



**Fundació**  
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM  
Malalties neurodegeneratives



# **ESTUDI DE LA DEMÈNCIA FRONTOTEMPORAL GENÈTICA EN FASES PRECLÍNiques I CLÍNiques INICIALS: PERFIL COGNITIU, NEUROIMATGE ESTRUCTURAL I FUNCIONAL I MARCADORS BIOQUÍMICS**

**Raquel Sánchez del Valle Díaz**

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)

## 1. Resum del projecte i resultats

La demència frontotemporal és la segona demència neurodegenerativa en freqüència en subjectes de menys de 65 anys. Actualment no existeixen tractaments que hagin demostrat que modifiquin el curs evolutiu de la malaltia. Trobar una cura es veu dificultat perquè la demència frontotemporal no és una entitat nosològica homogènia, sinó que sota aquest nom s'agrupen un conjunt de proteïnopaties que, si bé es presenten amb símptomes comuns, són difícilment identificables en vida amb els biomarcadors disponibles actualment. La demència frontotemporal té un component familiar important, ja que s'estima que fins a un 40% dels casos tenen un familiar en primer grau amb una altra malaltia neurodegenerativa. Segons les sèries, es pot identificar una mutació patogènica en 5-15% dels casos. D'aquestes mutacions, les més freqüents al nostre territori són l'expansió patològica en C9ORF72, les mutacions en el gen de progranulina (GRN) i les mutacions en el gen de la proteïna associada a microtúbuls tau (MAPT). Les formes genètiques de demència frontotemporal permeten, d'una banda, identificar en vida la proteïnopatia causal de la malaltia i, d'una altra, permeten estudiar les fases inicials de la malaltia, prèvies a l'inici dels símptomes, mitjançant l'estudi dels familiars en primer grau dels pacients identificats, atès que tenen un risc d'un 50% de ser portadors de la mutació causal i, per tant, de desenvolupar la malaltia en un futur. Les formes genètiques de demència frontotemporal són individualment malalties minoritàries, per la qual cosa calen centres de referència i estudis multicèntrics per dur a terme aquest tipus d'estudis. En aquest context es va plantejar el present projecte, l'objectiu principal del qual és estudiar les característiques clíniques i cognitives i els marcadors de neuroimatge i bioquímics, amb la seva evolució temporal, en subjectes portadors de mutacions causants de demència frontotemporal genètica, en comparació amb els seus familiars no portadors.

El primer resultat obtingut dins del present projecte finançat per la Fundació La Marató en la convocatòria del 2014 sobre malalties neurodegeneratives ha estat la inclusió del nostre grup en la Iniciativa per a la demència frontotemporal genètica (Genetic Frontotemporal Dementia Initiative, GENFI, <http://genfi.org.uk/index.html>) en la seva fase 2. GENFI és un projecte multicèntric que actualment agrupa 26 centres europeus i canadencs, liderats pel Dr. Jonathan Rohrer, de la University College of London. En la primera fase del projecte (GENFI-1, 2012-2015) no s'hi va incloure cap centre espanyol. El maig del 2015 es va iniciar la segona fase del projecte multicèntric

(GENFI-2, de maig del 2015 a maig del 2020). Fons públics i filantròpics britànics sostenen la plataforma de coordinació multicèntrica, però cadascun dels centres participants ha de finançar les despeses d'adquisició de dades que es generin en el seu centre i, per tant, disposar de finançament propi per poder ser inclòs. El nostre centre, a causa de l'experiència prèvia en l'estudi d'aquesta malaltia i gràcies al finançament obtingut a través del present projecte, va poder unir-se a aquesta iniciativa, sent el primer centre de l'Estat espanyol que hi participa. A través de la seva pertinença a la GENFI, participa també en la Frontotemporal Prevention Initiative, que engloba també centres estatunidencs i australians interessats en aquesta patologia amb la finalitat d'aprofundir en el coneixement d'aquestes malalties i dissenyar assajos clínics i promoure'n la realització en aquesta població.

Segons el cronograma previst, durant el primer semestre del projecte es va procedir a dur a terme el procés d'adaptació de les escales i bateries al protocol del consorci GENFI al nostre medi, de certificació de l'adquisició de les proves de neuroimatge per ressonància magnètica i d'altres procediments necessaris per poder participar en l'estudi multicèntric.

