



Fundació

La Marató de TV3

20^e SIMPOSIUM

Enfermedades neurodegenerativas



ESTUDIO DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL GENÉTICA EN FASES PRECLÍNICAS Y CLÍNICAS INICIALES: PERFIL COGNITIVO, NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL Y MARCADORES BIOQUÍMICOS

Raquel Sánchez del Valle Díaz

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

1. Resumen del proyecto y resultados

La demencia frontotemporal es la segunda demencia neurodegenerativa en frecuencia en sujetos menores de 65 años. Actualmente no existen tratamientos que hayan demostrado que pueden modificar el curso evolutivo de la enfermedad. Encontrar una cura se ve dificultado porque la demencia frontotemporal no es una entidad nosológica homogénea, sino que bajo este nombre se agrupan un conjunto de proteínopatías que, si bien se presentan con síntomas comunes, son difícilmente identificables en vida con los biomarcadores disponibles actualmente. La demencia frontotemporal tiene un importante componente familiar, estimándose que hasta un 40% de los casos tienen un familiar en primer grado con otra enfermedad neurodegenerativa. Según las series, se puede identificar una mutación patogénica en un 5-15% de los casos. De ellas, las más frecuentes en nuestro medio son la expansión patológica en C9ORF72, las mutaciones en el gen de progranulina (GRN) y las mutaciones en el gen de la proteína asociada a microtúbulos tau (MAPT). Las formas genéticas de demencia frontotemporal permiten, por una parte, identificar en vida la proteinopatía causal de la enfermedad y, por otra, permiten estudiar las fases iniciales de la enfermedad, previas al inicio de los síntomas, estudiando a los familiares en primer grado de los pacientes identificados, dado que tienen un riesgo de un 50% de ser portadores de la mutación causal y, por tanto, de desarrollar la enfermedad en un futuro. Las formas genéticas de demencia frontotemporal son individualmente enfermedades minoritarias, por lo que se precisan centros de referencia y estudios multicéntricos para llevar a cabo este tipo de estudios. En este contexto se planteó el presente proyecto, cuyo objetivo principal es estudiar las características clínicas y cognitivas y los marcadores de neuroimagen y bioquímicos, con su evolución temporal, de sujetos portadores de mutaciones causantes de demencia frontotemporal genética, comparándolos con sus familiares no portadores.

El primer resultado obtenido dentro del presente proyecto financiado por la Fundació La Marató en su convocatoria del 2014 sobre enfermedades neurodegenerativas ha sido la inclusión de nuestro grupo en la Iniciativa para la demencia frontotemporal genética (Genetic Frontotemporal Dementia Initiative, GENFI, <http://genfi.org.uk/index.html>) en su fase 2. GENFI es un proyecto multicéntrico que agrupa actualmente 26 centros europeos y canadienses, liderados por el Dr. Jonathan Rohrer, del University College of London. En la primera fase del proyecto (GENFI-1, 2012-2015) no se incluyó ningún centro español. En mayo del 2015 se inició la segunda fase del proyecto multicéntrico

(GENFI-2, de mayo del 2015 a mayo del 2020). Fondos públicos y filantrópicos británicos sostienen la plataforma de coordinación multicéntrica, pero cada uno de los centros participantes debe financiar los gastos de adquisición de datos que se generen en su centro y, por tanto, disponer de financiación propia para poder ser incluido. Nuestro centro, debido a la experiencia previa en el estudio de esta enfermedad y gracias a la financiación obtenida a través del presente proyecto, pudo unirse a esta iniciativa, siendo el primer centro del Estado español participante. A través de su pertenencia a GENFI participa también en la Frontotemporal Prevention Initiative, que engloba también centros estadounidenses y australianos interesados en esta patología con la finalidad de profundizar en el conocimiento de estas enfermedades y diseñar y promover la realización de ensayos clínicos en esta población.

Según el cronograma previsto, durante el primer semestre del proyecto se procedió a realizar el proceso de adaptación de las escalas y baterías al protocolo del consorcio GENFI a nuestro medio, de certificación de la adquisición de las pruebas de neuroimagen por resonancia magnética y de otros procedimientos necesarios para poder participar en el estudio multicéntrico.

