



Fundació
La Marató de TV3

20^e SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



RED CATALANA DE ATROFIA MULTISISTÉMICA: BIOMARCADORES Y PATOFISIOLOGÍA

Maria Josefa Martí Domènech

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

Gian Gaetano Tartaglia

Centre de Regulació Genòmica / CRG Fundació Privada Centre de Regulació Genòmica

1. Resumen del proyecto

Introducción

La atrofia multisistémica (AMS) es un proceso neurodegenerativo progresivo e incapacitante que se caracteriza por deterioro motor (parkinsonismo y/o ataxia cerebelosa) y disfunción autonómica. Neuropatológicamente se define por la presencia de inclusiones citoplasmáticas en células oligodendrogliales, que se forman por fibrilación de la proteína alfa-sinucleína. La caracterización clínica y neuropatológica de la AMS es incompleta, faltan biomarcadores específicos y su fisiopatología sigue siendo en gran parte desconocida.

Objetivos

(i) Elaborar un registro catalán de pacientes de AMS para una mejor caracterización clínica, (ii) crear un banco de muestras biológicas y líneas celulares, (iii) identificar proteínas y microRNA que interactúen con transcritos de alfa-sinucleína, que actúen como reguladores de su expresión y estén potencialmente implicados en la fisiopatología, y (iv) estudiarlos como posibles biomarcadores para la AMS.

Metodología

Se incluirá en el proyecto a 80-90 pacientes con AMS seguidos en diferentes centros terciarios catalanes con experiencia en trastornos del movimiento. Se recogerán muestras biológicas de líquido cefalorraquídeo (LCR), suero, plasma y piel para obtener fibroblastos y DNA. Mediante el análisis *in silico* y con *arrays* de proteínas se llevará a cabo la identificación de las proteínas y microRNA que interactúan con el RNA de alfa-sinucleína. Se utilizarán técnicas complementarias para estudiar estas proteínas y microRNA candidatas en AMS.

Resultados esperados

El registro clínico ofrecerá una oportunidad única para crear, por primera vez, un registro de pacientes de AMS en Cataluña, y para poner las bases de un repositorio amplio de muestras biológicas. Propondremos nuevas proteínas y microRNA involucrados en el procesamiento del RNA de alfa-sinucleína como posibles biomarcadores diagnósticos.

2. Resultados

Informe final

Durante el proyecto de 3 años financiado por La Marató de TV3 hemos completado las siguientes tareas:

- Completar una base de datos demográficos i clínicos creados específicamente para el registro.
- Reclutar un total de 80 pacientes afectados de AMS.

Finalizar como mínimo una visita de seguimiento en 61 pacientes.

- Recopilar información clínica exhaustiva y neuropsicológica completa en un total de 208 visitas (incluye visitas de referencia y de seguimiento para un total de 80 pacientes).
- Recoger 191 biomuestras de plasma, suero y ARN; 139 de orina; 56 de líquido cefalorraquídeo (LCR), y 46 muestras de biopsia cutánea.

Como hemos comentado anteriormente, hemos reclutado a un total de 80 pacientes con MSA, de los cuales 39 son mujeres y 41 son hombres. La media de edad de la visita basal es de 63,5 años, con un rango entre 42 y 83 años. La media de edad de aparición del primer síntoma motor es de 58 años (rango de 37 a 76 años), y la duración media de la enfermedad es de 5 años (63 meses). 44 casos (55%) tienen una variante probable o posible de MSA-P, y 36 (45%) tienen una variante probable o posible de MSA-C. En términos de biomuestras hemos recogido 46 muestras de biopsia cutánea, 56 muestras de LCR y 191 muestras de suero, sangre y ARN, así como 142 muestras de orina. El LCR y las biopsias cutáneas solo se recogieron en visitas de referencia (T0), pero se recogieron también muestras de sangre y orina durante las visitas de seguimiento cada 6 meses (T1, T2, T3, T4). Todos los materiales se almacenaron en un banco de muestras ubicado en el Hospital Clínic de Barcelona. Para las comparaciones grupales también hemos reclutado 6 controles sanos (3 F, 3 M) de una media de edad de 64 años sin trastornos neurológicos u otras enfermedades graves. Los controles (C) fueron sometidos a la misma evaluación clínica y evaluación neuropsicológica que los pacientes de MSA. Hemos recopilado sangre con suero, plasma y ARN de los 6 controles, y 4 fueron sometidos a una biopsia de piel y 3 a extracciones de LCR.

