



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



PREVALENÇA DE LA PATOLOGIA TIPUS ALZHEIMER EN MALALTIES NEURODEGENERATIVES NO-ALZHEIMER I LA SEVA IMPLICACIÓ PER AL DESENVOLUPAMENT DE BIOMARCADORS: ESTUDI *POST MORTEM* BASAT EN UN BANC DE TEIXITS NEURO

Ellen Gelpi Mantius

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

1. Resum

L'objectiu principal del projecte era la identificació de la freqüència i gravetat de la patologia Alzheimer (MA) concomitant amb malalties no-Alzheimer. Això és important perquè els marcadors de patologia tipus Alzheimer (MA) al líquid cefaloraquídi (LCR) estan basats en la detecció de proteïnes que s'acumulen de forma anòmala al cervell, com són el beta-amiloide i la tau-hiperfosforilada. Aquests marcadors també s'han investigat en altres malalties neurodegeneratives, per avaluar-ne la utilitat a inferir les alteracions neuropatològiques subjacents i la seva potencial contribució al deteriorament cognitiu. Ara bé, la freqüent coexistència de patologia tipus MA amb malalties neurodegeneratives no-Alzheimer pot influir en la interpretació adequada de l'estudi clínic del deteriorament cognitiu. Un estudi basat en un banc de teixits neurològics ofereix un marc únic per caracteritzar les malalties neuropatològicament, tot augmentant el valor afegit per a investigadors als quals es subministraran mostres en un futur.

Per això vam plantejar l'estudi en una cohort retrospectiva *post mortem* de malalties neurodegeneratives no-MA procedents d'un banc de teixits neurològics, ben caracteritzats neuropatològicament mitjançant estudis d'histologia i immunohistoquímica per a la detecció de diferents proteïnes anormalment acumulades al cervell (beta-amiloide, fosfo-tau, isoformes tau de 3 i 4 repeticions, alfa-sinucleïna, TDP43, FUS). Hem realitzat una avaluació semiquantitativa de la densitat d'agregats proteics a múltiples regions cerebrals i hem dut a terme una correlació de la patologia Alzheimer local i total amb dades clíniques, genotip ApoE i edat. Un segon objectiu fou l'estudi d'una cohort prospectiva de donants de teixit nerviós que hagin estat estudiats per marcadors de MA en vida. Aquesta anàlisi s'ha fet parcialment, ja que el nombre de donants ha estat inferior a l'esperat durant el període del projecte.

2. Resultats

Hem analitzat la presència i distribució de la patologia MA a les sèries retrospectives següents del Banc de Teixits Neurològics:

1. Alfa-sinucleïnopaties:

- I. Malaltia de Parkinson amb i sense demència
- II. Malaltia per cossos de Lewy genètiques (mutacions LRRK2)

2. Taupaties:

- I. Taupaties de 4-repeticions: paràlisi supranuclear progressiva
- II. Degeneració corticobasal
- III. Formes genètiques amb mutacions MAPT (P301L)
- IV. Altres taupaties: taupatia IgLON5

3. TDP43 proteïnopaties:

- I. DLFT: degeneració lobar frontotemporal amb inclusions TDP43
- II. ELA
- III. Formes genètiques de DLFT/ELA amb expansió C9orf72

4. Fusopaties:

- I. ELA amb inclusions FUS+
- II. DLFT amb inclusions FUS+

5. Malalties priòniques:

- I. M. de Creutzfeldt-Jakob, esporàdica i genètica
- II. Prionopatia variablement sensible a proteasa

Detalls d'estudis seleccionats:

1. Alfa-sinucleïnopaties

I. Malaltia de Parkinson amb i sense demència

a) Hem realitzat un mapatge semiquantitatiu detallat d' α -sinucleïna, tau, β -amiloide ($A\beta$), TDP-43, i AGD a 17 àrees en 63 casos afectes d'LBD (44 amb malaltia de Parkinson [PD], 28 amb demència i 19 amb demència per cossos de Lewy). També vam analitzar les variants genètiques d'ApoE i MAPT. La majoria d'LBD mostraren 2 o 3 patologies concomitants, especialment MA. Els estadis patològics de tau, β -amiloide i α -sinucleïna augmentaren en casos amb demència. El resultat $A\beta$ fou el millor correlat

amb el temps per desenvolupar demència a PD. A més, els dipòsits d'A β correlacionaren amb la càrrega d' α -sinucleïna a tots els grups. L'haplotip MAPT H1 no va mostrar cap influència sobre la patologia als PD. Aquests resultats destaquen la freqüència de copatologies a pacients amb LBD, fet que podria tenir un impacte en l'expressió clínica de la malaltia.

