



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



PERFIL DE BIOMARCADORS EN DIFERENTS PRESENTACIONS CLÍNiques DE MALALTIA DE NEURONA MOTORA

Ricardo Rojas García

Institut Investigacions Biomèdiques Sant Pau - HStPau

1. Resum del projecte

Marc teòric i objectiu principal

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) s'ha considerat llargament una malaltia uniforme amb un patró de presentació clínica característic. En els últims anys s'ha incrementat l'evidència d'una heterogeneïtat significativa des dels punts de vista clínic, pronòstic, neuropatològic i genètic. Els descobriments recents han demostrat una superposició entre l'ELA i la demència frontotemporal (DFT), cosa que suggereix que representen part d'un espectre clinicopatològic.

L'atrofia cortical ha estat associada a la presència d'alteracions neuropsiquiàtriques i cognitives, i els pacients amb disfunció executiva progressen de manera més ràpida. El coneixement és escàs respecte a la freqüència d'aquestes alteracions en les diferents formes de neurona motora i la seva influència en el pronòstic de la malaltia.

L'objectiu principal d'aquest estudi és caracteritzar el perfil de biomarcadors en els pacients amb ELA estratificats per la seva presentació clínica, en comparació amb controls i pacients amb DFT, amb el propòsit d'analitzar-ne la utilitat en la definició de les diferents variants i la predicció de la supervivència.

Metodologia

Estudi ambispectiu de cohorts.

Els pacients amb malaltia de neurona motora seran classificats, d'acord amb el fenotip de presentació clínica, en tres categories, en funció de la presència de signes de primera o segona neurona motora, o de totes dues. A tots els pacients se'ls sotmetrà a avaluació neuropsiquiàtrica i de les funcions cognitives, així com a un estudi neuroradiològic i del líquid cefalorraquidi. El patró clínic i el perfil de biomarcadors es compararan entre els diferents fenotips, amb pacients amb DFT i controls sans.

Resultats esperats

La caracterització del perfil de biomarcadors ens ha d'ajudar a avaluar la utilitat clínica per establir una caracterització precisa dels pacients i identificar els factors lligats a la variabilitat a la supervivència.

Hipòtesi i descripció dels objectius

Els pacients amb demència frontotemporal (DFT) i malaltia de neurona motora (MNM) comparteixen característiques clíniques i neuropatològiques. La distinció de les característiques clíniques en les MNM té implicacions per a la comprensió de la fisiopatologia i el pronòstic. Els biomarcadors de neuroimatge i de líquid cefalorraquidi han de ser d'ajuda per establir una classificació més precisa dels fenotips clínics i per predir el pronòstic.

Objectius específics

- Caracteritzar el perfil de biomarcadors entre els pacients amb ELA i altres malalties de la neurona motora, i en comparació amb els pacients amb DFT i controls sans mitjançant:
 - Anàlisi del mapa del gruix cortical (Cth) entre els diferents fenotips de pacients amb variants d'MNM, DFT i controls sans.
 - Anàlisi de biomarcadors al líquid cefalorraquidi (LCR) en els diferents grups.
 - Correlació de l'anàlisi del Cth basal entre grups amb:
 - les valoracions cognitives i del comportament;
 - els biomarcadors a plasma i LCR.
- Analitzar la concordança entre els canvis corticals i els biomarcadors a l'LCR amb patrons clínics i neuropatològics.
- Avaluar els canvis clínics i de biomarcadors evolutivament.
- Determinar si les característiques clíniques i del perfil de biomarcadors basals estan relacionades amb el pronòstic i la supervivència.
- Analitzar la relació dels fenotips clínics amb les troballes neuropatològiques *post mortem*.

2. Resultats

Reclutament de pacients i mostres

El nombre total estimat de pacients a incloure a l'estudi era de 50. Els subjectes de l'estudi han estat seleccionats entre els pacients amb diagnòstic confirmat de malaltia de neurona motora (MNM), atesos a la Clínica de Malalties de Neurona Motora de la Unitat de Patologia Neuromuscular.

