



**Fundació**  
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM  
Malalties neurodegeneratives



## **XARXA CATALANA D'ATRÒFIA MULTISISTÈMICA: BIOMARCADORS I PATOFISIOLOGIA**

**Maria Josefa Martí Domènech**

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

**Gian Gaetano Tartaglia**

Centre de Regulació Genòmica / CRG Fundació Privada Centre de Regulació Genòmica

## 1. Resum

### Introducció

L'atròfia multisistèmica (AMS) és un procés neurodegeneratiu progressiu i incapacitant que es caracteritza per deteriorament motor (parkinsonisme o atàxia cerebel·losa) i disfunció autonòmica. Neuropatològicament es defineix per la presència d'inclusions citoplasmàtiques en cèl·lules oligodendroglials, que es formen per fibril·lació de la proteïna alfa-sinucleïna. La caracterització clínica i neuropatològica de l'AMS és incompleta, manquen biomarcadors específics, i la seva fisiopatologia continua sent en gran part desconeguda.

### Objectius

(i) Elaborar un registre català de pacients d'AMS per a una millor caracterització clínica, (ii) crear un banc de mostres biològiques i línies cel·lulars, (iii) identificar proteïnes i microRNA que interactuen amb transcrits d'alfa-sinucleïna, que actuen com a reguladors de la seva expressió i estan potencialment implicats en la fisiopatologia i (iv) estudiar-los com a possibles biomarcadors per a l'AMS.

### Metodologia

En el projecte, s'inclouran 80-90 pacients amb AMS que se seguiran en diferents centres terciaris catalans amb experiència en trastorns del moviment. Es recolliran mostres biològiques de líquid cefalorraquidi (LCR), sèrum, plasma i pell per obtenir fibroblasts i DNA. Mitjançant l'anàlisi *in silico* i amb *arrays* de proteïnes es durà a terme la identificació de les proteïnes i microRNA que interactuen amb l'RNA d'alfa-sinucleïna. S'empraran tècniques complementàries per estudiar aquestes proteïnes i microRNA candidats en l'AMS.

### Resultats esperats

El registre clínic oferirà una oportunitat única per crear, per primera vegada, un registre de pacients d'AMS a Catalunya i per posar les bases d'un repositori ampli de mostres biològiques. Proposarem noves proteïnes i microRNA involucrats en el processament de l'RNA d'alfa-sinucleïna com a possibles biomarcadors diagnòstics.

## 2. Resultats

### INFORME FINAL

Durant el projecte de 3 anys finançat per La Marató de TV3 hem dut a terme les tasques següents:

- Completar una base de dades demogràfiques i clíniques creada específicament per el registre.
- Reclutar un total de 80 pacients amb AMS.
- Finalitzar com a mínim una visita de seguiment per a 61 pacients.
- Recopilar informació clínica exhaustiva i neuropsicològica completa en un total de 208 visites (inclou visites de referència i de seguiment per a un total de 80 pacients).
- Recollir 191 biomostres de plasma, sèrum i ARN; 139 de orina; 56 de líquid cefalorraquidi (LCR), i 46 mostres de biòpsia cutània.

Com hem esmentat anteriorment, hem reclutat un total de 80 pacients amb MSA, dels quals 39 són dones i 41 són homes. L'edat mitjana a la visita basal és de 63,5 anys, amb un rang d'entre 42 i 83 anys. La mitjana d'edat d'aparició del primer símptoma motor és de 58 anys (rang de 37 a 76 anys) i la durada mitjana de la malaltia és de 5 anys (63 mesos). 44 casos (55%) tenen una variant probable o possible d'MSA-P i 36 casos (45%) tenen una variant probable o possible d'MSA-C. En termes de biomostres, hem recollit 46 mostres de biòpsia cutània, 56 mostres d'LCR i 191 mostres de sèrum, sang i ARN, així com 142 mostres d'orina. L'LCR i les biòpsies cutànies només es van recollir en visites de referència (T0), però es van recollir també mostres de sang i orina durant les visites de seguiment cada 6 mesos (T1, T2, T3, T4). Tots els materials es van emmagatzemar en un banc de mostres ubicat a l'Hospital Clínic de Barcelona. Per a les comparacions de grups també hem reclutat 6 controls sans (3 F, 3 M) amb una edat mitjana de 64 anys, sense trastorns neurològics o altres malalties greus. Els controls (C) van ser sotmesos a la mateixa avaluació clínica i avaluació neuropsicològica que els pacients d'MSA. Hem recopilat sang amb sèrum, plasma i ARN dels 6 controls i 4 van ser sotmesos a una biòpsia de pell i 3 a extraccions d'LCR.

