



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



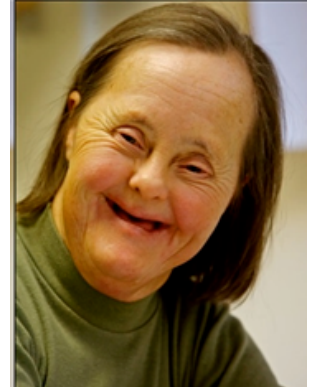
MALALTIA D'ALZHEIMER EN LA SÍNDROME DE DOWN. LCR, RM, EEG I PET ESTUDIS MULTIMODALS

Juan Fortea Ormaechea

Institut Investigacions Biomèdiques Sant Pau - HStPau

1. Resum

La síndrome de Down (SD) és la causa més important de discapacitat intel·lectual d'origen genètic en nens, amb una incidència, aproximadament, d'1 cas per cada 650-1.000 naixements.¹ En el 95% dels casos, l'SD és causada per una trisomia completa del cromosoma 21.² L'SD s'associa a diferents comorbiditats al llarg de la vida, però a l'edat adulta destaquen les malalties neurològiques, com l'epilèpsia d'inici tardà i, molt especialment, la malaltia d'Alzheimer (MA).³ La causa d'aquesta forta associació entre SD i MA és per la triplicació al gen de la proteïna precursora d'amiloide (APP per la sigla en anglès), que és codificat al cromosoma 21. La triplicació de l'APP és causa suficient per al desenvolupament d'una MA d'inici presenil, com manifesten els (pocs) casos de MA familiar per triplicació d'aquest gen sense trisomia al cromosoma 21. A més, la triplicació del gen de l'APP és també causa necessària per al desenvolupament d'una demència tipus MA en l'SD. Així doncs, aquells casos amb SD i una deleció parcial que inclou el gen de l'APP, no desenvolupen MA. En els casos amb trisomia completa, als 40 anys totes les persones amb SD presenten, a nivell neuropatològic, les característiques de la MA (plaques neurítiques i cabdells neurofibril·lars). La incidència acumulada o risc que una persona amb SD desenvolupi una MA supera el 90% a la setena dècada de vida. La MA és, per tant, la principal malaltia i causa de mort entre els adults amb SD.⁴



El desenvolupament de biomarcadors en les dues últimes dècades ha permès un diagnòstic més precís i precoç de la MA a la població general i un avenç sense precedents en el coneixement de la seva fisiopatologia. De totes maneres, existeixen molts pocs estudis de biomarcadors de MA en l'SD. Aquests estudis són imprescindibles per conèixer les diferències i similituds entre la MA esporàdica i l'associada a SD, coneixement essencial per al desenvolupament de futures estratègies terapèutiques. A més a més, l'estudi de biomarcadors permetrà un diagnòstic més precís de la MA en l'SD, diagnòstic que suposa un repte a causa de la discapacitat intel·lectual associada a SD.

L'objectiu general del projecte va ser l'estudi de la història natural i les interrelacions entre els diferents biomarcadors de MA en l'SD. Vam estudiar els canvis amb l'edat en

l'estructura cerebral mesurada per ressonància magnètica cerebral (RM), els canvis bioquímics als biomarcadors d'amiloide i tau al líquid cefaloraquídi (LCR), així com els dipòsits d'amiloide i el metabolisme cerebral mesurats mitjançant tomografia per emissió de positrons (PET). Vam analitzar l'impacte que els canvis en aquests biomarcadors tenien sobre el deteriorament cognitiu en les persones amb SD i el seu risc de desenvolupar una demència.

Per dur a terme aquest projecte es van establir els objectius específics següents:

- 1) Comparar les persones amb SD, amb i sense demència, a través d'una anàlisi de gruix cortical per RM, biomarcadors d'amiloïdosi (activitat BACE i nivells d'A β 1-42 en LCR, així com PET de florbetapir) i biomarcadors de dany neuronal i d'inflamació en LCR (t-tau, p-tau i YKL-40), així com de PET de FDG.
- 2) Analitzar la relació entre l'edat dels subjectes amb SD i aquests mateixos biomarcadors.
- 3) Estudiar la relació entre l'estructura i el metabolisme cerebral i els biomarcadors d'amiloïdosi i de dany neuronal i inflamació en LCR.
- 4) Estudiar el desenvolupament d'epilèpsia en els subjectes amb SD.
- 5) Estudiar la relació entre el rendiment neuropsicològic i l'estructura i metabolisme cerebral, així com els biomarcadors de l'amiloïdosi i dany neuronal i inflamació en LCR.