En septiembre del 2015 se incluyó el primer voluntario en el estudio en nuestro centro. Desde entonces y hasta marzo del 2019, 52 sujetos, afectados de demencia frontotemporal genética o familiares en primer grado y, por tanto, sujetos en riesgo de desarrollarla en el futuro, han sido incluidos en el proyecto GENFI-2 en nuestro centro (site 15). Todos ellos han participado en el estudio clínico, cognitivo, de biomarcadores bioquímicos y estudios de resonancia magnética. Los datos de estos sujetos se han enviado al centro coordinador y se han integrado con los del resto de sujetos procedentes de otros centros GENFI y forman parte de la fase 3 de análisis de datos (Data freeze 3, mayo del 2017) y posteriores.

En el estudio multicéntrico se recogieron datos retrospectivos de 3.020 individuos, de 1.269 familias, con demencia frontotemporal genética. La edad de inicio de los síntomas clínicos de la enfermedad variaba en función del gen afecto. La edad media de inicio en portadores de C9ORF72 es de 58,6 años (DE 9,9); en portadores de mutación en MAPT, de 50,4 (9,6), y de 61,4 (8,9) en portadores de mutaciones en GRN. Se evaluó la correlación entre la edad de inicio real y la edad de inicio prevista en relación con la edad de inicio en el padre afecto o la media de inicio en la familia. La

correlación más fuerte se observó en portadores de mutaciones en MAPT ($r = 0,55$, $p < 0,001$ y $r = 0,67$, $p < 0,001$) (Katrina M. Dick *et al.*, ICFTD, Múnich, 2016, artículo en fase de redacción).

Se investigaron los niveles de cadenas ligeras de neurofilamentos (NfL) en líquido cefalorraquídeo en 174 sujetos (48 controles, 40 portadores presintomáticos y 86 pacientes con mutaciones en los genes MAPT, GRN y C9orf72) y NfL sérico en 118 sujetos (39 controles, 44 portadores presintomáticos y 35 pacientes). En 55 sujetos se determinó tanto el LCR como el suero. Los niveles de NfL en el LCR en pacientes (mediana 6.762 pg/mL, rango intercuartil 3.186-9.309 pg/mL) se encontraban elevados en comparación con los portadores presintomáticos (804 pg/mL, 627-1.173 pg/mL, $p < 0,001$), permitiendo una buena discriminación entre grupos. Los niveles de NfL séricos se correlacionaban con los niveles en el LCR ($r = 0,87$, $p < 0,001$) y se encontraba asimismo elevado en pacientes. Las muestras longitudinales en los convertidores mostraron un aumento de tres a cuatro veces en los niveles de NfL en el LCR tras el inicio de los síntomas. Además, los niveles de NfL en pacientes se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad, la atrofia cerebral, la tasa de atrofia cerebral anualizada y la supervivencia. Estos hallazgos sugieren que los niveles de NfL, tanto en el suero como en el LCR, tienen el potencial de servir como biomarcadores del inicio clínico de la enfermedad y tienen un valor pronóstico en el FTD genético (Meeter *et al.*, 2016).

En un estudio multicéntrico en el que participaron 30 centros se realizó un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) utilizando el chip Illumina Human OmniExpress en 501 portadores de 114 mutaciones diferentes en el gen GRN y 1.173 controles pareados. El rango de edad de inicio en los pacientes era de 39 a 87 años. Se obtuvo una señal significativa con rs6966915 en TMEM106B ($p = 7.89e^{-10}$, OR = 0,54 [0,45-0,66]) sugiriendo que este es un factor modificador del riesgo en portadores de mutaciones en GRN (Pottier *et al.*, 2018).

Si bien el objetivo primordial de este proyecto es estudiar las características clínicas y cognitivas y los marcadores de neuroimagen y bioquímicos junto a su evolución temporal, en sujetos portadores de mutaciones causantes de demencia frontotemporal genética de manera multicéntrica, aportar datos desde nuestro centro a la iniciativa GENFI y participar en el análisis de datos, generar y testar nuevas hipótesis, también

se han realizado algunos estudios de manera unicéntrica que han generado resultados de interés.

