El haplotipo MAPT H1 no mostró ninguna influencia sobre la patología en PD. Estos resultados destacan la frecuencia de copatologías en pacientes con LBD, circunstancia que podría tener un impacto en la expresión clínica de la enfermedad.

b) En un segundo estudio observamos que el resultado de α -sinucleína en mesencéfalo aumentó desde los controles hacia los LBD, independientemente de la demencia. La carga de $A\beta$ y tau fue más prominente en la región de tectum/tegmentum, aumentando desde los controles hacia el grupo LBD (en especial en los casos con demencia por $A\beta$), con punto máximo en los casos con EA. En cambio, los resultados de $A\beta$ en cerebelo fueron marginales dentro de los LBD, a diferencia de lo observado en la EA, con solo una tendencia a mostrar una mayor afectación en los casos de LBD con demencia.

2. Taupatías:

I. Taupatías de 4-repeticiones: parálisis supranuclear progresiva (PSP)

a) Hemos participado en un estudio multicéntrico internacional en el que se evaluaron las características clínicas e investigaciones que predicen o excluyen una patología PSP en vida, con el fin de optimizar los criterios diagnósticos clínicos de la PSP.

b) Hemos evaluado la patología PSP (neuronal/glial; extensa/subcortical), las patologías concomitantes y los determinantes genéticos (genotipo ApoE y haplotipo MAPT) en 67 casos de PSP de nuestro BTN. La mayoría de casos mostró copatología (94%), siendo los cambios EA los más frecuentes (73,1%), seguidos de patología por gránulos argirófilos (23,9%), patología vascular (22,4%), PART (16,4%), patología por cuerpos de Lewy (13,4%) y patología TDP43 (7,5%). El resultado PSP total y de núcleo dentado fueron significativamente más elevados en pacientes con deterioro cognitivo.

La prevalencia de CAA (angiopatía amiloide) fue mayor en portadores de ApoE ϵ 4. Los casos con patología extensa tenían una duración más corta de la enfermedad y valores más altos en caudado que los casos predominantemente subcorticales. Los casos predominantemente gliales tenían más edad, una duración más corta de la enfermedad y un resultado tau frontal mayor, mientras que los casos predominantemente neuronales presentaban una mayor proporción de PART (artículo en preparación).

III. Formas genéticas con mutaciones MAPT (P301L)

Hemos estudiado 13 pacientes portadores de la mutación P301L en el gen MAPT. El estudio neuropatológico en 9 pacientes mostró una patología tau extensa neuronal y glial de 4-repeticiones con frecuentes "mini-Pick"-like bodies en el giro dentado del hipocampo como hallazgo característico en todos los casos. En un paciente se hallaron también inclusiones gliales globulares 4R. La patología EA concomitante fue baja. Todos los portadores de la mutación presentaban el mismo haplotipo en los SNP analizados, sugiriendo por tanto un antecedente común.

IV. Otras taupatías: taupatía IgLON5

Hemos definido los criterios diagnósticos para una nueva taupatía asociada con autoanticuerpos Iglon5. Hemos aportado categorías diagnósticas basadas en datos clínicos, neuropatológicos e inmunológicos en enfermedad "definitiva", "probable" y "posible". El cerebro de 6 pacientes mostró una patología neurodegenerativa, sin infiltrados inflamatorios y acumulación neuronal de tau de 3 y de 4 repeticiones, afectando en especial el hipotálamo y más intensamente los núcleos tegmentales del tronco encefálico. También observamos patología EA concomitante en un pequeño porcentaje de casos. Estos criterios podrían ayudar a identificar casos no diagnosticados en los archivos de neuropatología y podrían ser de ayuda al realizar estudios clínico-patológicos de esta nueva enfermedad.