2. Resultats obtinguts

Aquest projecte es va beneficiar, amb posterioritat a l'obtenció d'aquesta beca, de dos projectes FIS (PI14/01126 i PI17/01019 per al Dr. Fortea), així com d'una Beca de "la Caixa" per al Dr. Blesa i una Beca R01 del National Institute of Health (NIH) per al Dr. Fortea. Aquest finançament addicional ha permès superar el reclutament inicial previst.

Cohort Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI)

Des de l'inici del projecte (incloent-hi la fase pilot inicial prèvia) s'han avaluat clínicament 332 persones adultes amb SD que han acceptat algun biomarcador:

Biomarcadors:	Basals	Longitudinals
LCR	122	14
Plasma	332	96
RM	135	22
PET d'amiloide florbetapir	60	-
PET de fluorodesoxiglucosa	91	-
EEG	300	-
Polisomnograma	60	-

Aquesta cohort reclutada i estudiada constitueix, ara per ara, la cohort més gran del món de persones amb SD estudiades mitjançant un abordatge de biomarcadors multimodal. Tot i la seva relativa "joventut", aquesta cohort ha permès la publicació de diferents articles en revistes de primer decil i nombroses col·laboracions internacionals. Entre els treballs que han comportat un canvi en la pràctica clínica de les persones amb SD, destaquem dos articles:

-En primer lloc, la publicació a la revista **The Lancet Neurology** el 2018 de l'article titulat *Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study*. Treball que mostra, per primera vegada, que els biomarcadors de la MA en líquid cefaloraquídi (LCR) són útils i fiables per al diagnòstic de la MA simptomàtica en persones amb SD (*figura 1A*). A més, demostra que la determinació d'un nou biomarcador, els nivells de la cadena lleugera de neurofilament (NfL), en plasma té pràcticament el mateix rendiment diagnòstic que els biomarcadors en LCR (*figura 1C*). El desenvolupament d'un biomarcador plasmàtic amb bon rendiment diagnòstic, a causa de la seva accessibilitat i un relatiu baix cost, pot canviar la forma com diagnostiquem la MA a les persones amb SD (*vegeu figura 1*).

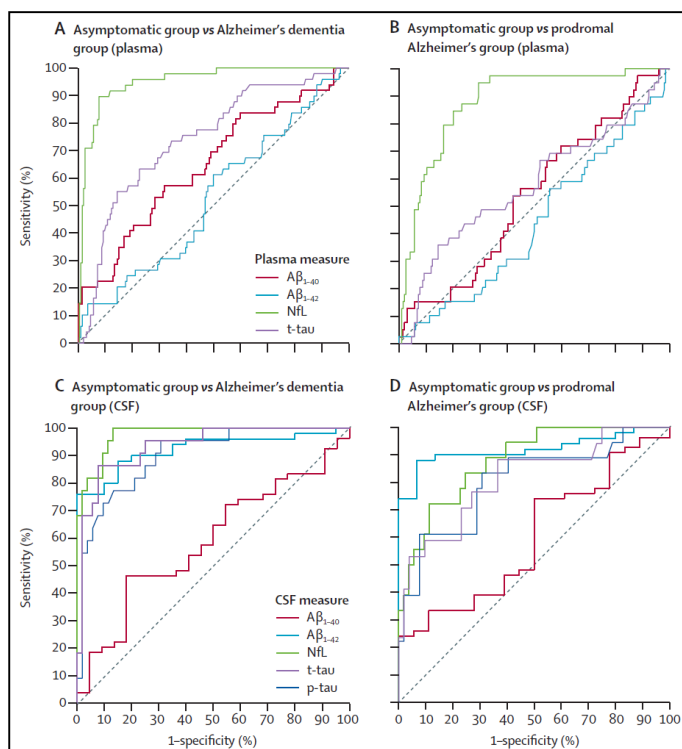


Figura 1. Corbes ROC que mostren el rendiment diagnòstic de biomarcadors en plasma (A) i líquid cefaloraquídi (C) a l'hora de diferenciar els subjectes amb SD sense deteriorament cognitiu d'aquells amb MA establerta.

