



**Fundació**  
La Marató de TV3

20<sup>è</sup> SIMPOSIUM  
Enfermedades neurodegenerativas



# MARCADORES EN SANGRE Y NEUROFISIOLÓGICOS DE LA PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

**Javier Pagonabarraga**

Institut Investigacions Biomèdiques Sant Pau - HStPau

## 1. Resumen del proyecto

Los objetivos de este proyecto han sido la caracterización y progresión de los déficits cognitivos y neuropsiquiátricos de una muestra de pacientes con Parkinson sin demencia y su correlación con marcadores plasmáticos, de neuroimagen y neurofisiológicos, con el objetivo de poder identificar marcadores precoces de progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

Los marcadores plasmáticos (microRNA, Nfl), de neuroimagen y neurofisiológicos (potenciales evocados cognitivos y *resting*-EEG) seleccionados se caracterizan por poder ser generalizables entre diferentes centros (tanto a nivel asistencial como de investigación) y ser útiles para el paciente individual.

## 2. Resultados

Para poder conseguir estos objetivos, reclutamos a una nueva cohorte de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) sin demencia ( $n = 105$ ) y 55 controles sanos, y los seguimos durante 2 años, manteniendo una tasa de pérdida de seguimiento  $< 10\%$  de la muestra basal.

A nivel basal y durante el seguimiento se ha realizado de manera sistemática una exploración neuropsicológica y neuropsiquiátrica extensa, se recogieron muestras de plasma y se realizaron pruebas de imagen y potenciales evocados cognitivos tanto en los pacientes como en los controles sanos.

Con esta información hemos podido detectar:

a. **Patrones de disfunción neurofisiológica** que caracterizan el estado de deterioro cognitivo leve, así como marcadores electrofisiológicos asociados al desarrollo de alucinaciones menores, que a su vez parecen constituir un factor de riesgo para la progresión hacia la demencia en la EP. En concreto, el desarrollo de deterioro cognitivo leve se asocia con el aumento de latencias en los PEV N170 de manera bilateral, con el aumento de latencia en la onda P3b, y con la disminución de potencial y el aumento de latencia de la onda N400. Todos estos potenciales, mediante técnicas de localización

del foco generador del PEV (SPM, LORETA), se localizan en regiones temporales y temporoparietooccipitales, lo que refuerza su papel como marcadores de disfunción de regiones corticales que previamente se han asociado con una mayor progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Los datos obtenidos están en proceso de preparación de manuscritos (P3b, N170) o en proceso de revisión por revistas internacionales (N400).

b. A nivel de **neuroimagen** hemos podido definir perfiles de disfunción de redes neuronales asociadas tanto al desarrollo de deterioro cognitivo leve como al desarrollo de alucinaciones menores, y hemos asociado alteraciones genéticas previamente asociadas con mayor gravedad de deterioro cognitivo en la EP con una pérdida de volumen cortical (COMT 158Val / Val, SNCA rs356181, MAPT H1H1). En concreto, el desarrollo de las alteraciones cognitivas más iniciales de la enfermedad se relaciona con la disrupción progresiva de la red atencional ventral (ínsula anterior, córtex cingulado anterior dorsal) junto con las regiones posteriores de la red neuronal por defecto (precúneo, córtex cingulado posterior). Mientras que la presencia de alucinaciones menores se relaciona con la pérdida de conectividad de las regiones posteriores de la red neuronal por defecto con las redes atencionales dorsales y ventrales, junto con un estado de hiperconectividad funcional entre el córtex cingulado posterior y las regiones corticales implicadas en el procesamiento del movimiento en la periferia del campo visual.

c. A nivel de biomarcadores, aún en proceso de análisis final, hemos observado relaciones significativas con microRNA asociados a procesos de disfunción de estrés oxidativo, así como con marcadores de neurodegeneración global. Todos estos datos están en proceso de redacción de manuscritos.

### 3. Relevancia e implicaciones futuras

El estudio multimodal a diferentes niveles (biomarcadores plasmáticos, neurofisiología y neuroimagen) en una cohorte de pacientes seguidos longitudinalmente de manera sistemática tiene una relevancia fundamental para poder diferenciar de forma objetiva y generalizable a nivel del paciente individual (*single patient level*) aquellos pacientes

con enfermedad de Parkinson sin demencia que tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos cognitivos o psiquiátricos graves.

Asimismo, y dado que las alteraciones cognitivas y psiquiátricas se asocian con un ritmo de progresión más acelerado de la enfermedad, estos mismos marcadores serán útiles para identificar a pacientes concretos con una forma más invasiva de enfermedad de Parkinson.

Finalmente, dado que los marcadores encontrados se asocian con la disfunción de regiones cerebrales específicas y de vías metabólicas determinadas, la selección de estos pacientes permitirá un estudio genético y molecular más dirigido que puede ser de vital importancia para identificar nuevas dianas terapéuticas específicas para este subgrupo de pacientes, lo que maximiza a la vez que los ensayos clínicos vayan dirigidos a los pacientes que más se pueden beneficiar.

Todos estos hallazgos van en la línea de la perspectiva actual de la medicina personalizada, entendiendo que bajo una misma enfermedad (o síndrome) hay una variedad de pacientes con un sustrato genético y molecular diferencial que requieren tratamientos dirigidos para cada persona en particular.

#### 4. Bibliografía

1. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Botí M, Pérez-Pérez J, Bejr-Kasem H, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Izquierdo C, Gironell A, Gómez-Ansón B, Kulisevsky J, Pagonabarraga J.

*A divergent breakdown of neurocognitive networks in Parkinson's Disease mild cognitive impairment.*

Hum Brain Mapp. 2019 Apr 1

2. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. *Reduced gray matter volume in cognitively preserved COMT 158Val/Val Parkinson's disease patients and its association with cognitive decline.*

Brain Imaging Behav. 2019 Jan 5. doi: 10.1007/s11682-018-0022-y. [EPUB: publicación electrónica previa a la impresión.]

3. Bejr-Kasem H, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Aracil-Bolaños I, Pérez-Pérez J, Ángeles Botí M, Campolongo A, Izquierdo C, Pascual-Sedano B, Gómez-Ansón B, Kulisevsky J.  
*Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease.*  
Mov Disord. 2019 Jan;34(1):78-86. doi: 10.1002/mds.27557. Epub 2018 Dec 10.
4. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Cortical Thinning Associated with Age and CSF Biomarkers in Early Parkinson's Disease Is Modified by the SNCA rs356181 Polymorphism.*  
Neurodegener Dis. 2018 Oct 18;18(5-6):233-238.
5. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Early Gray Matter Volume Loss in MAPT H1H1 de Novo PD Patients: A Possible Association With Cognitive Decline.*  
Front Neurol. 2018 May 30;9:394
6. Fernández-Bobadilla R, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Development and validation of an alternative version of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS).*  
Parkinsonism Relat Disord. 2017 Oct;43:73-77.
7. Spataro N, Roca-Umbert A, Cervera-Carles L, Vallès M, Anglada R, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J, Casals F, Clarimón J, Bosch E.  
*Detection of genomic rearrangements from targeted resequencing data in Parkinson's disease patients.*  
Mov Disord. 2017 Jan;32(1):165-169.
8. Martínez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Fernández-Bobadilla R, Marín-Lahoz J, Riba J, Kulisevsky J.  
*Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes.*  
Brain Imaging Behav. 2017 Oct;11(5):1334-1342.

9. Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marín J, Pascual-Sedano B, García C, Gironell A, Kulisevsky J.

*Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase.*

Mov Disord. 2016 Jan;31(1):45-52.