El setembre del 2015 es va incloure el primer voluntari en l'estudi al nostre centre. Des de llavors i fins al març del 2019, 52 subjectes, amb demència frontotemporal genètica o familiars en primer grau i, per tant, subjectes en risc de desenvolupar-la en el futur, han estat inclosos en el projecte GENFI-2 al nostre centre (site 15). Tots ells han participat en l'estudi clínic, cognitiu, de biomarcadors bioquímics i estudis de ressonància magnètica. Les dades d'aquests subjectes s'han enviat al centre coordinador i s'han integrat amb els de la resta de subjectes procedents d'altres centres GENFI i formen part de la fase 3 d'anàlisi de dades (Data freeze 3, maig del 2017) i posteriors.

En l'estudi multicèntric es van recollir dades retrospectives de 3.020 individus, de 1.269 famílies, amb demència frontotemporal genètica. L'edat d'inici dels símptomes clínics de la malaltia variava en funció del gen afectat. L'edat mitjana d'inici en portadors de C9ORF72 és de 58,6 anys (DE 9,9); en portadors de mutació en MAPT, de 50,4 (9,6), i de 61,4 (8,9) en portadors de mutacions en GRN. Es va avaluar la correlació entre l'edat d'inici real i l'edat d'inici prevista en relació amb l'edat d'inici en el pare afectat o la mitjana d'inici en la família. La correlació més forta es va observar

en portadors de mutacions en MAPT ( $r = 0,55, p < 0,001$  i  $r = 0,67, p < 0,001$ ). (Katrina M. Dick *et al.*, ICFTD, Munic, 2016, article en fase de redacció).

Es van investigar els nivells de cadenes lleugeres de neurofilaments (NfL) en líquid cefalorraquidi en 174 subjectes (48 controls, 40 portadors presimptomàtics i 86 pacients amb mutacions en els gens MAPT, GRN i C9orf72) i NfL sèric en 118 subjectes (39 controls, 44 portadors presimptomàtics, 35 pacients). En 55 subjectes es va determinar tant l'LCR com el sèrum. Els nivells d'NfL en l'LCR en pacients (mitjana 6.762 pg/ml, rang interquartil 3.186-9.309 pg/ml) es trobaven elevats en comparació amb els portadors presimptomàtics (804 pg/ml, 627-1.173 pg/ml,  $p < 0,001$ ), cosa que permet una bona discriminació entre grups. Els nivells d'NfL sèrics es correlacionaven amb els nivells en l'LCR ( $r = 0,87, p < 0,001$ ) i també es trobaven elevats en pacients. Les mostres longitudinals en els convertidors van mostrar un augment de tres a quatre vegades en els nivells d'NfL en l'LCR després de l'inici dels símptomes. A més, els nivells d'NfL en pacients es van correlacionar amb la gravetat de la malaltia, l'atròfia cerebral, la taxa d'atròfia cerebral per any i la supervivència. Aquestes troballes suggereixen que els nivells d'NfL tant en el sèrum com en l'LCR tenen el potencial de servir com a biomarcadors de l'inici clínic de la malaltia i tenen un valor pronòstic en l'FTD genètic (Meeter *et al.*, 2016).

En un estudi multicèntric en el qual van participar 30 centres, es va fer un estudi d'associació de genoma complet (GWAS) utilitzant el xip Illumina Human OmniExpress en 501 portadors de 114 mutacions diferents en el gen GRN i 1.173 controls aparellats. El rang d'edat d'inici en els pacients era de 39 a 87 anys. Es va obtenir un senyal significatiu amb rs6966915 en TMEM106B ( $p = 7,89e^{-10}$ , OR = 0,54 [0,45-0,66]), fet que suggereix que aquest és un factor modificador del risc en portadors de mutacions en GRN (Pottier *et al.*, 2018).

Si bé l'objectiu primordial d'aquest projecte és estudiar les característiques clíniques, cognitives i marcadors de neuroimatge i bioquímics, amb la seva evolució temporal, en subjectes portadors de mutacions causants de demència frontotemporal genètica de manera multicèntrica, aportar dades des del nostre centre a la iniciativa GENFI i participar en l'anàlisi de dades, generar i testar noves hipòtesis, de manera unicèntrica també s'han fet alguns estudis que han generat resultats d'interès.