3. TDP43 proteinopatías:

I. DLFT: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones TDP43

A) Hemos evaluado los criterios revisados de la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD) del FTD Consortium en nuestra cohorte patológica y hemos determinado el valor predictivo en un contexto clínico sugestivo de bvFTD. También

hemos valorado la influencia de la edad de inicio y la neuropatología subyacente en las correlaciones clínico-patológicas. Los criterios FTDC obtuvieron una sensibilidad del 93% para bvFTD posible y un 80% para probable. Los casos de inicio temprano tenían más desinhibición, más pérdida de empatía y conducta compulsiva respecto a los pacientes de inicio tardío, aumentando discretamente la sensibilidad de los criterios (97% vs. 91%). No observamos diferencias diagnósticas entre los casos con o sin taupatía subyacente. En pacientes diagnosticados clínicamente de bvFTD, el diagnóstico de "posible bvFTD" mostró un valor predictivo positivo para patología DLFT del 90%, independientemente de la proteinopatía subyacente. Diagnósticos clínicos falsos positivos fueron básicamente la EA. Estos casos tenían mayor edad, menor historia familiar de demencia y un cuadro clínico principalmente de apatía. Los criterios revisados de bvFTD reflejan una buena sensibilidad y valor predictivo positivo, tanto en casos de inicio temprano como de inicio tardío, independientemente de la patología DLFT subyacente.

B) También hemos contribuido en un estudio multicéntrico liderado por el profesor D. Bergeron en relación con la prevalencia de patología A β en las diferentes variantes de afasia primaria progresiva (PPA) y el efecto del alelo ApoE4. El estudio incluyó 1.251 pacientes con el diagnóstico de variantes de PPA (logopénica, no fluyente, semántica y mixta/ no clasificable) de 36 centros. El estudio mostró que la positividad amiloide- β era más prevalente en lvPPA (86%) que en nfvPPA (20%) o svPPA (16%; $p < 0,001$). La prevalencia de positividad amiloide- β aumentó con la edad en nfvPPA (de 10% a los 50 años, a 27% a los 80 años, $p < 0,01$) y svPPA (de 6% a los 50 años a 32% a los 80 años, $p < 0,001$), pero no en lvPPA ($p = 0,94$). Entre las variantes PPA, los portadores de ApoE $\epsilon 4$ eran más frecuentemente amiloide- β positivos (58,0%) que los no portadores (35,0%, $p < 0,001$). Datos post mortem mostraron que la patología EA era el diagnóstico más frecuente en las lvPPA (76%), la DLFT-TDP-43 en la svPPA (80%), y DLFT-TDP/tau en las nfvPPA (64%). Este estudio muestra que la clasificación actual de las PPA ayuda a predecir la patología subyacente entre las distintas cohortes clínicas y sugiere que la edad y el genotipo ApoE deben tenerse en cuenta cuando se interpreten los marcadores para amiloide- β en pacientes con PPA.

II. ELA

Hemos analizado 86 casos de donantes con ELA para identificar patologías concomitantes y su contribución al deterioro cognitivo. La edad media de inicio de síntomas motores fue de 63,2 años (rango 29-86). 27 pacientes (31,4%) presentaron deterioro cognitivo. Identificamos mutaciones en 12 sujetos (8 C9orf72, 2 TARDBP, 1 TBK1, 1VCP), y la mayoría (83%) desarrolló síntomas cognitivos durante la enfermedad. Los portadores de ApoE ϵ 4 mostraron una carga de patología EA más alta. En un pequeño porcentaje se identificaron cuerpos de Lewy, así como AgD y PART. Los pacientes con deterioro cognitivo tenían un estadiaje de la ELA según Brettschneider más alto. En este análisis preliminar hemos observado que el deterioro cognitivo es un hallazgo frecuente en pacientes con ELA. En nuestra serie parece que el sustrato neuropatológico es mixto y no es debido únicamente a la presencia extramotora de TDP43 ni de esclerosis hipocampal, sino también por la presencia de PART y gránulos argirófilos, cuerpos de Lewy y EA en edades más avanzadas (artículo en preparación).

III. Formas genéticas de DLFT/ELA con expansión C9orf72

Hemos realizado un cribado del córtex cerebeloso de la cohorte adulta del BTN (n=1500) con una tinción para ubiquitina/p62 para identificar potenciales portadores de una expansión de C9orf72, a parte de los donantes ya diagnosticados en vida. Hemos identificado un total de 21 donantes con la mutación. En estos casos hemos analizado la presencia de TDP43, alfa-internexina, beta-amiloide, tau y alfa-sinucleína en diferentes áreas cerebrales. Hemos detectado patología por cuerpos de Lewy/alfa-sinucleína en tres casos, probablemente haya influidos por el fenotipo clínico. Además hemos observado una frecuencia relativamente alta de primary age-related tauopathy, al margen de la patología TDP43.