Els pacients inclosos a l'estudi han estat classificats en tres grups d'acord amb el fenotip clínic definit per l'examen neurològic i els estudis electrofisiològics: pacients amb ELA (classificats com a ELA probable o definitiva, d'acord amb els Criteris d'Awaji i El Escorial revisats), amb atrofia muscular progressiva (AMP) i esclerosi lateral primària (ELP). En cada categoria, han estat subclassificats com a ELA-DFT, ELA amb deteriorament cognitiu o símptomes conductuals (ELA Ci/Bi) i sense demència o alteracions conductuals ni deteriorament cognitiu. Els pacients amb ELA-DFT complien criteris tant per a ELA com per a la variant conductual de DFT (Rascovsky, 2011). El nombre final de la mostra ha estat de 111 pacients amb malaltia de neurona motora que han signat el consentiment per a la inclusió a l'estudi. En aquest grup s'inclouen 12 pacients amb ELA-DFT, 7 amb ELP i 5 amb AMP. Disposem de mostres de plasma, sèrum i ADN de tots els subjectes inclosos a l'estudi. S'han portat a terme 72 avaluacions cognitives, 42 estudis de neuroimatge amb RM i s'han obtingut mostres d'LCR de 45 pacients. Addicionalment disposem de mostres de teixit cerebral en 14 casos.

Es disposava, a més, d'informació i mostres del grup de pacients amb DFT i controls sans. Els pacients amb DFT inclosos als estudis provenen d'una cohort preseleccionada de la Unitat de Memòria que compleixen criteris de la variant conductual i dels quals es tenen mostres d'LCR, neuroimatge, ADN i plasma, així com informació clínica i avaluacions cognitives.

Processament i anàlisi de dades clíniques, mostres d'LCR i dades de les imatges d'RM

Estudi 1

El treball "**CSF sAPP β , YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum**" ha estat publicat a la revista **Neurology**.

Composició de la mostra: 38 ELA classificats d'acord amb els criteris diagnòstics: 11 ELA-DFT, 17 ELA Ci/Bi i 10 ELA sense alteració cognitiva ni conductual (Strong, 2016). Mitjana d'edat = 66,6; 43,5% dones; 86 DFT verificats segons criteris diagnòstics: 46 bvFTD, 12 nfaPPA, 8 svPPA (Rascovsky, 2011; Gorno-Tempini, 2011). Mitjana d'edat = 66,6; 29% dones; 49 controls sans sense alteracions cognitives (SPIN cohort). Mitjana d'edat = 64,2; 37,2% dones

S'ha dut a terme una determinació i una anàlisi dels nivells de 3 biomarcadors —sAPP β , YKL-40 i NfL— en l'LCR dels pacients amb DFT, ELA i un grup de subjectes control. S'han comparat les diferències dels nivells de les determinacions dels biomarcadors entre grups, la relació dels nivells amb les mesures cognitives i la ràtio de progressió, així com la mesura del gruix cortical.

Hem trobat nivells incrementats d'YKL-40 i una disminució dels nivells de sAPP en els grups de DFT i ELA, en comparació amb els controls. Els nivells més baixos de sAPP β i la relació sAPP β /YKL-40 es van trobar en el grup DFT. En DFT, sAPP β , YKL-40 i la relació sAPP β /YKL-40 es correlacionaven amb la gravetat de la malaltia. En tot l'espectre ELA-DFT, NfL i sAPP β es van correlacionar amb el rendiment cognitiu global ($r = 0,48, p < 0,001$ i $r = 0,36, p < 0,001$, respectivament). En el grup ELA, l'YKL-40 es va correlacionar amb la taxa de progressió de la malaltia ($r = 0,51, p = 0,001$) i la relació sAPP β /YKL-40 va mostrar una correlació positiva amb el gruix cortical en regions frontotemporals.

Reportem en aquest estudi la presència de nivells disminuïts de sAPP β i nivells augmentats d'YKL-40 a l'espectre ELA-DFT. De manera significativa destaca que la proporció de sAPP β /YKL-40 es correlaciona amb l'atròfia cortical en regions frontals temporals en ELA i DFT. En resum, l'estudi conclou que sAPP β , YKL-40 i NfL podrien ser eines valuoses per a l'estadiatge i estratificació pronòstica dels pacients dins de l'espectre clínic ELA-DFT atesa la correlació dels nivells amb el grau d'atròfia cortical i el grau de progressió de la malaltia. L'estudi demostra que els nivells d'aquestes proteïnes en l'LCR són útils per avaluar el procés de neurodegeneració a les regions frontotemporals i la progressió d'aquestes malalties. Addicionalment, els resultats subratllen el paper de la inflamació en la patogènia de la malaltia.