b) En un segon estudi vam observar que el resultat d' α -sinucleïna a mesencèfal augmentà des dels controls cap als LBD, independentment de la demència. La càrrega d'A β i tau fou més prominent a la regió de tectum/tegmentum, tot augmentant des dels controls cap al grup LBD (especialment en els casos amb demència per A β), amb punt màxim als casos amb MA. En canvi, els resultats d'A β a cerebel foren marginals dins les LBD, a diferència del que s'observà a la MA, amb només una tendència a mostrar una major afectació en els casos d'LBD amb demència.

2. Taupaties

I. Taupaties de 4-repeticions: paràlisi supranuclear progressiva (PSP)

a) Hem participat en un estudi multicèntric internacional en el qual s'avaluaren les característiques clíniques i investigacions que prediuen o exclouen una patologia PSP en vida, amb l'objectiu d'optimitzar els criteris diagnòstics clínics de la PSP.

b) Hem avaluat la patologia PSP (neuronal/glial; extensa/subcortical), les patologies concomitants i els determinants genètics (genotip ApoE i haplotip MAPT) en 67 casos de PSP del nostre BTN. La majoria de casos mostrà copatologia (94%), sent els canvis MA els més freqüents (73,1%), seguits de patologia per grànuls argiròfils (23,9%), patologia vascular (22,4%), PART (16,4%), patologia per cossos de Lewy (13,4%) i patologia TDP43 (7,5%). El resultat PSP total i de nucli dentat foren significativament més alts en pacients amb deteriorament cognitiu. La prevalença de CAA (angiopatia amiloide) fou més alta en portadors d'ApoE ϵ 4. Els casos amb patologia extensa tenien una durada més curta de la malaltia i valors més alts al caudat que els casos predominantment subcorticals. Els casos predominantment glials tenien més edat, tenien una durada més curta de la malaltia i un resultat tau frontal més alt, mentre que els casos predominantment neuronals tenien una major proporció de PART (article en preparació).

III. Formes genètiques amb mutacions MAPT (P301L)

Hem estudiat 13 pacients portadors de la mutació P301L al gen MAPT. L'estudi neuropatològic en 9 pacients mostrà una patologia tau extensa neuronal i glial de 4-repeticions amb freqüents "mini-Pick"-like bodies al gir dentat de l'hipocamp com a troballa característica en tots els casos. En un pacient vam trobar també inclusions glials globulars 4R. La patologia MA concomitant fou baixa. Tots els portadors de la mutació tenien el mateix haplotip als SNP analitzats, la qual cosa suggereix un antecedent comú.

IV. Altres taupaties: taupatia IgLON5

Hem definit els criteris diagnòstics per a una nova taupatia associada amb autoanticossos Iglon5. Hem aportat categories diagnòstiques basades en dades clíniques, neuropatològiques i immunològiques en malaltia "definitiva", "probable" i "possible". El cervell de 6 pacients va mostrar una patologia neurodegenerativa, sense infiltrats inflamatoris i acumulació neuronal de tau de 3 i de 4 repeticions, tot afectant especialment l'hipotàlem i més intensament els nuclis tegmentals del tronc encefàlic. També vam observar patologia MA concomitant en un petit percentatge de casos. Aquests criteris podrien ajudar a identificar casos no diagnosticats als arxius de neuropatologia i podrien ser d'ajut a l'hora de dur a terme estudis clinicopatològics d'aquesta nova malaltia.