Vam analitzar les troballes neuropatològiques i patrons immunohistoquímics de 9 pacients amb la mutació P301L, que van ser donants del Banc de Teixits Neurològics del Biobanc, Hospital Clínic-IDIBAPS. Tots els casos presentaven una taupatia astrogliial, oligoglial i neuronal de tipus 4R amb presència de cossos tipus mini-Pick freqüents en el gir dentat, fet que suggereix que la mutació P301L presenta un patró histològic i immunohistoquímic relativament homogeni en aquesta població. (Borrego-Ecija *et al.*, 2018)

Així mateix, vam analitzar 20 *single nucleotid polymorphisms* (SNP) amb una *minor allele frequency* (MAF)  $\geq 0,2$  en el gen de MAPT (17q21-22) en 20 subjectes, dels quals 15 eren portadors de la mutació P301L, pertanyents a 9 famílies aparentment no relacionades amb demència frontotemporal (DFT) lligada a la mutació P301L, procedents de la comarca del Baix Llobregat. L'anàlisi va revelar que tots els portadors de la mutació presentaven el mateix haplotip per als SNP analitzats, la qual cosa suggereix un origen ancestral comú i, per tant, un efecte fundador de la mutació P301L en el gen de MAPT en aquesta àrea geogràfica. (Borrego-Ecija *et al.*, 2018).

En la cohort del Banc de Teixits Neurològics de l'Hospital Clínic-IDIBAPS de 1.800 cervells de donants adults independentment dels seus fenotips clínics o neuropatològics, vam estudiar la presència d'inclusions ubiquitina/p62 positives en les cèl·lules granulars del cerebel. Es van trobar aquestes inclusions en 12 donants. En tots els casos es va confirmar la presència de l'expansió de l'hexanucleòtid C9orf72 per estudi genètic, fet que suggereix que la presència d'inclusions ubiquitina/p62 positives en les cèl·lules granulars del cerebel és un marcador específic per a la detecció d'una expansió patogènica en C9ORF72 (Ramos-Campoy *et al.*, 2018).

Actualment estan en marxa diferents anàlisis de dades transversals encara no publicades i aviat s'iniciarà l'anàlisi de les dades longitudinals obtingudes.

### 3. Rellevància i implicacions futures

Només en la memòria final hauran de presentar-se les possibles implicacions clíniques derivades dels resultats i conclusions de la recerca realitzada o el possible impacte d'aquests resultats en el maneig i cura dels malalts i en futures línies de recerca. Les memòries anuals no caldrà que donin resposta a aquest apartat.

Com comentem en apartats previs, aquest projecte és de 5 anys i, per tant, no s'acaba fins al mes de maig del 2020. En qualsevol cas, les possibles implicacions clíniques previsibles són:

1. Les caracteritzacions clínica, de neuroimatge, bioquímica i neuropatològica permetran millorar la detecció de casos genètics i establir un pronòstic més adequat en els pacients i en els subjectes en risc de desenvolupar la malaltia.
2. La caracterització dels portadors de mutacions causants de demència frontotemporal genètica i la quantificació dels canvis en biomarcadors, tant en els subjectes asimptomàtics portadors de mutació com en els subjectes simptomàtics, permetrà establir marcadors d'efecte biològic, marcadors de progressió i avaluar grandàries mostrals segons l'efecte esperat, dades imprescindibles per dissenyar assajos clínics farmacològics en aquesta població.

### 4. Bibliografia

#### Publicacions generades

(S'inclouen només treballs publicats, actualment hi ha 5 articles en fase de redacció o avaluació.)

1. Premi E, Calhoun VD, Diano M, Gazzina S, Cosseddu M, Alberici A, Archetti S, Paternicò D, Gasparotti R, van Swieten J, Galimberti D, **Sánchez-Valle R**, Laforce R Jr, Moreno F, Synofzik M, Graff C, Masellis M, Tartaglia MC, Rowe J, Vandenberghe R, Finger E, Tagliavini F, de Mendonça A, Santana I, Butler C, Ducharme S, Gerhard A,

Danek A, Levin J, Otto M, Frisoni G, Cappa S, Sorbi S, Padovani A, Rohrer JD, Borroni B.

*Genetic FTD Initiative, GENFI. The inner fluctuations of the brain in presymptomatic Frontotemporal Dementia: The chronnectome fingerprint.*

Neuroimage. 2019 Feb 1;189:645-654. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.080.

[EPUB prèvia a la impressió] PubMed PMID: 30716457.

2. 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, López-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.

PubMed PMID: 29889265.