Estudi 2

L'objectiu de l'estudi és avaluar la utilitat de la neuroimatge per examinar les alteracions corticals i els canvis en la microestructura cortical en la variant conductual de la DFT (vcDFT) i la correlació de la difusivitat mitjana cortical amb mesures clíniques de gravetat i biomarcadors en l'LCR (NfL i sAPP β). Composició de la mostra: 70 pacients amb vcDFT i 78 controls sans aparellats per edat, incloent els estudis de neuroimatge i les mostres d'LCR de 9 pacients amb ELA-DFT.

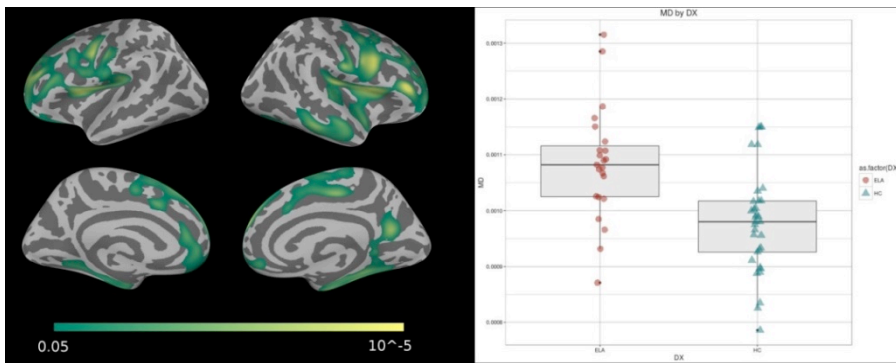
Els mapes de difusió mitjana, en tota la cohort i en el grup de vcDFT probable, van mostrar zones corticals molt esteses amb una difusivitat mitjana més gran que es va encavalcar parcialment amb el gruix cortical, però es va expandir encara més a altres regions relacionades amb vcDFT. En el grup de possible vcDFT, es va trobar un augment de la difusivitat mitjana cortical en regions frontotemporals (especialment en l'escorça prefrontal dorsolateral i medial d'ambdós hemisferis), però només una pèrdua mínima de gruix cortical. La mida de l'efecte de la difusivitat mitjana cortical va ser notablement superior a les mides d'efectes del gruix cortical a les zones que normalment participen en pacients amb vcDFT.

Tant la difusivitat mitjana com el gruix cortical es correlacionen amb les mesures de gravetat de la malaltia i els biomarcadors d'LCR. No obstant això, les àrees de correlació amb difusivitat mitjana eren més extenses. Els resultats suggereixen que la difusivitat mitjana cortical podria ser un biomarcador sensible per a l'estudi dels canvis microestructurals relacionats amb la neurodegeneració envcDFT i ELA, especialment en etapes primerenques ("**Cortical microstructure in the behavioral variant of frontotemporal dementia: looking beyond atrophy**", *Brain*, 2019, en premsa).

Estudi 3 (en elaboració)

Mida total de la mostra (10-02-2018) = 126 pacients amb LCR disponible; 82 pacients amb RM disponible i 38 ELA classificats d'acord amb els criteris diagnòstics: 11 ELA-DFT, 17 ELA Ci/Bi i 10 ELA sense alteració cognitiva ni conductual (Strong, 2016). Mitjana d'edat = 66,6; 43,5% dones; 49 controls sans sense alteracions cognitives (SPIN cohort). Mitjana d'edat = 64,2; 37,2% dones.

Estudi dirigit a avaluar els canvis en la microestructura cortical i la difusivitat mitjana cortical en l'ELA, associada o no a alteracions cognitivoconductuals, comparativament amb la variant conductual de la DFT (vcDFT), així com la correlació dels canvis de neuroimatge amb mesures clíniques de gravetat i biomarcadors en l'LCR (NfL i sAPPB).



Anàlisi preliminar. L'anàlisi comparativa de difusivitat mitjana entre pacients amb ELA i controls mostra canvis en la microestructura cortical. Les àrees en verd demostren que hi ha un augment significatiu de la difusivitat en pacients amb ELA i ELA-DFT respecte dels controls que tradueix canvis microestructurals corticals.