5. Enfermedades priónicas:

I. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esporádica y genética

Hemos descrito las características clínico-patológicas, incluida la copatología EA y la calidad diagnóstica de nuestra serie post mortem de 160 casos de demencias rápidamente progresivas (DRP), desde 2001 a 2011. Las enfermedades priónicas representaron el diagnóstico neuropatológico más frecuente (67%), seguidas de patologías neurodegenerativas no priónicas (17%), generalmente EA y demencia por

cuerpos de Lewy, así como enfermedades no neurodegenerativas (16%). Eran 4 pacientes los que sufrieron enfermedades potencialmente tratables y fueron diagnosticados en vida de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Detectamos patologías concomitantes en 117 (73%). Entre todas las DRP, 51 mostraron una densidad moderada o frecuente de placas maduras de β -amiloide (placas neuríticas), que se consideran asociadas a los biomarcadores de amiloide positivos in vivo. La presencia de patologías concomitantes, especialmente EA, puede actuar como factor de confusión durante el proceso diagnóstico en vida.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Consideramos que nuestros resultados contribuyen a profundizar un poco más sobre los efectos de las proteínas agregadas en el cerebro, su frecuencia y relación con herramientas y criterios diagnósticos, que finalmente influirán en la toma de decisiones terapéuticas.

Hemos observado que la coexistencia de la patología Alzheimer, incluida la angiopatía amiloide en enfermedades primariamente no-Alzheimer es relativamente frecuente, en especial en las patologías por cuerpos de Lewy y enfermedades priónicas, sobre todo en edades más avanzadas. En cambio, es menos frecuente y de menor intensidad en otras patologías, como las degeneraciones lobares frontotemporales, en especial taupatías primarias tipo PSP o tipo IgLON5. Por ejemplo, en la PSP la carga y la distribución de la patología tau parece ser más relevante respecto a manifestaciones clínicas y datos demográficos que la presencia de copatología o determinantes genéticos. En la ELA hemos observado que el deterioro cognitivo es relativamente frecuente y que el sustrato neuropatológico parece ser mixto y no está únicamente determinado por la extensión extramotora de la patología TDP43 o la esclerosis hipocampal, sino también por la patología PART y de gránulos argirófilos y por cuerpos de Lewy y tipo EA en la población de edad más avanzada. Hemos observado hallazgos similares en donantes portadores de una expansión en C9orf72. Esta patología, que está en parte asociada al efecto del alelo $\epsilon 4$ de ApoE, potencialmente influye o modula el fenotipo clínico, haciendo que el diagnóstico clínico de la patología primaria sea aún

más difícil. No obstante, la presencia de múltiples patologías reafirma el concepto de "multimorbilidad" o "múltiples proteinopatías" subyacente en las enfermedades neurodegenerativas.

Asimismo hemos confirmado que los estudios neuropatológicos post mortem son una fuente muy valiosa de información adicional que no puede obtenerse in vivo y que ayudan a aclarar y expandir el diagnóstico clínico y las causas de demencia, facilitando así los estudios moleculares posteriores. Los cambios neuropatológicos tempranos en el cerebro (bioquímicos y morfológicos) son aún en gran parte desconocidos. Todo esfuerzo dirigido a entender mejor estos procesos biológicos resulta importante. Los bancos de tejidos neurológicos ofrecen así un marco único para la caracterización detallada neuropatológica y genética de los cerebros y a la vez aumenta su valor añadido para futuros investigadores que estudien las muestras de los donantes.

La información obtenida a partir de los estudios neuropatológicos contribuye sin lugar a dudas a una interpretación más adecuada de los resultados de biomarcadores disponibles en la actualidad (por ejemplo PET amiloide, biomarcadores de LCR), ya que cada vez es más importante la correcta clasificación de los pacientes para la estratificación diagnóstica y terapéutica. A su vez contribuye a mejorar la investigación en el campo de los biomarcadores y a facilitar su óptima aplicación en la práctica clínica diaria. Asimismo, la circunstancia de que una edad avanzada y ser portador del alelo $\epsilon 4$ de ApoE sean factores de riesgo para sufrir más copatologías será importante cuando se apliquen tratamientos dirigidos a proteínas específicas como son la tau, β -amiloide, alfa-sinucleína o TDP43, como ya empiezan a utilizarse en ensayos clínicos.