3. TDP43 proteïnopaties

I. DLFT: degeneració lobar frontotemporal amb inclusions TDP43

A) Hem avaluat els criteris revisats de la variant conductual de la demència frontotemporal (bvFTD) del FTD Consortium en la nostra cohort patològica i hem determinat el valor predictiu en un context clínic suggestiu de bvFTD. També hem valorat la influència de l'edat d'inici i la neuropatologia subjacent en les correlacions clinicopatològiques. Els criteris FTDC van obtenir una sensibilitat del 93% per bvFTD possible i un 80% com a probable. Els casos d'inici primerenc tenien més desinhibició, més pèrdua d'empatia i conducta compulsiva en relació amb els pacients d'inici tardà, tot augmentant discretament la sensibilitat dels criteris (97% vs. 91%). No vam observar diferències diagnòstiques entre els casos amb o sense taupatia subjacent. En pacients diagnosticats clínicament de bvFTD, el diagnòstic de "possible bvFTD" va

mostrar un valor predictiu positiu per patologia DLFT del 90%, independentment de la proteïnopatia subjacent. Diagnòstics clínics falsos positius van ser bàsicament la MA. Aquest casos tenien més edat, menys història familiar de demència i un quadre clínic primàriament d'apatia. Els criteris revisats de bvFTD tenen una bona sensibilitat i valor predictiu positiu, tant en casos d'inici primerenc com d'inici tardà, independentment de la patologia DLFT subjacent.

B) També hem contribuït a un estudi multicèntric liderat pel professor D. Bergeron en relació amb la prevalença de patologia A β a les diferents variants d'afàsia primària progressiva (PPA) i l'efecte de l'al·lel ApoE4. L'estudi va incloure 1.251 pacients amb el diagnòstic de variants de PPA (logopènica, no fluent, semàntica i mixta/no classificable) de 36 centres. L'estudi va mostrar que la positivitats amiloide- β fou més prevalent a lvPPA (86%) que a nfvPPA (20%) o svPPA (16%; $p < 0,001$). La prevalença de positivitats amiloide- β augmentà amb l'edat a nfvPPA (de 10% als 50 anys, a 27% als 80 anys, $p < 0,01$) i svPPA (de 6% als 50 anys a 32% als 80 anys, $p < 0,001$), però no a lvPPA ($p = 0,94$). Entre les variants PPA, els portadors d'ApoE $\epsilon 4$ eren més freqüentment amiloide- β positius (58,0%) que els no portadors (35,0%, $p < 0,0001$). Dades post mortem van mostrar que la patologia MA era el diagnòstic més freqüent a les lvPPA (76%), la DLFT-TDP-43 a la svPPA (80%), i DLFT-TDP/tau a les nfvPPA (64%). Aquest estudi mostra que la classificació actual de les PPA ajuda a predir la patologia subjacent entre les diferents cohorts clíniques i suggereix que l'edat i el genotip ApoE s'han de tenir en compte quan s'interpreten els marcadors per amiloide- β en pacients amb PPA.

II. ELA

Hem analitzat 86 casos amb ELA per identificar patologies concomitants, així com la seva contribució al deteriorament cognitiu. L'edat mitjana d'inici de símptomes motors fou de 63,2 anys (rang 29-86). 27 pacients (31,4%) van tenir deteriorament cognitiu. Es van identificar mutacions en 12 subjectes (8 C9orf72, 2 TARDBP, 1 TBK1, 1VCP), i la majoria d'ells (83%) desenvolupà símptomes cognitius durant la malaltia. Els portadors d'ApoE $\epsilon 4$ mostraren una càrrega de patologia MA més alta. En un petit percentatge es van identificar cossos de Lewy, així com AgD i PART. Els pacients amb deteriorament cognitiu tenien un estadiatge de l'ELA segons Brettschneider més alt. En

aquesta anàlisi preliminar hem observat que el deteriorament cognitiu és una troballa freqüent en pacients amb ELA. En la nostra sèrie sembla que el substrat neuropatològic és mixt i no és únicament per la presència extramotora de TDP43 ni d'esclerosi hipocampal, sinó també per la presència de PART i grànuls argiròfils, cossos de Lewy i MA a edats més avançades (article en preparació).