Anàlisi de les dades clíniques de la cohort

Les dades de característiques clíniques, demogràfiques, forma de presentació i evolució han estat registrades en una base de dades específica de l'estudi per establir correlacions amb les troballes de l'LCR i l'RM. La caracterització fenotípica precisa dels pacients inclosos en el projecte, especialment el subgrup de casos amb ELA-DFT concomitant, ens ha permès l'anàlisi comparativa del patró clínic i l'evolució d'aquest subgrup respecte a la resta de formes de malaltia de neurona motora que ha demostrat característiques distintives en relació amb la supervivència i el pronòstic. Identifiquem un patró distintiu de presentació clínica que podria representar un fenotip específic de la malaltia amb implicacions per al diagnòstic i maneig terapèutic. Aquestes observacions han estat motiu de la publicació "**Distinct clinical features and outcome in motor neuron disease associated with behavioural variant frontotemporal dementia**", publicada a la revista *Dement Geriatr Cogn Disord*. (2018;45[3-4]:220-231. doi: 10.1159/000488528. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29886477). Aquest grup de pacients presenta, amb freqüència, un patró de debilitat i atrofia de la musculatura distal d'extremitats superiors acompanyada de greus problemes de deglució, que són causa freqüent de greus complicacions amb potencial risc vital. El treball conclou que el reconeixement d'aquestes característiques pot tenir conseqüències per al maneig clínic i la definició nosològica.

Adicionalment, la caracterització d'aquest subgrup de pacients i la recollida sistemàtica de dades i mostres d'ADN han permès incloure'l en un estudi de

seqüenciació d'exomes en col·laboració amb altres grups. L'estudi identifica variants genètiques patogèniques probables en fins a un 20% de casos amb ELA-DFT sense expansió de la repetició d'hexanucleòtid a C9orf72 ("**Analysis of known amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia genes reveals a substantial genetic burden in patients manifesting both diseases not carrying the C9orf72 expansion mutation**", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018). Cal destacar el fet que una proporció molt significativa de casos de portadors de mutacions potencials patogèniques no tenien història familiar d'ELA o DFT. Aquestes dades poden ajudar a definir subgrups específics de pacients, condicionar el maneig clínic i la presa de decisions en els enfocaments de seqüenciació d'alt rendiment en sèries uniformes de pacients amb ALS i DFT concomitants, tant des d'un punt de vista de la pràctica assistencial rutinària com de la recerca, amb utilitat per desentranyar l'arquitectura genètica d'aquest dos desordres devastadors.

La revisió del procés diagnòstic també ha permès una anàlisi retrospectiva del diagnòstic diferencial en les diferents formes de presentació de malaltia de neurona motora. El treball "**Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: Pros and cons of current clinical diagnostic criteria**" ha estat publicat a la revista *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2017, Aug;18(5-6):333-340. Aquest treball aporta informació valuosa respecte a l'aplicació dels criteris diagnòstics de la malaltia. Aquesta informació és especialment valuosa en l'àmbit assistencial tenint en compte que es tracta d'una malaltia sense test diagnòstic específic. En col·laboració amb un altre grup, el registre ha ajudat a portar a terme un estudi epidemiològic amb resultats interessants ("**Amyotrophic lateral sclerosis: A higher than expected incidence in people over 80 years of age**", *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016). En primer lloc, es tracta del segon estudi epidemiològic de base poblacional al nostre medi que confirma dades d'incidència i prevalença similars a les d'altres estudis a Europa, però en el qual destaquen xifres elevades d'incidència en els grups d'edat més avançada i se suggereix una ràtio d'incidència específica augmentada amb l'edat i un efecte de risc de patir la malaltia en relació amb l'edat que pot donar suport a la noció que la neurodegeneració del sistema motor pot ser part del procés d'envelliment. Addicionalment posa el focus en un grup d'edat, especialment fràgil, en el qual la malaltia se suposa que tradicionalment ha estat escassament considerada.

