



Fundació
La Marató de TV3

20è SIMPOSIUM
Malalties neurodegeneratives



CONNECTÒMICA CEREBRAL I IMATGE METABÒLICA PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA EN LA RATA TGF344-AD: UN NOU ENFOC PER A L'ESTUDI DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Guadalupe Soria Rodríguez

IDIBAPS Institut d'Investigació Biomèdica August Pí i Sunyer

1. Resum del projecte

La malaltia d'Alzheimer (AD, per *Alzheimer's disease*) és una malaltia neurodegenerativa relacionada amb l'edat i, per la seva gran prevalença, s'ha convertit en una preocupació sanitària important. El desenvolupament de fàrmacs contra l'AD ha estat obstaculitzat per la manca de translacionalitat en la investigació preclínica, que ha subratllat la necessitat d'un canvi en el paradigma per estudiar aquest trastorn. Proposem una manera nova i integradora d'estudiar l'AD amb ressonància magnètica longitudinal i multimodal (MRI) i espectroscòpia per obtenir connectivitat funcional i estructural del cervell i dades metabòliques en un model d'AD. La rata TgF344-AD és un model nou i prometedor de rata transgènica que manifesta tota la gamma de patologia de l'AD, l'amiloïdosi cerebral dependent de l'edat que precedeix la taupatia, la gliosi, la pèrdua apoptòtica de neurones a l'escorça cerebral, l'hipocamp i la pertorbació cognitiva.

Els objectius principals d'aquest projecte van ser els següents:

- 1) Millorar els protocols d'adquisició d'MRI següents per utilitzar-los en models experimentals de rates: MRI funcional en estat de repòs (RSS-fMRI), imatge ponderada per difusió (DWI) i espectroscòpia de ressonància magnètica 1H (1H-MRS).
- 2) Fer un estudi multimodal i longitudinal (cada 3 mesos, de 12 a 60 setmanes) d'RMN a les rates TgF344-AD i els seus respectius animals control per investigar especialment les fases inicials de la patologia mitjançant connectòmica funcional (RSS-fMRI), connectòmica estructural (DWI) i imatge metabòlica (1H-MRS).
- 3) Correlacionar la informació obtinguda de les connectòmiques estructurals i funcionals i de l'estudi metabòlic amb els resultats cognitius d'una tasca de memòria de treball realitzada pels mateixos animals, per definir marcadors primerencs no invasius de la malaltia.

2. Resultats

Des d'un punt de vista tècnic, vam investigar la influència de la geometria del vòxel en l'anàlisi d'imatges ponderades per difusió (DWI) i vam comparar diferents orientacions d'adquisició, així com vòxels isomètrics i anisomètrics. La direcció d'adquisició respecte a l'orientació del camp magnètic principal va afectar els resultats de difusió. Quan la direcció de codificació de la secció d'adquisició no estava alineada amb el camp magnètic principal, hi havia més artefactes i menys relació senyal-soroll que donava lloc a tensors menys anisòtrops (valors anisòtrops fraccionaris més baixos), la qual cosa va produir resultats de menys qualitat. També va provocar diferències en la reconstrucció de tractes i en diferents valors mètrics que representaven les xarxes cerebrals. Els nostres resultats destaquen la importància de tenir en compte els aspectes geomètrics de les adquisicions, especialment quan es comparen dades de difusió adquirides amb diferents geometries (Tudela *et al.*, 2017. PLoS ONE 12 (1): e0170703).

Les imatges espectroscòpiques d'RM de protons (MRSI) poden proporcionar una varietat d'imatges moleculars a partir de models animals de malalties humanes, que són útils per a diferents àmbits de la recerca. Després d'optimitzar el procediment, vam escriure un capítol *hands-on* en què descrivim un protocol per adquirir *in vivo* dades MRSI del cervell dels rosegadors i analitzar-les (Simões *et al.*, 2018, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7531-0_12).