III. Formes genètiques de DLFT/ELA amb expansió C9orf72

Hem realitzat un cribratge de l'escorça cerebel·losa de la cohort adulta del BTN (n=1500) amb una tinció per a ubiquitina/p62 per identificar potencials portadors d'una expansió de C9orf72, a part dels donants ja diagnosticats en vida. Hem identificat un total de 21 donants amb la mutació. En aquests casos hem analitzat la presència de TDP43, alfa-internexina, beta-amiloide, tau i alfa-sinucleïna a diferents àrees cerebrals. Hem detectat patologia per cossos de Lewy/alfa-sinucleïna en tres casos, en què probablement hagi influït el fenotip clínic. A més, hem observat una freqüència relativament alta de primary age-related tauopathy, a part de la patologia TDP43.

5. Malalties priòniques

I. Malaltia de Creutzfeldt-Jakob, esporàdica i genètica

Hem descrit les característiques clinicopatològiques, incloent-hi la copatologia MA i la qualitat diagnòstica a la nostra sèrie post mortem de 160 casos de demències ràpidament progressives (DRP), des del 2001 al 2011. Les malalties priòniques representaren el diagnòstic neuropatològic més freqüent (67%), seguides de patologies neurodegeneratives no priòniques (17%), generalment MA i demència per cossos de Lewy, així com malalties no neurodegeneratives (16%). Eren 4 pacients els que tenien malalties potencialment tractables i van ser diagnosticats en vida de malaltia de Creutzfeldt-Jakob. Es van detectar patologies concomitants en 117 (73%). Entre totes les DRP, 51 van mostrar una densitat moderada o freqüent de plaques madures de β -amiloide (plaques neurítiques), que es consideren associades als biomarcadors d'amiloide positius in vivo. La presència de patologies concomitants, especialment MA, pot actuar com a factor de confusió durant el procés diagnòstic en vida.

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Pensem que els nostres resultats contribueixen a aprofundir una mica més sobre els efectes de les proteïnes agregades al cervell, la seva freqüència i relació amb eines i criteris diagnòstics, que finalment influiran en la presa de decisions terapèutiques.

Hem observat que la coexistència de la patologia Alzheimer, incloent-hi l'angiopatia amiloide, amb malalties primàriament no-Alzheimer és relativament freqüent, especialment a les patologies per cossos de Lewy i malalties priòniques, sobretot en edats més avançades. En canvi, és menys freqüent i menys intensa en altres patologies, com les degeneracions lobars frontotemporals, especialment en taupaties primàries tipus PSP o tipus IgLON5. Per exemple, a la PSP la càrrega i la distribució de la patologia tau sembla més rellevant respecte de manifestacions clíniques i dades demogràfiques que la presència de copatologia o determinants genètics. A l'ELA hem observat que el deteriorament cognitiu és relativament freqüent i que el substrat neuropatològic sembla ser mixt i no està només determinat per l'extensió extramotora de la patologia TDP43 o l'esclerosi hipocampal, sinó també per la patologia PART i de grànuls argiròfils i per cossos de Lewy i tipus MA a la població de més edat. També és cert per als donants portadors d'una expansió a *C9orf72*. Aquesta patologia, que està en part associada a l'efecte de l'al·lel $\epsilon 4$ d'ApoE, potencialment influeix o modula el fenotip clínic i fa que el diagnòstic clínic de la patologia primària sigui encara més difícil. Tanmateix, la presència de múltiples patologies reafirma el concepte de "multimorbiditat" o "múltiples proteïnopaties" subjacent a les malalties neurodegeneratives.

Alhora hem confirmat que els estudis neuropatològics post mortem són una font molt valuosa d'informació addicional que no es pot obtenir in vivo i que ajuden a aclarir i expandir el diagnòstic clínic i les causes de demència, tot facilitant així els estudis moleculars posteriors. Els canvis neuropatològics primerencs al cervell (bioquímics i morfològics) són encara en gran part desconeguts. Tot esforç dirigit a entendre millor aquests processos biològics és important. Els bancs de teixits neurològics ofereixen així un marc únic per a la caracterització detallada neuropatològica i genètica dels cervells i

ahora n'augmenta el valor afegit per als futurs investigadors que estudiïn les mostres dels donants.

La informació obtinguda a partir dels estudis neuropatològics contribueix sens dubte a una interpretació més acurada dels resultats de biomarcadors disponibles actualment (per exemple PET amiloide, biomarcadors d'LCR), ja que cada cop és més important la classificació correcta dels pacients per a l'estratificació diagnòstica i terapèutica.