La inclusió en el projecte dels estudis neuropatològics ha estat determinant per a la descripció i caracterització precisa de casos d'ELA, molt infreqüents, per acumulació de la proteïna *fused in sarcoma* (FUS) ("**Does ALS-FUS without FUS mutation represent ALS-FET? Report of three cases**", *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018). En aquest estudi descrivim el fenotip clinicopatològic de 3 casos amb agregats proteics de FUS i la caracterització de la immunoreactivitat per a altres proteïnes de la família FET –FUS/EWS/TAF15– [*Ewing's sarcoma* EWS i la proteïna associada a TATA associada factor 15 (TAF15)], proteïnes d'unió a RNA que transporten entre el nucli i el citoplasma assistides per la proteïna d'importació nuclear transportina-1 (Trn1). De manera similar al que passa amb els casos de DFT amb agregats FUS, i contràriament als casos d'ELA amb mutacions a FUS, els casos d'inclusió en els pacients amb ELA-FUS eren immunoreactius per TAF15 i Trn1 i no presentaven mutacions patogèniques al gen que codifica per FUS. Aquest estudi suggereix la possibilitat que aquests casos puguin representar un grup distintiu de l'espectre ELA-FUS amb implicacions en la patogènia de la malaltia. Els estudis de les mostres de teixit han contribuït també a un treball de col·laboració enfocat a l'avaluació del cribratge sistemàtic dels agregats d'ubiquitina/p62 al fenotip neuropatològic dels casos amb expansió d'hexanucleòtids a C9orf72 ("**Systematic Screening of Ubiquitin/p62 Aggregates in Cerebellar Cortex Expands the Neuropathological Phenotype of the C9orf72 Expansion Mutation**", *J Neuropathol Exp Neurol*, 2018).

3. Rellevància i implicacions futures

L'objectiu del projecte era caracteritzar el perfil de biomarcadors en els pacients amb ELA, estratificats segons la seva presentació clínica, en comparació amb controls sans i pacients amb DFT, amb el propòsit d'analitzar la utilitat dels biomarcadors estudiats a la definició de les diferents variants de presentació i la predicció de la supervivència. Els resultats dels nostres estudis aporten informació valuosa amb aplicabilitat a la pràctica com a eines per a la identificació, estratificació i pronòstic dels pacients, així com informació útil per al coneixement de processos fisiopatològics i progressió de la malaltia. Els resultats obtinguts aporten també eines d'ajuda per al diagnòstic, que han de permetre una classificació nosològica més acurada dels pacients en funció de les característiques clíniques i informació per a la presa de decisions a la pràctica clínica, dels pacients amb MNM.

Una caracterització detallada —fenotípica, neuropatològica i genètica— ha d'ajudar a definir subgrups clínics específics de pacients, importants per a l'assistència clínica de rutina, però també per a l'estratificació i avaluació per a assajos clínics, definició del pronòstic, investigació epidemiològica i molecular. Tanmateix, el reconeixement dels patrons específics pot ser rellevant per a una nosologia correcta de la malaltia i pot millorar el procés diagnòstic i la nostra comprensió de l'heterogeneïtat de la malaltia, des del punt vista clínic però també genètic i neuropatològic.

Els resultats dels estudis de l'LCR podrien ser eines valuoses per a l'estratificació i pronòstic dels pacients dins de l'espectre clínic ELA-DFT, atesa la correlació dels nivells amb el grau d'atròfia cortical i el grau de progressió de la malaltia. Addicionalment, els resultats subratllen el paper de la inflamació en la patogènia de la malaltia.

En relació amb els biomarcadors de neuroimatge per ELA, els nostres resultats evidencien el valor de l'RM i, específicament, el de les tècniques per estudiar la difusivitat mitjana, per detectar alteracions microestructurals que permetin identificar canvis corticals precoços i possiblement, en el futur, una millor categorització dels pacients i una millor comprensió dels processos fisiopatològics de la malaltia.

La caracterització dels biomarcadors a través de diferents fenotips motors, utilitzant un enfocament estandarditzat per a l'avaluació, creiem que té un impacte important en el coneixement global de la malaltia, en la identificació de subtipus clínics i les seves característiques relacionades, així com en la influència en l'evolució de la malaltia. La seva importància és cabdal en una població en què, a causa de l'heterogeneïtat del fenotip clínic, el diagnòstic es retarda i el pronòstic no està ben determinat. Tots aquests factors poden ajudar a entendre les bases fisiopatològiques de la malaltia, els factors que en condicionen la progressió, i poden permetre seleccionar millor els pacients en grups homogenis per a assajos, així com trobar una millor forma de monitoritzar la progressió en la pràctica clínica i en els assajos de fàrmacs.