Sexe (n=80)	Homes: <b>41</b>	Dones: <b>39</b>
Edat Mitja	63.5 anys	
Variant de MSA (n=80)	MSA-P (Parkinsonian)	44
	MSA-C (Cerebellar)	36

		T0	T1 (6m)	T2 (12m)	T3 (18m)	T4 (24m)
Inclusos		80 + 6C	58	40	23	7
		<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>	<b>T3</b>	<b>T4</b>
Evaluació Clínica		80+ 6C	58	40	23	7
Evaluació Neuropsiquiàtrica		76+ 6C	55	36	20	5
Biomostres col.leccionades	Serum/plasma/RNA	80 + 6 C	54	35	17	5
	Orina	71+ 6C	37	24	8	2
	LCR	56 + 3C	-	-		
	Fibroblasts (biòpsies de pell)	46 + 4C	-	-		

### 3. Rellevància i implicacions futures

Actualment el diagnòstic d'AMS és clínic. Els pacients són diagnosticats seguint pautes de consens que estableixen un diagnòstic possible o probable. El diagnòstic definitiu només és possible a l'autòpsia. Els criteris de consens són útils, però no sempre són capaços de diagnosticar la malaltia en etapes primerenques i no s'han establert valors predictius per al pronòstic individual.

L'AMS és una malaltia rara amb una incidència de 0,6/100.000 i una prevalença de 4/100.000, per tant, la majoria dels estudis són petits i els resultats significatius són difícils de reproduir. Gràcies a les dades recollides durant aquests tres últims anys, tenim un nombre adequat de pacients per descriure perfectament els aspectes clínics de la malaltia amb dades prospectives longitudinals que poden ajudar a actualitzar les pautes clíniques per obtenir un diagnòstic més precís, fins i tot en l'inici dels casos. Esbrinar el diagnòstic en etapes primerenques de la malaltia es farà rellevant, ja que s'estan desenvolupant noves teràpies que poden modificar el curs de la malaltia, com per exemple la immunoteràpia. Sovint, l'AMS es diagnostica erròniament com a

malaltia de Parkinson, i viceversa. Això pot confondre els resultats d'assajos clínics. Esperem que les nostres dades clíniques siguin valuoses per establir millors avaluacions clíniques i millor diferenciació clínica respecte d'altres malalties.

La nostra col·lecció de biomostres pot esser útil per al descobriment de biomarcadors. La comprensió del perfil clínic de la malaltia és important, però basar-se exclusivament en dades clíniques per al diagnòstic i el control prospectiu de la malaltia és insuficient. Tenim projectes de recerca en curs en què utilitzem mostres de sang per estudiar perfils proteòmics i transcriptòmics diferencials, així com d'LCR per a la recerca de característiques inflamatòries o metabòliques específiques de la malaltia. L'AMS necessita biomarcadors de diagnòstic objectius per ajudar a obtenir un diagnòstic més precís o fins i tot definitiu. Els biomarcadors de progressió també són importants per predir el pronòstic i avaluar l'efecte de possibles teràpies futures. En el nostre cas també es pot utilitzar la recollida de mostres de sang i orina per a la recerca de biomarcadors de progressió, que permetran avaluar canvis moleculars específics en un mateix pacient mitjançant la comparació de mostres d'un mateix pacient en diferents intervals de 6 mesos.

Finalment, mitjançant l'estudi de processos transcriptòmics, inflamatoris i moleculars, es posa de manifest la fisiopatologia de la malaltia, que encara és molt desconeguda. Comprenent els mecanismes patològics de la malaltia es poden provar nous enfocaments terapèutics. A més, amb aquesta àmplia cohort de pacients amb AMS, altres centres poden estar interessats a col·laborar amb nosaltres per a projectes internacionals de recerca multicèntrica. De fet, altres centres europeus i americans s'han posat en contacte amb nosaltres amb ganes de compartir informació clínica i mostres amb nosaltres.

#### **4. Bibliografia**

##### **PÒSTERS**

Antonelli F, Muñoz E, Pagonabarraga J, Hernández-Vara J, Bayés À, de Fàbregues O, Valldeoriola F, Tolosa E, Compta Y, Ezquerria M, Fernández R, Calopa M, Jauma S, Pujol M, Puente, V, Cámara A, Planellás L, Martí MJ.

*The Catalan multiple system atrophy-registry (CMSAR).*

*Abstract* acceptat al 5th International Congress on Multiple System Atrophy; pòster número: 132; Salerno, 22-23 d'abril de 2016.