Alhora, contribueix a millorar la recerca en el camp dels biomarcadors i a facilitar la seva òptima aplicació a la pràctica clínica diària. A més, el fet que una edat avançada i ser portadors de l'al·lel $\epsilon 4$ d'ApoE siguin factors de risc per patir més copatologies serà important quan s'apliquin teràpies dirigides a proteïnes específiques com ara tau, β -amiloide, alfa-sinucleïna o TDP43, com ja comencen a utilitzar-se en assajos clínics.

4. Bibliografia científica generada

Hem publicat 12 articles (i 3 addicionals sense citació de la Fundació La Marató de TV3), 8 estan posicionats al primer quartil Q1 de les categories Pathology, Clinical Neurology i/o Neuroscience i han resultat en un factor d'impacte total de 68,65. Els articles estan indexats al Web of Science i han estat presentats a diversos congressos o conferències internacionals (un dels quals obtinguè el primer premi al millor pòster). El nostre treball ja ha rebut 96 citacions per l'ISI Web of Science i 144 citacions per Google Scholar.

A) Publicacions amb agraïment a la Fundació Marató de TV3 (per ordre cronològic):

1. Grau-Rivera O, **Gelpi E**, Nos C, Gaig C, Ferrer I, Saiz A, Lladó A, Molinuevo JL, Graus F, Sánchez-Valle R; Neurological Tissue Bank Collaborative Group.

Clinicopathological Correlations and Concomitant Pathologies in Rapidly Progressive Dementia: A Brain Bank Series.

Neurodegener Dis. 2015;15(6):350-60.

2. Sierra M, **Gelpi E**, Martí MJ, Compta Y.

Lewy- and Alzheimer-type pathologies in midbrain and cerebellum across the Lewy body disorders spectrum.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2016 Jan 26. doi: 10.1111/nan.12308.

3. Balasa M, **Gelpi E**, Martín I, Antonell A, Rey MJ, Grau-Rivera O, Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Lladó A; Catalan collaborative Study Group for FTLN.

Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2015 Dec;41(7):882-92.

4. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, Cerquera C, Morenas E, Helgueta S, Muñoz L, Kulisevsky J, Martí MJ, Tolosa E, Clarimon J, Lleó A, **Gelpi E**.

Regional Overlap of Pathologies in Lewy Body Disorders.

J Neuropathol Exp Neurol. 2017 Mar 1;76(3):216-224.

5. Compta Y, Ramos-Campoy O, Grau-Rivera O, Colom-Cadena M, Clarimón J, Martí MJ, **Gelpi E**.

Conjoint FTLN-FUS of the neuronal intermediate filament inclusion disease type, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's pathology presenting as parkinsonism with early falls and late hallucinations, psychosis and dementia.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2017 Jun;43(4):352-357.

6. Gelpi E, Höftberger R, Graus F, Ling H, Holton JL, Dawson T, Popovic M, Pretnar-Oblak J, Högl B, Schmutzhard E, Poewe W, Ricken G, Santamaria J, Dalmau J, Budka H, Revesz T, Kovacs GG.

Neuropathological criteria of anti-IgLN5-related tauopathy.

Acta Neuropathol. 2016 Oct;132(4):531-43.

7. 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.

8. Borrego-Écija S, Cortés-Vicente E, Cervera-Carles L, Clarimón J, Gámez J, Batlle J, Ricken G, Molina-Porcel L, Aldecoa I, Sánchez-Valle R, Rojas-García R, [Gelpi E](#).

Does ALS-FUS without FUS mutation represent ALS-FET? Report of three cases.

Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Oct 29.

9. Vicente-Pascual M, Rossi M, Gámez J, Lladó A, Valls J, Grau-Rivera O, Ávila Polo R, Llorens F, Zerr I, Ferrer I, Nos C, Parchi P, Sánchez-Valle R, [Gelpi E](#).

Variably protease-sensitive prionopathy presenting within ALS/FTD spectrum.

Ann Clin Transl Neurol. 2018 Sep 21;5(10):1297-1302. doi: 10.1002/acn3.632.

eCollection 2018 Oct.