-Un altre estudi que té impacte directe sobre la pràctica clínica en les persones amb SD és el treball titulat *Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic and Polysomnographic Findings*. Aquest estudi polisomnogràfic en adults amb SD mostra una altíssima prevalença d'apnees del son (SAOS) en els adults amb SD que no són detectades mitjançant els qüestionaris de qualitat del son o les escales de somnolència validades a la població general. Per l'impacte que el SAOS pot tenir sobre la cognició i la morbiditat d'aquesta població, aquest estudi mostra la importància de desenvolupar noves estratègies de cribratge poblacional per a la detecció i el tractament d'aquesta comorbiditat tractable.

A més a més d'aquests estudis que hem destacat per la seva rellevància immediata a la pràctica clínica diària, aquest projecte ha donat lloc a altres publicacions rellevants per a l'estudi de la fisiopatologia de la MA en l'SD. En concret, destaquem en aquest apartat dos estudis:

-*Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease*, publicat a la revista **Alzheimer and Dementia**. Va analitzar mitjançant biomarcadors l'angiopatia amiloide cerebral (CAA per la sigla en anglès) en l'SD, comparant-la amb l'associada amb la MA esporàdica i familiar. Aquest estudi va demostrar que la CAA és més freqüent en l'SD (i en l'Alzheimer familiar) que a la MA

esporàdica, en congruència amb la major freqüència d'hemorràgies cerebrals en aquestes poblacions. Aquests resultats tenen rellevància en relació amb els futurs tractaments amb teràpies antiamiloides, ja que la major part dels efectes secundaris associats a aquestes deriven de la presència de la CAA.

-Destaquem, de la mateixa manera, els estudis *Neuronal exosomes reveal Alzheimer's disease biomarkers in Down syndrome*, en col·laboració amb la Universitat de Denver, i *Monoaminergic impairment in Down syndrome with Alzheimer's disease compared to early-onset Alzheimer's disease*, en col·laboració a la Universitat de Groningen. Ambdós treballs proposen l'ús de nous biomarcadors per a l'estudi de la fisiopatologia de la MA en l'SD que podrien ser també d'interès per l'estudi de la MA en la població general. A més, exemplifiquen el gran interès i les nombroses col·laboracions internacionals que ha generat la cohort DABNI.

A més de les publicacions esmentades, aquest projecte està donant lloc a altres treballs rellevants. En aquest sentit, destacuem els resultats preliminars de neuroimatge (*figura 2*).

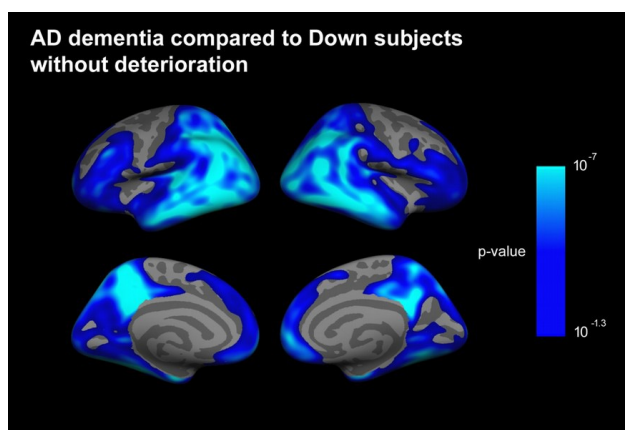


Figura 2. Estudi de gruix cortical comparant subjectes amb SD sense deteriorament cognitiu i amb MA establerta. Les àrees blaves mostren les regions on existeix una reducció cortical, que corresponen a les que són afectades en la MA típica.

La troballa més rellevant és que les àrees vulnerables a la MA en els subjectes amb SD, tant a nivell estructural com metabòlic, són superposables a les de la MA esporàdica. Aquestes troballes són congruents amb els estudis anatomopatològics dels anys vuitanta i noranta que van mostrar que la distribució laminar intracortical i topogràfica al cervell de la patologia d'Alzheimer en l'SD són idèntics als de la MA esporàdica. La rellevància d'aquestes troballes és que referma que l'SD pugui servir com un model biològic excepcional per a l'estudi de la MA i que, al mateix temps, les persones amb SD puguin beneficiar-se dels avenços diagnòstics i terapèutics que s'estan produint en el camp de la MA esporàdica.