4. Bibliografía científica generada

Hemos publicado 12 artículos (y 3 adicionales sin citación de la Fundació la Marató de TV3), 8 de ellos posicionados en el primer cuartil Q1 de las categorías Pathology, Clinical Neurology y/o Neuroscience, resultando un factor de impacto total de 68,65. Los artículos están indexados en el Web of Science y han estado presentados en diversos congresos o conferencias internacionales (uno de ellos obtuvo el primer

premio al mejor póster). Nuestro trabajo ha recibido ya 96 citaciones a través del ISI Web of Science y 144 citaciones por Google Scholar.

A) Publicaciones con agradecimiento a la Fundació Marató de TV3 (por orden cronológico):

1. Grau-Rivera O, **Gelpi E**, Nos C, Gaig C, Ferrer I, Saiz A, Lladó A, Molinuevo JL, Graus F, Sánchez-Valle R; Neurological Tissue Bank Collaborative Group.

Clinicopathological Correlations and Concomitant Pathologies in Rapidly Progressive Dementia: A Brain Bank Series.

Neurodegener Dis. 2015;15(6):350-60.

2. Sierra M, **Gelpi E**, Martí MJ, Compta Y.

Lewy- and Alzheimer-type pathologies in midbrain and cerebellum across the Lewy body disorders spectrum.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2016 Jan 26. doi: 10.1111/nan.12308.

3. Balasa M, **Gelpi E**, Martín I, Antonell A, Rey MJ, Grau-Rivera O, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Lladó A; Catalan collaborative Study Group for FTLD.

Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Dec;41(7):882-92.

4. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, Cerquera C, Morenas E, Helgueta S, Muñoz L, Kulisevsky J, Martí MJ, Tolosa E, Clarimon J, Lleó A, **Gelpi E**.

Regional Overlap of Pathologies in Lewy Body Disorders.

J Neuropathol Exp Neurol. 2017 Mar 1;76(3):216-224.

5. Compta Y, Ramos-Campoy O, Grau-Rivera O, Colom-Cadena M, Clarimón J, Martí MJ, **Gelpi E**.

Conjoint FTLD-FUS of the neuronal intermediate filament inclusion disease type, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's pathology presenting as parkinsonism with early falls and late hallucinations, psychosis and dementia.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2017 Jun;43(4):352-357.

6. **Gelpi E**, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, Popovic M, Pretnar-Oblak J, Högl B, Schmutzhard E, Poewe W, Ricken G, Santamaria J, Dalmau J, Budka H, Revesz T, Kovacs GG.

Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy.

Acta Neuropathol. 2016 Oct;132(4):531-43.

7. Borrego-Écija S, Morgado J, Palencia-Madrid L, Grau-Rivera O, Reñé R, Hernández I, Almenar C, Balasa M, Antonell A, Molinuevo JL, Lladó A, Martínez de Pancorbo M, **Gelpi E**, Sánchez-Valle R.

Frontotemporal Dementia Caused by the P301L Mutation in the MAPT Gene: Clinicopathological Features of 13 Cases from the Same Geographical Origin in Barcelona, Spain.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2017;44(3-4):213-221.

8. Borrego-Écija S, Cortés-Vicente E, Cervera-Carles L, Clarimón J, Gámez J, Batlle J, Ricken G, Molina-Porcel L, Aldecoa I, Sánchez-Valle R, Rojas-García R, **Gelpi E**.

Does ALS-FUS without FUS mutation represent ALS-FET? Report of three cases.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Oct 29.

9. Vicente-Pascual M, Rossi M, Gámez J, Lladó A, Valls J, Grau-Rivera O, Ávila Polo R, Llorens F, Zerr I, Ferrer I, Nos C, Parchi P, Sánchez-Valle R, **Gelpi E**.

Variably protease-sensitive prionopathy presenting within ALS/FTD spectrum.

Ann Clin Transl Neurol. 2018 Sep 21;5(10):1297-1302. doi: 10.1002/acn3.632.
eCollection 2018 Oct.

