



**Fundació**  
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM  
Malalties neurodegeneratives



# MARCADORS EN SANG I NEUROFISIOLÒGICS DE LA PROGRESSIÓ DEL DETERIORAMENT COGNITIU A LA MALALTIA DE PARKINSON

**Javier Pagonabarraga**

Institut Investigacions Biomèdiques Sant Pau - HStPau

## 1. Resum del projecte

Els objectius d'aquest projecte han estat la caracterització i progressió dels dèficits cognitius i neuropsiquiàtrics d'una mostra de pacients amb Parkinson sense demència i la seva correlació amb marcadors plasmàtics, de neuroimatge i neurofisiològics, amb l'objectiu de poder identificar marcadors precoços de progressió del deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson.

Els marcadors plasmàtics (microRNA, Nfl), de neuroimatge i neurofisiològics (potencials evocats cognitius i *resting*-EEG) seleccionats es caracteritzen perquè poden ser generalitzables entre diferents centres (tant assistencials com de recerca) i poden ser útils per al pacient individual.

## 2. Resultats

Per poder aconseguir aquests objectius vam reclutar una nova cohort de pacients amb malaltia de Parkinson (MP) sense demència ( $n = 105$ ) i 55 controls sans, i els hem anat seguint durant 2 anys, amb una pèrdua de seguiment  $< 10\%$  de la mostra basal.

En el moment basal i durant el seguiment s'ha dut a terme de manera sistemàtica una exploració neuropsicològica i neuropsiquiàtrica extensa, s'han recollit mostres de plasma i s'han fet proves d'imatge i potencials evocats cognitius tant en els pacients com en els controls sans.

Amb aquesta informació hem pogut detectar el següent:

a. **Patrons de disfunció neurofisiològica** que caracteritzen l'estat de deteriorament cognitiu lleu, així com marcadors electrofisiològics associats al desenvolupament d'al·lucinacions menors, que a la vegada semblen constituir un factor de risc per a la progressió cap a la demència en l'MP. En concret, el desenvolupament de deteriorament cognitiu lleu s'associa amb l'augment de latències en els PEV N170 de manera bilateral, amb l'augment de latència en l'ona P3b i amb la disminució de potencial i l'augment de latència de l'ona N400. Tots aquests potencials, mitjançant tècniques de localització del focus generador del PEV (SPM, LORETA), es localitzen en

regions temporals i temporoparietooccipitals, cosa que en reforça el paper com a marcadors de disfunció de regions corticals que prèviament s'han associat amb progressió del deteriorament cognitiu en la malaltia de Parkinson. Les dades obtingudes estan en procés de preparació de manuscrits (P3b, N170) o en procés de revisió per revistes internacionals (N400).

b. En l'àmbit de la **neuroimatge** hem pogut definir perfils de disfunció de xarxes neuronals associades tant al desenvolupament del deteriorament cognitiu lleu com al desenvolupament d'al·lucinacions menors, i hem associat alteracions genètiques prèviament associades amb major gravetat del deteriorament cognitiu en l'MP amb la pèrdua de volum cortical (COMT 158Val/Val, SNCA rs356181, MAPT H1H1). En concret, el desenvolupament de les alteracions cognitives més inicials de la malaltia es relaciona amb la disrupció progressiva de la xarxa atencional ventral (ínsula anterior, còrtex cingulat anterior dorsal) juntament amb les regions posteriors de la xarxa neuronal per defecte (precúneus, còrtex cingulat posterior). Mentre que la presència d'al·lucinacions menors es relaciona amb la pèrdua de connectivitat de les regions posteriors de la xarxa neuronal per defecte amb les xarxes atencionals dorsals i ventrals, juntament amb un estat d'hiperconnectivitat funcional entre el còrtex cingulat posterior i les regions corticals implicades en el processament visual.

c. Respecte dels biomarcadors, encara en procés d'anàlisi final, hem observat relacions significatives amb microRNA associats a processos de disfunció d'estrès oxidatiu, així com amb marcadors de neurodegeneració global. Totes aquestes dades estan en procés de redacció de manuscrits.