Antonelli F, Muñoz E, Pagonabarraga J, Hernández-Vara J, Bayés À, de Fàbregues O, Valldeoriola F, Tolosa E, Compta Y, Ezquerra M, Fernández R, Calopa M, Jauma S, Pujol M, Puente, V, Cámara A, Planellás L, Martí MJ.

*The Catalan multiple system atrophy-registry (CMSAR).*

*Abstract* acceptat al **20th International Congress of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)**; pòster número: 151; Berlín, 19-23 de juny de 2016.

Compta Y, Antonelli F, Fernández M, Bravo P, Soto M, Cámara A, Giraldo DM, Martí MJ, en nom del Catalan-MSA-Registry Group.

*Cerebrospinal Fluid Levels of Coenzyme Q10 are Reduced in Multiple System Atrophy [abstract].*

*Mov Disord.* 2017; 32 (supl. 2).

Acceptat al **21th International Congress of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)**; pòster número: 172; Vancouver, 4-8 de juny de 2017.

Enllaç: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/cerebrospinal-fluid-levels-of-coenzyme-q10-are-reduced-inmultiple-system-atrophy/>

Giraldo D, Compta Y, Antonelli F, Muñoz E, Cámara A, Pagonabarraga J, de Fàbregues O, Hernández-Vara J, Valldeoriola F, Tolosa E, Pont MC, Jauma S, Bayés À, Caballol N, Calopa M, Pastor P, Planellás L, Pujol M, Puente V, Ávila A, Martí MJ.

*Cognitive Impairment in MSA Patients from the Catalan Multiple System Atrophy Registry (CMSAR) [abstract].*

*Mov Disord.* 2017; 32 (supl 2).

Acceptat al **21th International Congress of The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)**; pòster número: 166; Vancouver, 4-8 de juny de 2017.

Enllaç: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/cognitive-impairment-in-msa-patients-from-the-catalanmultiple-system-atrophy-registry-cmsar/>

Compta Y, Dias S, Pulido-Salgado M, Giraldo D, Pérez-Soriano A, Fernández M, Cámara A, Bravo P, Muñoz E, Saura J, Martí MJ.

*Cerebrospinal fluid levels of cytokines in multiple system atrophy: A cross-sectional study of the Catalan MSA registry (CMSAR) [abstract].*

Mov Disord. 2018; 33 (supl 2).

Enllaç: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/>

[cerebrospinal-fluid-levels-of-cytokines-in-multiple-system-atrophy-a-cross-sectional-study-of-the-catalan-msa-registry-cmsar/](http://www.mdsabstracts.org/abstract/cerebrospinal-fluid-levels-of-cytokines-in-multiple-system-atrophy-a-cross-sectional-study-of-the-catalan-msa-registry-cmsar/)

Giraldo DM, Pérez Soriano A, Ríos Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Pagonabarraga J, Valldeoriola F, Hernández-Vara J, Jauma Classen S, Puente V, Pont C, Caballol N, Tolosa E, Bayés À, Campdelacreu J, de Fàbregues O, Ávila A, Calopa M, Gaig C, Fabregat N, Pastor P, Aguilar M, Pujol M, Planellás L, Cámara A, Martí MJ.

*Non-motor symptoms in patients from the Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR) [abstract].*

Mov Disord. 2018; 33 (supl 2).

Enllaç: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/non-motor-symptoms-in-patients-from-the-catalonian-multiple-system-atrophy-registry-cmsar/>

Pérez-Soriano A, Giraldo DM, Ríos-Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, en nom del Catalanian-MSA-Registry.

*The Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR): The motor features and their impact on disability status in MSA patients [abstract].*

Mov Disord. 2018; 33 (supl 2).

Enllaç: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/the-catalonian-multiple-system-atrophy-registry-cmsar-the-motor-features-and-their-impact-on-disability-status-in-msa-patients>

### **Comunicacions generals en la XXI i la XXII reunions anuals de la Societat Catalana de Neurologia, maig de 2017 i de 2018, Barcelona**

Compta Y, Antonelli F, Fernández M, Bravo P, Soto M, Cámara A, Giraldo DM, Martí MJ, en nom del Catalan-MSA-Registry Group.

*Cerebrospinal Fluid Levels of Coenzyme Q10 are Reduced in Multiple System Atrophy.*

Giraldo D, Compta Y, Antonelli F, Muñoz E, Cámara A, Pagonabarraga J, de Fàbregues O, Hernández-Vara J, Valldeoriola F, Tolosa E, Pont MC, Jauma S, Bayés À, Caballol N, Calopa M, Pastor P, Planellás L, Pujol M, Puente V, Ávila A, Martí MJ.