3. Meeter LHH, Gendron TF, Sias AC, Jiskoot LC, Russo SP, Donker Kaat L, Pappa JM, Panman JL, van der Ende EL, Dopfer EG, Franzen S, Graff C, Boxer AL, Rosen HJ, **Sánchez-Valle R**, Galimberti D, Pijnenburg YAL, Benussi L, Ghidoni R, Borroni B, Laforce R Jr, Del Campo M, Teunissen CE, van Minkelen R, Rojas JC, Coppola G, Geschwind DH, Rademakers R, Karydas AM, Öijerstedt L, Scarpini E, Binetti G, Padovani A, Cash DM, Dick KM, Bocchetta M, Miller BL, Rohrer JD, Petrucelli L, van Swieten JC, Lee SE.

*Poly(GP), neurofilament and grey matter deficits in C9orf72 expansion carriers.*

Ann Clin Transl Neurol. 2018 Apr 6;5(5):583-597. doi: 10.1002/acn3.559. eCollection

2018 May. PubMed PMID: 29761121; PubMed CentralPMCID: PMC5945959.

4. Pottier C, Zhou X, Perkerson RB 3rd, Baker M, Jenkins GD, Serie DJ, Ghidoni R, Benussi L, Binetti G, López de Munain A, Zulaica M, Moreno F, Le Ber I, Pasquier F, Hannequin D, **Sánchez-Valle R**, Antonell A, Lladó A, Parsons TM, Finch NA, Finger EC, Lippa CF, Huey ED, Neumann M, Heutink P, Synofzik M, Wilke C, Rissman RA, Slawek J, Sitek E, Johannsen P, Nielsen JE, Ren Y, van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Christopher E, Murray ME, Bieniek KF, Evers BM, Ferrari C, Rollinson S, Richardson A, Scarpini E, Fumagalli GG, Padovani A, Hardy J, Momeni P, Ferrari R, Frangipane F, Maletta R, Anfossi M, Gallo M, Petrucelli L, Suh E, López OL, Wong TH, van Rooij JGJ, Seelaar H, Mead S, Caselli RJ, Reiman EM, Noel Sabbagh M, Kjolby M, Nykjaer A,

Karydas AM, Boxer AL, Grinberg LT, Grafman J, Spina S, Oblak A, Mesulam MM, Weintraub S, Geula C, Hodges JR, Piguet O, Brooks WS, Irwin DJ, Trojanowski JQ, Lee EB, Josephs KA, Parisi JE, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Nacmias B, Piaceri I, Bagnoli S, Sorbi S, Gearing M, Glass J, Beach TG, Black SE, Masellis M, Rogaeva E, Vonsattel JP, Honig LS, Kofler J, Bruni AC, Snowden J, Mann D, Pickering-Brown S, Diehl-Schmid J, Winkelmann J, Galimberti D, Graff C, Öijerstedt L, Troakes C, Al-Sarraj S, Cruchaga C, Cairns NJ, Rohrer JD, Halliday GM, Kwok JB, van Swieten JC, White CL 3rd, Ghetti B, Murell JR, Mackenzie IRA, Hsiung GR, Borroni B, Rossi G, Tagliavini F, Wszolek ZK, Petersen RC, Bigio EH, Grossman M, Van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Biernacka JM, Rademakers R.

*Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study.*

Lancet Neurol. 2018 Jun;17(6):548-558. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30126-1. Epub 2018 Apr 30. PubMed PMID: 29724592; PubMed Central PMCID: PMC6237181.

5. 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. doi: 10.1159/000480077. Epub 2017 Sep 22. PubMed PMID: 28934750.

6. Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimón J, Lladó A, **Sánchez-Valle R**, Molinuevo JL, García-Ribas G, Compta Y, Martí MJ, Piñol-Ripoll G, Amer-Ferrer G, Noguera A, García-Martín A, Fortea J, Lleó A.

*CSF sAPP $\beta$ , YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration.*

Neurology. 2017 Jul 11;89(2):178-188. doi: 10.1212/WNL.0000000000004088. Epub 2017 Jun 7. PubMed PMID: 28592456.

7. Meeter LH, Dopper EG, Jiskoot LC, **Sánchez-Valle R**, Graff C, Benussi L, Ghidoni R, Pijnenburg YA, Borroni B, Galimberti D, Laforce RJ, Masellis M, Vandenberghe R, Ber IL, Otto M, van Minkelen R, Papma JM, Rombouts SA, Balasa M, Öijerstedt L, Jelic V,



Dick KM, Cash DM, Harding SR, Jorge Cardoso M, Ourselin S, Rossor MN, Padovani A, Scarpini E, Fenoglio C, Tartaglia MC, Lamari F, Barro C, Kuhle J, Rohrer JD, Teunissen CE, van Swieten JC.