El projecte ha ajudat a la recollida d'informació i mostres que han donat lloc a diferents publicacions i han de permetre el desenvolupament de futurs estudis.

4. Bibliografia

Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, Dols-Icardo O, Muñoz L, de Luna N, Turón-Sans J, Cortés-Vicente E, Sánchez-Saudinós MB, Subirana A, Sala I, Blesa R, Clarimón J, Fortea J, Rojas-García R, Lleó A.

CSF sAPP β , YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum.

Neurology. 2018 Oct 5. pii: 10.1212/WNL.0000000000006383. doi: 10.1212/WNL.0000000000006383. PMID: 30291183. Factor d'impacte: **8,055**.

Illán-Gala I, Montal V, Borrego-Écija S, Vilaplana E, Pegueroles J, Alcolea D, Sánchez-Saudinós MB, Clarimón J, Turón-Sans J, Bargalló N, González-Ortiz S, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Lladó A, Rojas-García R, Blesa R, Sánchez-Valle R, Lleó A, Fortea J en nom de Catalan Frontotemporal Dementia Initiative (CATFI) i de Frontotemporal Lobar Degeneration Neuroimaging Initiative (FTLDNI).

Cortical microstructure in the behavioral variant of frontotemporal dementia: looking beyond atrophy.

Brain (en premsa). Factor d'impacte: **11,199**.

Lopez-Font I, Sogorb-Esteve A, Javier-Torrent M, Brinkmalm G, Herrando-Grabulosa M, García-Lareu B, Turón-Sans J, Rojas-García R, Lleó A, Saura CA, Zetterberg H, Blennow K, Bosch A, Navarro X, Sáez-Valero J.

Decreased circulating ErbB4 ectodomain fragments as a read-out of impaired signaling function in amyotrophic lateral sclerosis.

Neurobiol Dis. 2018 Dec 27;124:428-438. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.021. PMID: 30594809. Factor d'impacte: **5,227**.

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. doi: 10.1111/nan.12527. PMID: 30375034. Factor d'impacte: **6,059**.

Dols-Icardo O, García-Redondo A, Rojas-García R, Borrego-Hernández D, Illán-Gala I, Muñoz-Blanco JL Rábano A, Cervera-Carles L, Juárez-Rufián A, de Luna Salva N, Galán

L, Cortés-Vicente E, Fortea J, Blesa R, Grau-Rivera O, Lleó A, Esteban-Pérez J, Gelpi E, Clarimón J.

Analysis of known amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia genes reveals a substantial genetic burden in patients manifesting both diseases not carrying the C9orf72 expansion mutation.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Feb;89(2):162-168. doi: 10.1136/jnnp-2017-316820. Epub 2017 Sep 9. PMID: 28889094. Factor d'impacte: **7,144.**

Cortés-Vicente E, Turón-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;45(3-4):220-231. doi: 10.1159/000488528. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29886477. Factor d'impacte: **2,886.**

Ramos-Campoy O, Ávila-Polo R, Grau-Rivera O, Antonell A, Clarimón J, Rojas-García R, Charif S, Santiago-Valera V, Hernández I, Aguilar M, Almenar C, Lopez-Villegas D, Bajo L, Pastor P, Van der Zee J, Lladó A, Sánchez-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. doi: 10.1093/jnen/nly047. PMID: 29889265. Factor d'impacte: **4,056.**

Cortés-Vicente E, Pradas J, Marín-Lahoz J, De Luna N, Clarimón J, Turon-Sans J, Gelpí E, Díaz-Manera J, Illa I, Rojas-García R.

Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: pros and cons of current clinical diagnostic criteria.

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017 Aug;18(5-6):333-340. doi: 10.1080/21678421.2017.1316408. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28440098. Factor d'impacte: **2,982.**

Aragonés JM, Altimiras J, Roura-Poch P, Homs E, Bajo L, Povedano M, Cortés-Vicente E, Illa I, Al-Chalabi A, Rojas-García R.

Amyotrophic lateral sclerosis: A higher than expected incidence in people over 80 years of age.

Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016 Oct - Nov;17(7-8):522-527.
Epub 2016 May 25. Factor d'impacte: **2,982**.