Sexo (n=80)	Hombres: 41	Mujeres: 39
Edad Media	63.5 años	
Variante de MSA (n=80)	MSA-P (Parkinsonian)	44
	MSA-C (Cerebellar)	36

		T0	T1 (6m)	T2 (12m)	T3 (18m)	T4 (24m)
Incluidos		80 + 6C	58	40	23	7
		T0	T1	T2	T3	T4
Evaluación Clínica		80+6C	58	40	23	7
Evaluación Neuropsiquiátrica		76+6C	55	36	20	5
Biomuestras coleccionadas	Sérum/plasma/RNA	80 +6 C	54	35	17	5
	Orina	71+6C	37	24	8	2
	LCR	56 + 3C	-	-		
	Fibroblastos (biopsias de piel)	46 + 4C	-	-		

3. Relevancia e implicaciones futuras

Actualmente el diagnóstico de AMS es clínico. Los casos son diagnosticados siguiendo pautas de consenso que establecen un diagnóstico posible o probable. El diagnóstico definitivo solo es posible en la autopsia. Los criterios de consenso son útiles, pero no siempre son capaces de diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, y no se han establecido valores predictivos para el pronóstico individual.

La AMS es una enfermedad rara con una incidencia de 0,6/100.000 y una prevalencia de 4/100.000, por tanto, la mayoría de los estudios son pequeños y los resultados significativos son difíciles de reproducir. Gracias a los datos recogidos durante estos tres últimos años, tenemos un número adecuado de pacientes para describir perfectamente los aspectos clínicos de la enfermedad con datos prospectivos longitudinales que pueden ayudar a actualizar las pautas clínicas para obtener un diagnóstico más preciso, incluso en el inicio de los casos. Averiguar el diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad será relevante, ya que se están desarrollando nuevas terapias que pueden modificar el curso de la enfermedad, como por ejemplo la inmunoterapia. A menudo, la AMS se diagnostica erróneamente como enfermedad de

Parkinson, y viceversa. Esto puede confundir los resultados de ensayos clínicos. Esperamos que nuestros datos clínicos sean valiosos para establecer mejores evaluaciones clínicas y mejor diferenciación clínica respecto a otras enfermedades. Nuestra colección de biomuestras puede ser útil para el descubrimiento de biomarcadores. La comprensión del perfil clínico de la enfermedad es importante, pero basarse exclusivamente en datos clínicos para el diagnóstico y el control prospectivo de la enfermedad es insuficiente. Tenemos proyectos de investigación en curso utilizando muestras de sangre para estudiar perfiles proteómicos y transcriptómicos diferenciales, así como de LCR para la investigación de características inflamatorias o metabólicas específicas de la enfermedad. La AMS necesita biomarcadores de diagnóstico objetivos para ayudar a un diagnóstico más preciso o incluso más definitivo. Los biomarcadores de progresión también son importantes para predecir el pronóstico y evaluar el efecto de posibles terapias futuras. En nuestro caso también se puede utilizar la recogida de muestras de sangre y orina para la investigación de biomarcadores de progresión, evaluando cambios moleculares específicos en un mismo paciente comparando su propia muestra en diferentes intervalos de 6 meses.

Finalmente, mediante el estudio de procesos transcriptómicos, inflamatorios y moleculares, se pone de manifiesto la fisiopatología de la enfermedad, que aún es muy desconocida. Comprendiendo los mecanismos patológicos de la enfermedad, se pueden probar nuevos enfoques terapéuticos. Además, con esta amplia cohorte de pacientes con AMS, otros centros pueden estar interesados en colaborar con nosotros para proyectos internacionales de investigación multicéntrica. De hecho, ya se han puesto en contacto con nosotros otros centros europeos y americanos con ganas de compartir información clínica y muestras con nosotros.

4. Bibliografía

Pósteres

Antonelli F, Muñoz E, Pagonabarraga J, Hernández-Vara J, Bayés À, de Fàbregues O, Valldeoriola F, Tolosa E, Compta Y, Ezquerria M, Fernández R, Calopa M, Jauma S, Pujol M, Puente, V, Cámara A , Planellás L, Martí MJ.

The Catalan multiple system atrophy-registry (CMSAR).

Abstract aceptado en el 5th International Congress on Multiple System Atrophy; póster número: 132; Salerno, 22-23 de abril de 2016.