En resum, el projecte iniciat gràcies a la beca de la Fundació La Marató TV3 presenta nombroses forteses que converteixen la cohort DABNI en una iniciativa única a nivell mundial per a l'estudi de la MA associada a l'SD. Gràcies al finançament addicional podem continuar amb el reclutament i seguiment prospectiu de la cohort, per la qual cosa pensem que aquest projecte té un futur extraordinàriament prometedor. Gràcies a la seva implementació està millorant la qualitat assistencial integral als adults amb síndrome de Down a Catalunya i està donant lloc a resultats científics que podrien canviar la pràctica clínica per al diagnòstic de la MA en l'SD i aportaran informació molt valuosa de la història natural d'aquesta malaltia.

4. Bibliografia científica generada

Articles científics

1. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, Fernández S, Videla L, Barroeta I, Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, Belbin O, De Leon MJ, Maceski AM, Hirtz C, Clarimón J, Videla S, Delaby C, Lehmann S, Blesa R, Lleó A.
Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.
Lancet Neurol. 10/2018; 17(10):860-869. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30285-0. FI: 27.138 WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 1 (WOS).
2. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, Martínez M, Carmona-Iragui M, Antonijoan RM, Mayos M, Fortuna A, Peñacoba P, Plaza V, Osorio RS, Sharma RA, Bardés I, Rebillat AS, Lleó A, Blesa R, Videla S, Fortea J.
Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings.
J Clin Sleep Med. 2018 Oct 15;14(10):1725-1733. doi: 10.5664/jcsm.7382.
3. Dekker AD, Sacco S, Carfi A, Benejam B, Vermeiren Y, Beugelsdijk G, Schippers M, Hassefras L, Eleveld J, Grefelman S, Fopma R, Bommer-Veenboer M, Boti M, Oosterling GDE, Scholten E, Tollenaere M, Checkley L, Strydom A, Van Goethem G, Onder G, Blesa R, Zu Eulenburg C, Coppus AMW, Rebillat AS, Fortea J, De Deyn PP.
The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome (BPSD-DS) Scale: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Down Syndrome.

Journal of Alzheimers Disease. 01/2018; 63(2): 797 - 819. doi: 10.3233/JAD-170920. FI: 3.476 WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 0 (WOS).

4. Dekker AD, Vermeiren Y, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Gelpi E, Aerts T, Van Dam D, Fernández S, Lleó A, Videla S, Sieben A, Martin JJ; Netherlands Brain Bank, Blesa R, Fortea J, De Deyn PP.

Monoaminergic impairment in Down syndrome with Alzheimer's disease compared to early-onset Alzheimer's disease.

Alzheimers & Dementia. 11/2017; 10: 99 - 111. doi: 10.1016/j.dadm.2017.11.001. FI: 12.740 WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 0 (WOS).

5. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, Alcolea D, Fernández S, Videla L, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Morenas-Rodriguez E, Ribosa-Nogué R, Illán-Gala I, Gonzalez-Ortiz S, Clarimón J, Schmitt F, Powell DK, Bosch B, Lladó A, Rafii MS, Head E, Molinuevo JL, Blesa R, Videla S, Lleó A, Sánchez-Valle R, Fortea J.

Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease.

Alzheimers Dement. 11/2017; 13(11): 1251-1260. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.007. FI: 12.4, D1, WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 4 (WOS).

6. Hamlett E; Goetzl E; Ledreux A; Vasilevko V; Boger H; LaRosa A; Clarke D; Carroll S; Carmona-Iragui M; Fortea J; Mufson E; Sabbagh M; Mohammed A; Hartley D; Doran E; Lott I; Granhol AC.

Neuronal exosomes reveal Alzheimer's disease biomarkers in Down syndrome.

Alzheimers Dement. 05/2017; 13(5): 541-549. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.012. FI: 9.470, DI, WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 19 (WOS).

7. García-Ayllón MS, Lopez-Font I, Boix CP, Fortea J, Sánchez-Valle R, Lleó A, Molinuevo JL, Zetterberg H, Blennow K, Sáez-Valero.

C-terminal fragments of the amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Alzheimer disease.

J. Sci Rep. 05/2017; 7(1):2477. doi: 10.1038/s41598-017-02841-7. FI: 9.129, fuente: web. Total citas a 18/01/19: 3 (WOS).

8. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, Benejam B, Craig RG, Saxena D, Corby P, Glodzik L, Annam KR, Robbins M, de Leon MJ.

[Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome.](#)

Alzheimers Dement (Amst). 2016 Feb 4;2:49-57. doi: 10.1016/j.dadm.2016.01.001. eCollection 2016. Review. PMID: 27239536.