10. Ramos-Campoy O, Ávila-Polo R, Grau-Rivera O, Antonell A, Clarimón J, Rojas-García R, Charif S, Santiago-Valera V, Hernandez I, Aguilar M, Almenar C, Lopez-Villegas D, Bajo L, Pastor P, Van der Zee J, Lladó A, Sanchez-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.

11. Cortés-Vicente E, Turon-Sans J, [Gelpi E](#), Clarimón J, Borrego-Écija S, Dols-Icardo O, Illán-Gala I, Lleó A, Illa I, Blesa R, Al-Chalabi A, Rojas-García R.

Distinct Clinical Features and Outcomes in Motor Neuron Disease Associated with Behavioural Variant Frontotemporal Dementia.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2018 Jun 8;45(3-4):220-231.

12. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, [Gelpi E](#), Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Whitwell JL, Antonini A,

Bhatia KP, Bordelon Y, Corvol JC, Colosimo C, Dodel R, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris H, Nestor P, Oertel WH, Rabinovici GD, Rowe JB, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Litvan I, Stamelou M, Höglinger GU; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group.

Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology?

Mov Disord. 2017 Jul;32(7):995-1005.

Col·laboracions en la mateixa línia de recerca en què malauradament la Fundació Marató de TV3 no ha estat esmentada:

1. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, Pijnenburg Y, Keulen MA, Groot C, van Berckel BNM, van der Flier WM, Scheltens P, Rohrer JD, Warren JD, Schott JM, Fox NC, Sanchez-Valle R, Grau-Rivera O, **Gelpi E**, Seelaar H, Papma JM, van Swieten JC, Hodges JR, Leyton CE, Piguet O, Rogalsky EJ, Mesulam MM, Koric L, Nora K, Pariente J, Dickerson B, Mackenzie IR, Hsiung GR, Belliard S, Irwin DJ, Wolk DA, Grossman M, Jones M, Harris J, Mann D, Snowden JS, Chrem-Mendez P, Calandri IL, Amengual AA, Miguet-Alfonsi C, Magnin E, Magnani G, Santangelo R, Deramecourt V, Pasquier F, Mattsson N, Nilsson C, Hansson O, Keith J, Masellis M, Black SE, Matías-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Paquet C, Dumuirger J, Teichmann M, Sarazin M, Bottlaender M, Dubois B, Rowe CC, Villemagne VL, Vandenberghe R, Granadillo E, Teng E, Mendez M, Meyer PT, Frings L, Lleó A, Blesa R, Fortea J, Seo SW, Diehl-Schmid J, Grimmer T, Frederiksen KS, Sánchez-Juan P, Chételat G, Jansen W, Bouchard RW, Robert L Jr, Visser PJ, Ossenkoppele R.

Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia.

Ann Neurol. 2018 Sep 26. doi: 10.1002/ana.25333.

2. Vilas D, Sharp M, **Gelpi E**, Genís D, Marder KS, Cortes E, Vonsattel JP, Tolosa E, Alcalay RN.

Clinical and neuropathological features of progressive supranuclear palsy in Leucine rich repeat kinase (LRRK2) G2019S mutation carriers.

Mov Disord. 2018 Feb;33(2):335-338.

3. Vilas D, **Gelpi E**, Aldecoa I, Grau O, Rodriguez-Diehl R, Jaumà S, Martí MJ, Tolosa E.

Lack of central and peripheral nervous system synuclein pathology in R1441G LRRK2-associated Parkinson's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jul 27.

Articles en preparació:

Grau-Rivera O, Compta Y, Tolosa E, Martí MJ, Valldeoriola F, Pagonabarraga J, Calopa M, Bayès A, Hernandez I, Aguilar M, Genis D, Fernandez M, Munoz-Garcia, Cristina, Respondek G, Höglinger G, Antonell A, Gelpi E.

Concomitant pathologies and genetic determinants in progressive supranuclear palsy.

En preparació.

Sergi Borrego-Écija, Janina Turón, Teresa Ximelis, Iban Aldecoa, Laura Molina-Porcel, Mónica Povedano, Raquel Sánchez-Valle, Ricardo Rojas-García, Ellen Gelpi.

Concomitant pathologies and their contribution to cognitive decline in amyotrophic lateral sclerosis.

En preparació.