Analizamos los hallazgos neuropatológicos y patrones inmunohistoquímicos de 9 pacientes con la mutación P301L que fueron donantes del Banco de Tejidos Neurológicos, en el Biobanco, Hospital Clínic-IDIBAPS. Todos los casos presentaban una taupatía astrogliar, oligoglial y neuronal de tipo 4R con presencia de cuerpos tipo mini-Pick frecuentes en el giro dentado, sugiriendo que la mutación P301L presenta un patrón histológico e inmunohistoquímico relativamente homogéneo en esta población (Borrego-Ecija *et al.*, 2018).

Asimismo analizamos 20 *single nucleotid polymorphisms* (SNPs) con una *minor allele frequency* (MAF) $\geq 0,2$ en el gen de MAPT (17q21-22) en 20 sujetos, de los que 15 eran portadores de la mutación P301L, pertenecientes a 9 familias aparentemente no relacionadas con demencia frontotemporal (DFT) ligada a la mutación P301L, procedentes de la comarca del Baix Llobregat. El análisis reveló que todos los portadores de la mutación presentaban el mismo haplotipo para los SNP analizados, lo que sugiere un origen ancestral común y, por tanto, un efecto fundador de la mutación P301L en el gen de MAPT en esta área geográfica (Borrego-Ecija *et al.*, 2018).

En la cohorte del Banco de Tejidos Neurológicos del Hospital Clínic-IDIBAPS de 1.800 cerebros de donantes adultos independientemente de sus fenotipos clínicos o neuropatológicos estudiamos la presencia de inclusiones ubiquitina/p62 positivas en las células granulares del cerebelo. Se encontraron estas inclusiones en 12 donantes. En todos los casos se confirmó la presencia de la expansión del hexanucleótido C9orf72 por estudio genético, sugiriendo que la presencia de inclusiones ubiquitina/p62 positivas en las células granulares del cerebelo es un marcador específico para la detección de una expansión patogénica en C9ORF72 (Ramos-Campoy *et al.*, 2018).

Actualmente se están realizando diferentes análisis de datos transversales y en breve se iniciará el análisis de los datos longitudinales obtenidos.

3. Relevancia e implicaciones futuras

Solo en la memoria final deberán presentarse las posibles implicaciones clínicas derivadas de los resultados y conclusiones de la investigación realizada o el posible impacto de dichos resultados en el manejo y cuidado de los enfermos y en futuras líneas de investigación. Las memorias anuales no será preciso que den respuesta a este apartado.

Como comentamos en apartados previos, este proyecto es de 5 años y, por tanto, no finaliza hasta mayo del 2020. En cualquier caso, las posibles implicaciones clínicas previsibles son:

1. Las caracterizaciones clínica, de neuroimagen, bioquímica y neuropatológica permitirán mejorar la detección de casos genéticos y establecer un pronóstico más adecuado en los pacientes y en los sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad.
2. La caracterización de los portadores de mutaciones causantes de demencia frontotemporal genética y la cuantificación de los cambios en biomarcadores, tanto en sujetos asintomáticos portadores de mutación como en sujetos sintomáticos, permitirán establecer marcadores de efecto biológico, marcadores de progresión y evaluar tamaños muestrales según el efecto esperado, datos imprescindibles para diseñar ensayos clínicos farmacológicos en esta población.

4. Bibliografía

Publicaciones generadas

(Se incluyen solo trabajos ya publicados; actualmente hay 5 trabajos derivados del presente proyecto que se encuentran en fase de redacción o revisión.)

1. Premi E, Calhoun VD, Diano M, Gazzina S, Cosseddu M, Alberici A, Archetti S, Paternicò D, Gasparotti R, van Swieten J, Galimberti D, **Sánchez-Valle R**, Laforce R Jr, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe J, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler C, Ducharme S, Gerhard A, Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Cappa S, Sorbi S, Padovani A, Rohrer JD, Borroni B.

Genetic FTD Initiative, GENFI. The inner fluctuations of the brain in presymptomatic Frontotemporal Dementia: The chronnectome fingerprint.

Neuroimage. 2019 Feb 1;189:645-654. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.080.
[EPUB antes de imprenta] PubMed PMID: 30716457.

2. Ramos-Campoy O, Ávila-Polo R, Grau-Rivera O, Antonell A, Clarimón J, Rojas-García R, Charif S, Santiago-Valera V, Hernández I, Aguilar M, Almenar C, López-Villegas D, Bajo L, Pastor P, Van der Zee J, Lladó A, **Sánchez-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. doi: 10.1093/jnen/nly047.
PubMed PMID: 29889265.