9. Carmona-Iragui M, Santos T, Videla S, Fernández S, Benejam B, Videla L, Alcolea D, Blennow K, Blesa R, Lleó A, Fortea.

Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome.

J. J Alzheimers Dis. 2017;55(4):1489-1496. doi: 10.3233/JAD-160827. FI: 3.731, Q1, WOS (JCR). Total citacions a 18/01/19: 2 (WOS).

Altres publicacions

1. Capítol "Demencia y discapacidad intelectual: SD" de la *Guia clínica de demències de la Sociedad Española de Neurología*, novembre 2018.

2. Capítol "La enfermedad de Alzheimer y otros problemas neurológicos del adulto con síndrome de Down" de la guia: *Síndrome de Down, cuadernos de la buena praxis médica*. Pendent de publicació.

Comunicacions a congressos

Aquest projecte s'ha presentat a 9 congressos nacionals (10 comunicacions orals i 2 pòsters), 17 congressos internacionals (23 comunicacions i 2 pòsters) i en 9 ponències convidades.

Referències a la premsa:

Medio	Fecha	Título	Soporte
Agencia EFE	30/08/ 2018	Logran detectar precozmente el Alzheimer en personas con Síndrome de Down	Prensa/ Internet
MSP (Medicina y Salud Pública)	30/08/ 2018	Biomarcador en sangre detecta el alzhéimer en personas con down	Prensa/ Internet
Saludario.es	30/08/ 2018	Un biomarcador en sangre permite detectar la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
CatalunyaDiari	31/08/2018	Nou mètode per detectar precoçment l'Alzheimer en persones amb Síndrome de Down	Prensa/ Internet
Laverdad.es	30/08/2018	Un avance en la lucha contra el alzhéimer en personas con Down	Prensa/ Internet
NacióDigital	30/08/2018	Nou avenç per la detecció precoç de l'Alzheimer en persones amb síndrome de Down	Prensa/ Internet
Eropapress	30/08/2018	Un biomarcador en sangre detecta el Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
Geriatricaream	6/09/2018	Un biomarcador en sangre detecta el Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
ABC	30/08/2018	Un análisis de sangre detecta el alzhéimer de forma precoz	Prensa/ Internet
El Periódico	30/08/2018	Avances en la detección del alzhéimer en personas con Síndrome de Down	Prensa/ Internet
RTVE	30/08/2018	Un biomarcador permite la detección precoz del alzhéimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
CCA	30/08/2018	Detectar l'alzheimer en persones Down fins a 10 anys abans amb una anàlisi de sang	Prensa/ Internet
Ara.cat	30/08/2018	Un biomarcador en sang permet la detecció precoç de l'Alzheimer en persones amb síndrome de Down	Prensa/ Internet
El mundo	30/08/2018	Logran detectar precozmente el Alzheimer en personas con síndrome de Down	Prensa/ Internet
El Periódico	30/08/2018	Adelantarse al Alzhéimer	Prensa
La Vanguardia	30/08/2018	Un análisis detecta Alzheimer Precoz en los Down	Prensa
Cadena SER	30/08/2018	Una analítica permet detectar l'Alzheimer precoç en els Down	Prensa/ Internet
TV3	30/08/2018	Nova anàlisi per diagnosticar l'Alzheimer	TV
Telemadrid	30/08/2018	Logran detectar precozmente el Alzheimer en personas con Síndrome de Down	TV
RTVE	30/08/2018	Un biomarcador en sang permet la detecció precoç de l'Alzheimer en persones amb síndrome de Down	TV

Premis i reconeixements

Premio Alzheimer 2017 de la Sociedad Española de Neurología. El premi s'atorga a la Fundació Catalana SD com a reconeixement al seu treball dual, tant científic i investigador com social i divulgatiu als pacients i amb els pacients amb SD i Alzheimer i a les seves famílies. Lliurament: 7 de juny a la seu de la Sociedad Española de Neurología.

Referències

1. Bittles A.H. *et al.* Eur. J. Public Health 17, 221–5 (2007).
2. Antonarakis S.E. *et al.* N. Engl. J. Med. 324, 872–876 (1991).
3. Lott I.T. *et al.* Lancet Neurol. 9, 623–33 (2010).
4. Hithersay R. *et al.* JAMA Neurol. (2019: en procés d'impressió)