



Fundació
La Marató de TV3

20^è SIMPOSIUM
Enfermedades neurodegenerativas



CONECTÓMICA CEREBRAL E IMAGEN METABÓLICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA RATA TGF344-AD: UN NUEVO ENFOQUE PARA EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Guadalupe Soria Rodríguez

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

1. Resumen del proyecto

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva relacionada con la edad y, debido a su gran prevalencia, se ha convertido en una preocupación importante para la atención médica. El desarrollo de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer se ha visto obstaculizado por la falta de traslacionalidad en la investigación preclínica, lo que subraya la necesidad de un cambio en el paradigma para estudiar este trastorno. Proponemos una forma novedosa e integradora de estudiar la EA con resonancia magnética (RMN) longitudinal y multimodal y espectroscopia para obtener conectividad cerebral, funcional y estructural, y datos metabólicos en un modelo animal con EA. La rata TgF344-AD es un nuevo y prometedor modelo de rata transgénica que manifiesta toda la patología de la enfermedad, la amiloidosis cerebral dependiente de la edad que precede a la tauopatía, la gliosis, la pérdida apoptótica de neuronas en la corteza cerebral y el hipocampo y la alteración cognitiva.

Los principales objetivos de este proyecto fueron los siguientes:

- 1) Mejorar los siguientes protocolos de adquisición de MRI para su uso en modelos de ratas experimentales: MRI funcional en estado de reposo (RSS-fMRI), imagen ponderada por difusión (DWI) y espectroscopia de resonancia magnética 1H (1H-MRS).
- 2) Realizar un estudio de MRI multimodal y longitudinal (cada 3 meses, de 12 a 60 semanas de edad) en ratas TgF344-AD y sus respectivos animales control para investigar especialmente las fases iniciales de la patología mediante la conectómica funcional (RSS-fMRI), la conectómica estructural (DWI) y la imagen metabólica 1H-MRS.
- 3) Correlacionar la información obtenida de las conexiones estructurales y funcionales y el estudio metabólico con los resultados cognitivos de una tarea de memoria de trabajo realizada por los mismos animales, para definir marcadores tempranos no invasivos de la enfermedad.

2. Resultados

Desde un punto de vista técnico, investigamos la influencia de la geometría de vóxeles en el análisis de imágenes ponderadas por difusión (DWI), comparando diferentes orientaciones de adquisición así como vóxeles isométricos y anisométricos. La dirección de adquisición con respecto a la orientación del campo magnético principal afectó los resultados de la difusión. Cuando la dirección de codificación de la adquisición no se alineó con el campo magnético principal, hubo más artefactos y una relación señal/ruido más baja que condujo a tensores menos anisotrópicos (valores anisotrópicos fraccionarios más bajos), lo que produjo resultados de peor calidad. También provocó diferencias en la reconstrucción de los tractos y en diferentes medidas de grafo que describen las redes cerebrales. Nuestros resultados resaltan la importancia de tener en cuenta los aspectos geométricos de las adquisiciones, especialmente al comparar los datos de difusión adquiridos utilizando diferentes geometrías (Tudela *et al.*, 2017. PLoS ONE 12 (1): e0170703).

Las imágenes espectroscópicas de RM de protones (MRSI) pueden proporcionar una variedad de imágenes moleculares a partir de modelos animales de enfermedades humanas, que son útiles para diferentes propósitos en investigación. Después de optimizar el procedimiento, escribimos un capítulo *hands-on* que describe un protocolo para la adquisición y el análisis *in vivo* de datos MRSI del cerebro de roedores (Simões *et al.*, 2018, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0_12).

Nuestro estudio longitudinal y multimodal realizado en ratas TgF344-AD generó una enorme cantidad de datos. Para la fase inicial del proyecto, que se asemeja a la fase silenciosa o preclínica de la EA, encontramos alteraciones en las redes estructurales globales y regionales junto con diferencias regionales en redes funcionales en ratas TgF344-AD adultas jóvenes en un período tan temprano como los 5 meses de edad. A nivel global, las redes estructurales mostraron una menor integración y segregación en las ratas transgénicas que en las de control, lo que apunta a un patrón diferente de conexiones anatómicas en los sujetos que desarrollan la patología. Las diferencias de conectividad estructural no llevaron a cambios en las métricas funcionales globales, probablemente debido a los cambios inducidos en la conectividad en estado de reposo por la larga fase de entrenamiento cognitivo que los animales experimentaron antes de la exploración por MRI. Las diferencias regionales, funcionales y estructurales, fueron

observadas en varias regiones relacionadas con la memoria y los circuitos de recompensa, que se conoce que están alteradas en pacientes con AD o MCI. Por lo tanto, este estudio sugiere un patrón de alteración en la red cerebral con consecuencias en la cognición ya presente en etapas muy tempranas de la enfermedad, cuando la mayoría de las características patológicas aún no se han detectado (Muñoz-Moreno *et al.*, 2018, *Alzheimer Research & Therapy*, 2018, 10:16). El estudio de seguimiento reveló que estas diferencias también se observaban posteriormente en el tiempo, junto con una evolución diferente de las métricas estructurales. Si bien el envejecimiento no tuvo un efecto significativo en la evolución de las métricas de red en el grupo de control, afectó significativamente las métricas en los animales transgénicos. En este grupo, las métricas aumentaron linealmente con la edad, con una disminución repentina en los valores métricos en el último punto de tiempo. Aunque no hubo diferencias significativas en las redes funcionales ni en el rendimiento cognitivo entre los grupos experimentales ni entre las diferentes edades estudiadas, la relación entre la cognición y la conectividad sí fue diferente entre los grupos. Mientras que los resultados de la memoria de trabajo estaban influenciados por la red cerebral estructural en animales transgénicos, la red funcional tuvo un efecto importante en el rendimiento de los sujetos control.