10. Ramos-Campoy O, Ávila-Polo R, Grau-Rivera O, Antonell A, Clarimón J, Rojas-García R, Charif S, Santiago-Valera V, Hernandez I, Aguilar M, Almenar C, Lopez-Villegas D, Bajo L, Pastor P, Van der Zee J, Lladó A, Sanchez-Valle R, **Gelpi E**.

Systematic Screening of Ubiquitin/p62 Aggregates in Cerebellar Cortex Expands the Neuropathological Phenotype of the C9orf72 Expansion Mutation.

J Neuropathol Exp Neurol. 2018 Aug 1;77(8):703-709.

11. Cortés-Vicente E, Turon-Sans J, **Gelpi E**, Clarimón J, Borrego-Écija S, Dols-Icardo O, Illán-Gala I, Lleó A, Illa I, Blesa R, Al-Chalabi A, Rojas-García R.

Distinct Clinical Features and Outcomes in Motor Neuron Disease Associated with Behavioural Variant Frontotemporal Dementia.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2018 Jun 8;45(3-4):220-231.

12. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, **Gelpi E**, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Whitwell JL, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Corvol JC, Colosimo C, Dodel R, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris H, Nestor P, Oertel WH, Rabinovici GD, Rowe JB, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Litvan I, Stamelou M, Höglinger GU; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group.

Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?

Mov Disord. 2017 Jul;32(7):995-1005.

Colaboraciones en la misma línea de investigación en que por desgracia la Fundació Marató de TV3 no ha sido mencionada:

1. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, Pijnenburg Y, Keulen MA, Groot C, van Berckel BNM, van der Flier WM, Scheltens P, Rohrer JD, Warren JD, Schott JM, Fox NC, Sanchez-Valle R, Grau-Rivera O, **Gelpi E**, Seelaar H, Papma JM, van Swieten JC, Hodges JR, Leyton CE, Piguet O, Rogalsky EJ, Mesulam MM, Koric L, Nora K, Pariente J, Dickerson B, Mackenzie IR, Hsiung GR, Belliard S, Irwin DJ, Wolk DA, Grossman M, Jones M, Harris J, Mann D, Snowden JS, Chrem-Mendez P, Calandri IL, Amengual AA, Miguet-Alfonsi C, Magnin E, Magnani G, Santangelo R, Deramecourt V, Pasquier F, Mattsson N, Nilsson C, Hansson O, Keith J, Masellis M, Black SE, Matías-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Paquet C, Dumuirger J, Teichmann M, Sarazin M, Bottlaender M, Dubois B, Rowe CC, Villemagne VL, Vandenberghe R, Granadillo E, Teng E, Mendez M, Meyer PT, Frings L, Lleó A, Blesa R, Fortea J, Seo SW, Diehl-Schmid J, Grimmer T, Frederiksen KS, Sánchez-Juan P, Chételat G, Jansen W, Bouchard RW, Robert L Jr, Visser PJ, Ossenkoppele R.

Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia.

Ann Neurol. 2018 Sep 26. doi: 10.1002/ana.25333.

2. Vilas D, Sharp M, **Gelpi E**, Genís D, Marder KS, Cortes E, Vonsattel JP, Tolosa E, Alcalay RN.

Clinical and neuropathological features of progressive supranuclear palsy in Leucine rich repeat kinase (LRRK2) G2019S mutation carriers.

Mov Disord. 2018 Feb;33(2):335-338.

3. Vilas D, **Gelpi E**, Aldecoa I, Grau O, Rodriguez-Diehl R, Jaumà S, Martí MJ, Tolosa E.
Lack of central and peripheral nervous system synuclein pathology in R1441G LRRK2-associated Parkinson's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jul 27.

Artículos en preparación:

Grau-Rivera O, Compta Y, Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Pagonabarraga J, Calopa M, Bayès A, Hernandez I, Aguilar M, Genis D, Fernandez M, Munoz-Garcia, Cristina, Respondek G, Höglinger G, Antonell A, Gelpi E.

Concomitant pathologies and genetic determinants in progressive supranuclear palsy.

En preparación.

Sergi Borrego-Écija, Janina Turón, Teresa Ximelis, Iban Aldecoa, Laura Molina-Porcel, Mónica Povedano, Raquel Sánchez-Valle, Ricardo Rojas-García, Ellen Gelpi.

Concomitant pathologies and their contribution to cognitive decline in amyotrophic lateral sclerosis.

En preparación.