Antonelli F, Muñoz E, Pagonabarraga J, Hernández-Vara J, Bayés À, de Fàbregues O, Valldeoriola F, Tolosa E, Compta Y, Ezquerra M, Fernández R, Calopa M, Jauma S, Pujol M, Puente, V, Cámara A, Planellás L, Martí MJ.

The Catalan multiple system atrophy-registry (CMSAR).

Abstract aceptado en el **20th International Congress of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)**; póster número: 151; Berlín, 19-23 de junio de 2016.

Compta Y, Antonelli F, Fernández M, Bravo P, Soto M, Cámara A, Giraldo DM, Martí MJ, en nombre del Catalan-MSA-Registry Group.

Cerebrospinal Fluid Levels of Coenzyme Q10 are Reduced in Multiple System Atrophy [abstract].

Mov Disord. 2017; 32 (supl. 2).

Aceptado en el **21th International Congress of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)**; póster número: 172; Vancouver, 4-8 de junio de 2017.

Enlace: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/cerebrospinal-fluid-levels-of-coenzyme-q10-are-reduced-inmultiple-system-atrophy/>

Giraldo D, Compta Y, Antonelli F, Muñoz E, Cámara A, Pagonabarraga J, de Fàbregues O, Hernández-Vara J, Valldeoriola F, Tolosa E, Pont MC, Jauma S, Bayés À, Caballol N, Calopa M, Pastor P, Planellás L, Pujol M, Puente V, Ávila A, Martí MJ.

Cognitive Impairment in MSA Patients from the Catalan Multiple System Atrophy Registry (CMSAR) [abstract].

Mov Disord. 2017; 32 (supl 2).

Aceptado en el **21th International Congress of The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)**; póster número: 166; Vancouver, 4-8 de junio del 2017.

Enlace: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/cognitive-impairment-in-msa-patients-from-the-catalanmultiple-system-atrophy-registry-cmsar/>

Compta Y, Dias S, Pulido-Salgado M, Giraldo D, Pérez-Soriano A, Fernández M, Cámara A, Bravo P, Muñoz E, Saura J, Martí MJ.

Cerebrospinal fluid levels of cytokines in multiple system atrophy: A cross-sectional study of the Catalan MSA registry (CMSAR) [abstract].

Mov Disord. 2018; 33 (supl 2).

Enlace: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/>

[cerebrospinal-fluid-levels-of-cytokines-in-multiple-system-atrophy-a-cross-sectional-study-of-the-catalan-msa-registry-cmsar/](http://www.mdsabstracts.org/abstract/cerebrospinal-fluid-levels-of-cytokines-in-multiple-system-atrophy-a-cross-sectional-study-of-the-catalan-msa-registry-cmsar/)

Giraldo DM, Pérez Soriano A, Ríos Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Pagonabarraga J, Valldeoriola F, Hernández-Vara J, Jauma Classen S, Puente V, Pont C, Caballol N, Tolosa E, Bayés À, Campdelacreu J, de Fàbregues O, Ávila A, Calopa M, Gaig C, Fabregat N, Pastor P, Aguilar M, Pujol M, Planellás L, Cámara A, Martí MJ.

Non-motor symptoms in patients from the Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR) [abstract].

Mov Disord. 2018; 33 (suppl 2).

Enlace: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/non-motor-symptoms-in-patients-from-the-catalonian-multiple-system-atrophy-registry-cmsar/>

Pérez-Soriano A, Giraldo DM, Ríos-Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, en nombre del Catalanian-MSA-Registry.

The Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR): The motor features and their impact on disability status in MSA patients [abstract].

Mov Disord. 2018; 33 (suppl 2).

Enlace: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/the-catalonian-multiple-system-atrophy-registry-cmsar-the-motor-features-and-their-impact-on-disability-status-in-msa-patients>

Comunicaciones generales en la XXI y la XXII reuniones anuales de la Societat Catalana de Neurologia, mayo del 2017 y del 2018, Barcelona

Compta Y, Antonelli F, Fernández M, Bravo P, Soto M, Cámara A, Giraldo DM, Martí MJ, en nombre del Catalan-MSA-Registry Group.

Cerebrospinal Fluid Levels of Coenzyme Q10 are Reduced in Multiple System Atrophy.

Giraldo D, Compta Y, Antonelli F, Muñoz E, Cámara A, Pagonabarraga J, de Fàbregues O, Hernández-Vara J, Valldeoriola F, Tolosa E, Pont MC, Jauma S, Bayés À, Caballol N, Calopa M, Pastor P, Planellás L, Pujol M, Puente V, Ávila A, Martí MJ.