*Neurofilament light chain: a biomarker for genetic frontotemporal dementia.*

Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jul 1;3(8):623-36. doi: 10.1002/acn3.325. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27606344; PubMed Central PMCID: PMC4999594.

### **Comunicacions en congressos**

*Demencia frontotemporal causada por la mutación P301L en el gen MAPT: revisión clínica y neuropatológica de 13 casos.*

Sergi Borrego, Joana Morgado, Oriol Grau, Ramón Reñé, Isabel Hernández, Mircea Balasa, Albert Lladó, Ellen Gelpi, **Raquel Sánchez-Valle.**

Presentada i seleccionada com a comunicació estel·lar a la LXVII Reunión Anual de la SEN 2015, València, 15 de novembre del 2015.

*Founder effect of P301L MAPT mutation in families with FTD in Baix Llobregat County (Barcelona, Spain).*

Leire Palencia-Madrid; Sergi Borrego, Oriol Grau-Rivera, Ramón Reñé, Isabel Hernández, Consuelo Almenar, Anna Antonell, Albert Lladó, Mircea Balasa, Ellen Gelpi, Marian M. de Pancorbo, **Raquel Sánchez-Valle.**

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*Clinical and neuropathological features of Frontotemporal dementia caused by the P301L MAPT mutation in Baix Llobregat County (Barcelona, Spain).*

Sergi Borrego, Joana Morgado, Oriol Grau, Ramón Reñé, Isabel Hernández, Consuelo Almenar, Mircea Balasa, Anna Antonell, Albert Lladó, Ellen Gelpi, **Raquel Sánchez-Valle.**

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*P301L MAPT mutation causes globular glial tauopathy.*

Sergi Borrego, Joana Morgado, Oriol Grau, Consuelo Almenar, Mircea Balasa, Albert Lladó, Ellen Gelpi, **Raquel Sánchez-Valle.**

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*Utility of Ubiquitin/p62 aggregates screening in granular neurons of the cerebellar cortex in a Brain Bank: experience of the neurological tissue bank of the biobanc Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona (Spain).*

R. Ávila *et al.*

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*Symptom Onset in Genetic Frontotemporal Dementia.*

Katrina M Dick *et al.* en nom de la Frontotemporal dementia Prevention Initiative (FPI).

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*Global initiative to identify genetic modifiers of disease onset and presentation in patients with progranulin mutations.*

Cyril Pottier *et al.*

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*Increased neurofilament light chain correlates with decreased white matter integrity in presymptomatic and symptomatic granulin carriers.*

J. L. Panman *et al.*

10th International Conference on Frontotemporal Dementias, Munic, del 31 d'agost al 2 de setembre del 2016.

*Novel P397S MAPT mutation causin late onset slow progressive frontotemporal dementia.*

Sergi Borrego-Écija, Albert Lladó-Plarrumaní, Joan Puig Anton, Inmaculada Pericot, Carme Prat-Bravo, Maria Teresa Abellan, Jaume Olives, Neus Falgàs, Anna Antonell, **Raquel Sánchez-Valle.**

11th International Conference on Frontotemporal Dementias, Sydney, de l'11 al 14 de novembre del 2018.

*Distinct age-related cortical thinning in asymptomatic progranulin (GRN) mutation carriers.*

Roser Sala-Llonch, John van Swieten, Barbara Borroni, Fermín Moreno, Mario Masellis, Carmela Tartaglia, Caroline Graff, Daniela Galimberti, Robert Laforce, James Rowe, Elizabeth Finger, Rik Vandenberghe, Fabrizio Tagliavini, Alexandre de Mendonça, Isabel Santana, Matthis Synofzik, Simon Ducharme, Johannes Levin, Adrian Danek, Alex Gerhard, Markus Otto, Chris Butler, Giovanni Frisoni, Stefano Cappa, Carolin Heller, Rhian Convery, Katrina M Moore, Jonathan D Rohrer, **Raquel Sánchez-Valle**, en nom de la Genetic FTD Initiative (GENFI).

11th International Conference on Frontotemporal Dementias, Sydney, de l'11 al 14 de novembre del 2018.