*Cognitive Impairment in MSA Patients from the Catalan Multiple System Atrophy Registry (CMSAR).*

Pérez-Soriano A, Giraldo DM, Ríos-Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, en nom del Catalanian-MSA-Registry.

*The Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR): The motor features and their impact on disability status in MSA patients.*

Giraldo DM, Pérez Soriano A, Ríos Guillermo J, Muñoz E, Compta Y, Pagonabarraga J, Valldeoriola F, Hernández-Vara J, Jauma Classen S, Puente V, Pont C, Caballol N, Tolosa E, Bayés À, Campdelacreu J, de Fàbregues O, Ávila A, Calopa M, Gaig C, Fabregat N, Pastor P, Aguilar M, Pujol M, Planellás L, Cámara A, Martí MJ.

*Non-motor symptoms in patients from the Catalanian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR).*

## **MÀSTERS**

*Cerebrospinal fluid inflammation biomarkers in multiple system atrophy.* Sara Dias. 16 de juny de 2017.

*Cognitive and Neuropsychiatric impairment in multiple system atrophy.* Darly Milena Giraldo. 16 de juny de 2017.

## **BECA DE DOCTORAT**

Alexandra Pérez Soriano ha obtingut una beca per fer la tesi titulada *PhD4MD fellowship* i treballarà en el projecte de col·laboració entre dos centres de recerca "Multiple System Atrophy: Synuclein Regulation and Biomarkers Discovery" (Dr. Gian Tartaglia, CRG, i Dr. Maria José Martí, IDIBAPS) des d'octubre de 2017 a 2020.

## **PAPERS**

Marchese D, Botta-Orfila T, Cirillo D, Rodríguez JA, Livi CM, Fernández-Santiago R, Ezquerro M, Martí MJ, Bechara E, Tartaglia GG, Catalan MSA Registry (CMSAR).

*Discovering the 3' UTR-mediated regulation of alpha-synuclein.*

*Nucleic acids research*, 2017, 45(22), 12888-12903.



Compta Y, Giraldo DM, Muñoz E, Antonelli F, Fernández M, Bravo P, Soto M, Cámara A, Torres F, Martí MJ, Ávila A, Bayés À, Botta-Orfila T, Caballol N, Calopa M, Campdelacreu J, Ezquerra M, de Fàbregues O, Fernández-Santiago R, Hernández-Vara J, Jaumà S, Marchese D, Pagonabarraga J, Pastor P, Planellàs L, Pont-Sunyer C, Puente V, Pujol M, Saura J, Tartaglia GG, Tolosa E, Valldeoriola F.  
*Cerebrospinal fluid levels of coenzyme Q10 are reduced in multiple system atrophy.*  
Parkinsonism & Related Disorders, volum 46, 2018, pàg. 16-23, ISSN: 1353-8020,  
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.10.010>.

Abos A, Baggio H, Segura B, Campabadal A, Uribe C, Milena D, Pérez A, Muñoz E, Compta Y, Junque C, Martí MJ.  
*Probabilistic tractography for the characterization of white matter abnormalities and discrimination of multiple system atrophy from Parkinson's disease.*  
Manuscrit número: HBM-18-1231. Pendent de revisió i aprovació per l'oficina editorial de Human Brain Mapping.

Compta Y, Dias S, Giraldo DM, Pérez-Soriano A, Muñoz E, Saura J, Fernández M, Bravo P, Cámara A, Pulido-Salgado M, Painous C, Martí MJ\* en nom del consorci CMSAR.  
*Cerebrospinal Cytokines levels as biomarkers of multiple system atrophy: A cross-sectional study of The Catalan MSA Registry (CMSAR).*  
Parkinsonism & Related Disorders (en procés de publicació).

### **Manuscrits en procés de redacció i revisió**

Pérez Soriano A, Giraldo DM, Muñoz E, Compta Y, Martí MJ, en nom del Catalanian-MSA-Registry.

*Non-motor symptoms in the catalonian Multiple System Atrophy Registry (CMSAR)*

Pérez Soriano A, Arnal Segura M, Fernández M, Botta-Orfila T, Ezquerra M, Fernández-Santiago R, Tartaglia GG, Compta Y, Martí MJ.

*Transcriptomics and biomarker discovery.*

Pérez Soriano A, Arnal Segura M, Fernández M, Botta-Orfila T, Ezquerra M, Fernández-Santiago R, Tartaglia GG, Compta Y, Martí MJ.

*MiRNA differential expression between MSA and controls discovery.*