Cognitive Impairment in MSA Patients from the Catalan Multiple System Atrophy Registry (CMSAR).

Pérez-Soriano A, Giraldo DM, Ríos-Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, en nombre del Catalanian-MSA-Registry.

The Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR): The motor features and their impact on disability status in MSA patients.

Giraldo DM, Pérez Soriano A, Ríos Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Pagonabarraga J, Valldeoriola F, Hernández-Vara J, Jauma Classen S, Puente V, Pont C, Caballol N, Tolosa E, Bayés À, Campdelacreu J, de Fàbregues O, Ávila A, Calopa M, Gaig C, Fabregat N, Pastor P, Aguilar M, Pujol M, Planellás L, Cámara A, Martí MJ.

Non-motor symptoms in patients from the Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR).

MÁSTERES

Cerebrospinal fluid inflammation biomarkers in multiple system atrophy. Sara Dias. 16 de junio de 2017.

Cognitive and Neuropsychiatric impairment in multiple system atrophy. Darly Milena Giraldo. 16 de junio de 2017.

BECA DE DOCTORADO

Alexandra Pérez Soriano ha obtenido una beca para hacer la tesis titulada *PhD4MD fellowship* y trabajará en el proyecto de colaboración entre dos centros de investigación "Multiple System Atrophy: Synuclein Regulation and Biomarkers Discovery" (Dr. Gian Tartaglia, CRG, y Dr. Maria José Martí, IDIBAPS) desde octubre del 2017 al 2020.

PAPERS

Marchese D, Botta-Orfila T, Cirillo D, Rodríguez JA, Livi CM, Fernández-Santiago R, Ezquerro M, Martí MJ, Bechara E, Tartaglia GG, Catalan MSA Registry (CMSAR).

Discovering the 3' UTR-mediated regulation of alpha-synuclein.

Nucleic acids research, 2017, 45(22), 12888-12903.

Compta Y, Giraldo DM, Muñoz E, Antonelli F, Fernández M, Bravo P, Soto M, Cámara A, Torres F, Martí MJ, Ávila A, Bayés À, Botta-Orfila T, Caballol N, Calopa M, Campdelacreu J, Ezquerra M, de Fàbregues O, Fernández-Santiago R, Hernández-Vara J, Jaumà S, Marchese D, Pagonabarraga J, Pastor P, Planellàs L, Pont-Sunyer C, Puente V, Pujol M, Saura J, Tartaglia GG, Tolosa E, Valldeoriola F.

Cerebrospinal fluid levels of coenzyme Q10 are reduced in multiple system atrophy.

Parkinsonism & Related Disorders, volumen 46, 2018, pág. 16-23, ISSN: 1353-8020, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.010>.

Abos A, Baggio H, Segura B, Campabadal A, Uribe C, Milena D, Pérez A, Muñoz E, Compta Y, Junque C, Martí MJ.

Probabilistic tractography for the characterization of white matter abnormalities and discrimination of multiple system atrophy from Parkinson's disease.

Manuscrito número: HBM-18-1231. Pendiente de revisión y aprobación por la oficina editorial de Human Brain Mapping.

Compta Y, Dias S, Giraldo DM, Pérez-Soriano A, Muñoz E, Saura J, Fernández M, Bravo P, Cámara A, Pulido-Salgado M, Painous C, Martí MJ* en nom del consorci CMSAR.

Cerebrospinal Cytokines levels as biomarkers of multiple system atrophy: A cross-sectional study of The Catalan MSA Registry (CMSAR).

Parkinsonism & Related Disorders (en proceso de publicación).

Manuscritos en proceso de redacción y revisión:

Pérez Soriano A, Giraldo DM, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, en nom del Catalanian-MSA-Registry.

Non-motor symptoms in the catalonian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR)

Pérez Soriano A, Arnal Segura M, Fernández M, Botta-Orfila T, Ezquerra M, Fernández-Santiago R, Tartaglia GG, Compta Y, Martí MJ.

Transcriptomics and biomarker discovery.

Pérez Soriano A, Arnal Segura M, Fernández M, Botta-Orfila T, Ezquerra M, Fernández-Santiago R, Tartaglia GG, Compta Y, Martí MJ.

MiRNA differential expression between MSA and controls discovery.