### 3. Rellevància i implicacions futures

L'estudi multimodal en diferents àmbits (biomarcadors en plasma, neurofisiologia, neuroimatge), en una cohort de pacients seguits longitudinalment de manera sistemàtica, té una rellevància fonamental per poder diferenciar de manera objectiva i generalitzable a escala de pacient individual (*single patient level*) els pacients amb malaltia de Parkinson sense demència que tenen més risc de desenvolupar trastorns cognitius o psiquiàtrics greus.

Així mateix, i atès que les alteracions cognitives i psiquiàtriques s'associen amb un ritme de progressió més accelerat de la malaltia, aquests mateixos marcadors seran útils per identificar pacients concrets amb una forma més invasiva de la malaltia de Parkinson.

Finalment, com que els marcadors trobats s'associen amb la disfunció de regions cerebrals específiques i de vies metabòliques determinades, la selecció d'aquests pacients permetrà un estudi genètic i molecular més dirigit que pot ser de vital importància per identificar dianes terapèutiques específiques per a aquest subgrup de pacients, cosa que maximitza a la vegada que els assajos clínics vagin dirigits als pacients que més se'n poden beneficiar.

Totes aquestes troballes van en la línia de la perspectiva actual de la medicina personalitzada, entenent que sota una malaltia (o síndrome) hi ha una varietat de pacients amb un substrat genètic i molecular diferencial que requereixen tractaments dirigits per a cada persona en particular.

#### 4. Bibliografia

1. Aracil-Bolaños I, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Martínez-Horta S, Botí M, Pérez-Pérez J, Bejr-Kasem H, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Izquierdo C, Gironell A, Gómez-Ansón B, Kulisevsky J, Pagonabarraga J.

*A divergent breakdown of neurocognitive networks in Parkinson's Disease mild cognitive impairment.*

Hum Brain Mapp. 2019 Apr 1

2. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Reduced gray matter volume in cognitively preserved COMT 158Val/Val Parkinson's disease patients and its association with cognitive decline.*

Brain Imaging Behav. 2019 Jan 5. doi: 10.1007/s11682-018-0022-y. [EPUB: publicació electrònica prèvia a la impressió.]

3. Bejr-Kasem H, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Sampedro F, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Aracil-Bolaños I, Pérez-Pérez J, Ángeles Botí M, Campolongo A, Izquierdo C, Pascual-Sedano B, Gómez-Ansón B, Kulisevsky J.  
*Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease.*  
Mov Disord. 2019 Jan;34(1):78-86. doi: 10.1002/mds.27557. Epub 2018 Dec 10.
4. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Cortical Thinning Associated with Age and CSF Biomarkers in Early Parkinson's Disease Is Modified by the SNCA rs356181 Polymorphism.*  
Neurodegener Dis. 2018 Oct 18;18(5-6):233-238.
5. Sampedro F, Marín-Lahoz J, Martínez-Horta S, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Early Gray Matter Volume Loss in MAPT H1H1 de Novo PD Patients: A Possible Association With Cognitive Decline.*  
Front Neurol. 2018 May 30;9:394
6. Fernández-Bobadilla R, Martínez-Horta S, Marín-Lahoz J, Horta-Barba A, Pagonabarraga J, Kulisevsky J.  
*Development and validation of an alternative version of the Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale (PD-CRS).*  
Parkinsonism Relat Disord. 2017 Oct;43:73-77.
7. Spataro N, Roca-Umbert A, Cervera-Carles L, Vallès M, Anglada R, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Kulisevsky J, Casals F, Clarimón J, Bosch E.  
*Detection of genomic rearrangements from targeted resequencing data in Parkinson's disease patients.*  
Mov Disord. 2017 Jan;32(1):165-169.
8. Martínez-Horta S, Sampedro F, Pagonabarraga J, Fernández-Bobadilla R, Marín-Lahoz J, Riba J, Kulisevsky J.  
*Non-demented Parkinson's disease patients with apathy show decreased grey matter volume in key executive and reward-related nodes.*  
Brain Imaging Behav. 2017 Oct;11(5):1334-1342.

9. Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Fernández de Bobadilla R, Pérez J, Ribosa-Nogué R, Marín J, Pascual-Sedano B, García C, Gironell A, Kulisevsky J.

*Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase.*

Mov Disord. 2016 Jan;31(1):45-52.