3. Meeter LHH, Gendron TF, Sias AC, Jiskoot LC, Russo SP, Donker Kaat L, Papma JM, Panman JL, van der Ende EL, Dopfer EG, Franzen S, Graff C, Boxer AL, Rosen HJ, **Sánchez-Valle R**, Galimberti D, Pijnenburg YAL, Benussi L, Ghidoni R, Borroni B, Laforce R Jr, Del Campo M, Teunissen CE, van Minkelen R, Rojas JC, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Karydas AM, Öijerstedt L, Scarpini E, Binetti G, Padovani A, Cash DM, Dick KM, Bocchetta M, Miller BL, Rohrer JD, Petrucelli L, van Swieten JC, Lee SE.

Poly(GP), neurofilament and grey matter deficits in C9orf72 expansion carriers.

Ann Clin Transl Neurol. 2018 Apr 6;5(5):583-597. doi: 10.1002/acn3.559. eCollection 2018 May. PubMed PMID: 29761121; PubMed CentralPMCID: PMC5945959.

4. Pottier C, Zhou X, Perkerson RB 3rd, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, Ghidoni R, Benussi L, Binetti G, López de Munain A, Zulaica M, Moreno F, Le Ber I, Pasquier F, Hannequin D, **Sánchez-Valle R**, Antonell A, Lladó A, Parsons TM, Finch NA, Finger EC, Lippa CF, Huey ED, Neumann M, Heutink P, Synofzik M, Wilke C, Rissman RA, Slawek J, Sitek E, Johannsen P, Nielsen JE, Ren Y, van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Christopher E, Murray ME, Bieniek KF, Evers BM, Ferrari C, Rollinson S, Richardson A, Scarpini E, Fumagalli GG, Padovani A, Hardy J, Momeni P, Ferrari R, Frangipane F, Maletta R, Anfossi M, Gallo M, Petrucelli L, Suh E, López OL, Wong TH, van Rooij JGJ, Seelaar H, Mead S, Caselli RJ, Reiman EM, Noel Sabbagh M, Kjolby M, Nykjaer A, Karydas AM, Boxer AL, Grinberg LT, Grafman J, Spina S, Oblak A, Mesulam MM,

Weintraub S, Geula C, Hodges JR, Piguet O, Brooks WS, Irwin DJ, Trojanowski JQ, Lee EB, Josephs KA, Parisi JE, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Sorbi S, Gearing M, Glass J, Beach TG, Black SE, Masellis M, Rogaeva E, Vonsattel JP, Honig LS, Kofler J, Bruni AC, Snowden J, Mann D, Pickering-Brown S, Diehl-Schmid J, Winkelmann J, Galimberti D, Graff C, Öijerstedt L, Troakes C, Al-Sarraj S, Cruchaga C, Cairns NJ, Rohrer JD, Halliday GM, Kwok JB, van Swieten JC, White CL 3rd, Ghetti B, Murell JR, Mackenzie IRA, Hsiung GR, Borroni B, Rossi G, Tagliavini F, Wszolek ZK, Petersen RC, Bigio EH, Grossman M, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Biernacka JM, Rademakers R.

Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study.

Lancet Neurol. 2018 Jun;17(6):548-558. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30126-1. EPUB 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29724592; PubMed Central PMCID: PMC6237181.

5. 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. doi: 10.1159/000480077. EPUB 2017 Sep 22. PubMed PMID: 28934750.

6. Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimón J, Lladó A, **Sánchez-Valle R**, Molinuevo JL, García-Ribas G, Compta Y, Martí MJ, Piñol-Ripoll G, Amer-Ferrer G, Noguera A, García-Martín A, Fortea J, Lleó A.

CSF sAPP β , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration.

Neurology. 2017 Jul 11;89(2):178-188. doi: 10.1212/WNL.0000000000004088. EPUB 2017 Jun 7. PubMed PMID: 28592456.

7. Meeter LH, Doppler EG, Jiskoot LC, **Sánchez-Valle R**, Graff C, Benussi L, Ghidoni R, Pijnenburg YA, Borroni B, Galimberti D, Laforce RJ, Masellis M, Vandenberghe R, Ber IL, Otto M, van Minkelen R, Papma JM, Rombouts SA, Balasa M, Öijerstedt L, Jelic V, Dick KM, Cash DM, Harding SR, Jorge Cardoso M, Ourselin S, Rossor MN, Padovani A,

Scarpini E, Fenoglio C, Tartaglia MC, Lamari F, Barro C, Kuhle J, Rohrer JD, Teunissen CE, van Swieten JC.

Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia.

Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jul 1;3(8):623-36. doi: 10.1002/acn3.325. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27606344; PubMed Central PMCID: PMC4999594.

Comunicaciones en congresos

Demencia frontotemporal causada por la mutación P301L en el gen MAPT: revisión clínica y neuropatológica de 13 casos.

Sergi Borrego, Joana Morgado, Oriol Grau, Ramón Reñé, Isabel Hernández, Mircea Balasa, Albert Lladó, Ellen Gelpi, **Raquel Sánchez-Valle.**

Presentada y seleccionada como comunicación estelar en la LXVII Reunión Anual de la SEN 2015, Valencia, 15 de noviembre de 2015.

Founder effect of P301L MAPT mutation in families with FTD in Baix Llobregat County (Barcelona, Spain).

Leire Palencia-Madrid; Sergi Borrego, Oriol Grau-Rivera, Ramón Reñé, Isabel Hernández, Consuelo Almenar, Anna Antonell, Albert Lladó, Mircea Balasa, Ellen Gelpi, Marian M. de Pancorbo, **Raquel Sánchez-Valle.**

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

Clinical and neuropathological features of Frontotemporal dementia caused by the P301L MAPT mutation in Baix Llobregat County (Barcelona, Spain).

Sergi Borrego, Joana Morgado, Oriol Grau, Ramón Reñé, Isabel Hernández, Consuelo Almenar, Mircea Balasa, Anna Antonell, Albert Lladó, Ellen Gelpi, **Raquel Sánchez-Valle.**

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

P301L MAPT mutation causes globular glial tauopathy.

Sergi Borrego, Joana Morgado, Oriol Grau, Consuelo Almenar, Mircea Balasa, Albert Lladó, Ellen Gelpi, **Raquel Sánchez-Valle.**

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

Utility of Ubiquitin/p62 aggregates screening in granular neurons of the cerebellar cortex in a Brain Bank: experience of the neurological tissue bank of the biobanc Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona (Spain).

R. Ávila *et al.*

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

Symptom Onset in Genetic Frontotemporal Dementia.

Katrina M Dick *et al.* en nom de la Frontotemporal dementia Prevention Initiative (FPI).

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

Global initiative to identify genetic modifiers of disease onset and presentation in patients with progranulin mutations.

Cyril Pottier *et al.*

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

Increased neurofilament light chain correlates with decreased white matter integrity in presymptomatic and symptomatic granulin carriers.

J. L. Panman *et al.*

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Múnich, del 31 de agosto al 2 de septiembre de 2016.

Novel P397S MAPT mutation causin late onset slow progressive frontotemporal dementia.

Sergi Borrego-Écija, Albert Lladó-Plarrumaní, Joan Puig Anton, Inmaculada Pericot, Carme Prat-Bravo, Maria Teresa Abellan, Jaume Olives, Neus Falgàs, Anna Antonell, **Raquel Sánchez-Valle.**

11th International Conference on Frontotemporal Dementias, Sídney, del 11 al 14 de noviembre de 2018.

Distinct age-related cortical thinning in asymptomatic progranulin (GRN) mutation carriers.

Roser Sala-Llonch, John van Swieten, Barbara Borroni, Fermín Moreno, Mario Masellis, Carmela Tartaglia, Caroline Graff, Daniela Galimberti, Robert Laforce, James Rowe, Elizabeth Finger, Rik Vandenberghe, Fabrizio Tagliavini, Alexandre de Mendonça, Isabel Santana, Matthias Synofzik, Simon Ducharme, Johannes Levin, Adrian Danek, Alex Gerhard, Markus Otto, Chris Butler, Giovanni Frisoni, Stefano Cappa, Carolin Heller, Rhian Convery, Katrina M Moore, Jonathan D Rohrer, **Raquel Sánchez-Valle**, en nom de la Genetic FTD Initiative (GENFI).

11th International Conference on Frontotemporal Dementias, Sídney, del 11 al 14 de noviembre de 2018.