Además, encontramos cambios longitudinales en la conectividad funcional en ratas TgF344-AD en modo de reposo somatosensorial, sensoriomotor y red neuronal por defecto y su influencia en el resultado cognitivo. Además, las ratas TgF344-AD mostraron alteraciones en el perfil metabólico del hipocampo y el estriado asociado a una disminución de tau, especialmente pronunciada en las etapas iniciales, disminuciones de Glu, NAA y NAA_t y un aumento de Gln.

En conjunto, los resultados confirman los hallazgos observados en poblaciones humanas con riesgo de EA y proporcionan nuevos conocimientos sobre la evolución de las redes cerebrales afectadas por la enfermedad. Los resultados apoyan la idea de la EA como un continuo y la hipótesis de desconexión, apuntando a una organización diferente de las redes estructurales cuyas consecuencias en el deterioro cognitivo podrían compensarse con la conectividad funcional hasta las etapas avanzadas de EA, lo que sugiere que hay una influencia de la reserva cognitiva en la preservación de capacidades funcionales en individuos con EA.

3. Relevancia e implicaciones futuras

Hemos demostrado que en una fase temprana de la enfermedad donde se conservan las neuronas aún no se están acumulando placas de β -amiloide ni se observa una hiperfosforilación de la proteína tau y se pueden observar alteraciones de la conectividad estructural y funcional en ratas TgF344-AD. Algunas de estas alteraciones permanecen estables durante la progresión de la patología, otras evolucionan con el tiempo de una manera diferente en comparación con los animales de tipo salvaje. En conclusión, el análisis de conectividad de ratas TgF344-AD no solo reproduce los resultados observados en poblaciones humanas con riesgo de EA, sino que permite caracterizar las etapas anteriores de la enfermedad y hacer un seguimiento de su progresión para identificar los puntos de ruptura en la evolución de las redes. Estos resultados apuntan al potencial de la conectómica basada en MRI como biomarcador temprano de la EA.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de la EA como un continuo y la hipótesis de desconexión, apuntando a una organización diferente de la red cerebral estructural cuyas consecuencias en el deterioro cognitivo se pueden compensar con la conectividad funcional hasta las etapas avanzadas de la enfermedad.

Un hallazgo importante, aunque preliminar, de este proyecto sugiere que la estimulación cognitiva intensiva podría prevenir el deterioro cognitivo funcional observado en este modelo animal de EA a pesar de las alteraciones estructurales observadas.

4. Bibliografía

Tudela R, Muñoz-Moreno E, López-Gil X, Soria G.

Effects of orientation and anisometry of magnetic resonance imaging acquisitions on diffusion tensor imaging and structural connectomes.

Plos One. ISSN/ISBN: 1932-6203. 01-01-2017, vol.: 12, núm.: 1, pág.: ARTN e0170703 -. DOI:10.1371/journal.pone.0170703.

Simões R, Muñoz-Moreno E, Tudela R, Soria G.

¹H spectroscopic imaging of the rodent brain.

Methods in Molecular Biology. ISSN/ISBN: 1940-6029. 01-01-2018, vol.: 1718, pág.: 189-202. DOI:10.1007/978-1-4939-7531-0_12.

Muñoz-Moreno E, Tudela R, López-Gil X, Soria G.

Early brain connectivity alterations and cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease.

Alzheimer's Research and Therapy. ISSN/ISBN: 17589193. 02-07-2018, vol.: 10, núm.: 1, pág.: 16-16. DOI:10.1186/s13195-018-0346-2.

Muñoz-Moreno E, Tudela R, López-Gil X, Soria G.

Brain connectivity during Alzheimer's disease progression and its cognitive impact in a transgenic rat model.

En revisió a Translational Neurodegeneration - TNEU-D-19-00032.

En preparación:

Tudela R, Muñoz-Moreno E, Sala-Llonch R, López-Gil X, Soria G.

Connectivity evolution in functional resting state networks of the TgF344-AD rat model of Alzheimer's disease.

Muñoz-Moreno E, Simões RV, Tudela R, Soria G.

Brain metabolic changes associated to the progression of Alzheimer's disease in a transgenic rat model.

Sitjà L, Muñoz-Moreno E, Molina L, Tudela R, López-Gil X, Soria G.

Correlation between neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) and plaque quantification in a transgenic model of Alzheimer's disease.