El nostre estudi longitudinal i multimodal realitzat en rates TgF344-AD va generar una enorme quantitat de dades. Per a la fase inicial del projecte, semblant a la fase silenciosa o preclínica de l'AD, es van trobar alteracions en les xarxes estructurals, globals i regionals juntament amb les diferències regionals en les xarxes funcionals en rates TgF344-AD adultes, en un període molt primerenc, als 5 mesos. A escala global, les xarxes estructurals van mostrar menys integració i segregació en rates transgèniques que no pas en les control, cosa que apunta a un patró diferent de connexions anatòmiques en subjectes que desenvolupen la patologia. Les diferències de connectivitat estructural no van provocar canvis en les mètriques funcionals globals, probablement a causa dels canvis induïts en la connectivitat de l'estat de repòs per a la fase tan extensa d'entrenament de la tasca cognitiva que van experimentar els animals abans de l'RM. Les diferències regionals, funcionals i estructurals, es van trobar en els

circuits de memòria i recompensa, que se sap que estan alterats en pacients amb AD o MCI. Per tant, aquest estudi suggereix un patró d'alteració de la xarxa cerebral amb conseqüències en la cognició ja presents en etapes molt primerenques de la malaltia, quan encara no s'han detectat la majoria de les característiques patològiques (Muñoz-Moreno *et al.*, 2018. *Alzheimer Research & Therapy*, 2018, 10:16).

L'estudi de seguiment va revelar que aquestes diferències també s'observen al llarg del temps, juntament amb una evolució diferent de les mètriques estructurals. Mentre que l'envelliment no va tenir cap efecte significatiu en l'evolució de les mètriques de xarxa en el grup control, va afectar significativament les mètriques dels animals transgènics. En aquest grup, les mètriques van augmentar linealment amb l'edat, amb una disminució sobtada dels valors mètrics en l'últim moment. Tot i que no hi va haver diferències significatives en les xarxes funcionals ni en el rendiment cognitiu entre els grups experimentals ni entre les diferents edats estudiades, la relació entre la cognició i la connectivitat sí que va ser diferent entre els grups. Mentre que els resultats de la memòria de treball estaven influïts per la xarxa cerebral estructural en animals transgènics, la xarxa funcional tenia un efecte important en el rendiment dels subjectes control.

A més, hem trobat canvis longitudinals en la connectivitat funcional de les rates TgF344-AD en xarxes d'estats de repòs somatosensorials, sensorimotors i la xarxa neuronal per defecte i la seva influència en el resultat cognitiu. A més, les rates TgF344-AD van mostrar alteracions en el perfil metabòlic de l'hipocamp i l'estriat associat a una disminució de tau, especialment pronunciada en les etapes anteriors, disminució de Glu, NAA i NAA_t i un augment de Gln.

En conjunt, els resultats en confirmen d'altres d'observats en poblacions humanes amb risc d'AD i proporcionen nous coneixements sobre l'evolució de les xarxes cerebrals afectades per la malaltia. Els resultats donen suport a la idea de la malaltia d'Alzheimer com a continu i la hipòtesi de desconexió, que apunta a una organització diferent de la xarxa cerebral estructural, fet que tindria conseqüències en el deteriorament cognitiu que es podrien compensar amb la connectivitat funcional fins a les etapes avançades de l'AD, cosa que suggereix la influència de la reserva cognitiva en la preservació de les capacitats funcionals en individus amb AD.

3. Rellevància i implicacions futures

Hem demostrat que en una fase primerenca de la malaltia en què es conserven les neurones no s'acumulen encara plaques β -amiloides ni s'observa hiperfosforilació de la proteïna tau i es poden observar alteracions estructurals i funcionals en les rates TgF344-AD. Algunes d'aquestes alteracions es mantenen estables durant la progressió de la patologia i d'altres evolucionen amb el temps d'una manera diferent en comparació amb els animals de tipus salvatge.

En conclusió, l'anàlisi de connectivitat de les rates TgF344-AD no només replica els resultats observats en poblacions humanes amb risc d'AD, sinó que permet caracteritzar les etapes anteriors de la malaltia i fer-ne un seguiment de la progressió per identificar punts de ruptura en l'evolució de la xarxa. Aquests resultats apunten al potencial de la connectòmica basada en l'MRI com a biomarcador primerenc de la malaltia d'Alzheimer.

Els nostres resultats donen suport a l'AD com un continu i a la hipòtesi de desconexió, que apunten a una organització diferent de la xarxa cerebral estructural, fet que tindria conseqüències en el deteriorament cognitiu que es poden compensar mitjançant la connectivitat funcional fins als estadis més avançats de la malaltia.

Una troballa important —tot i que preliminar— d'aquest projecte suggereix que l'estimulació cognitiva intensa podria prevenir el deteriorament cognitiu funcional observat en aquest model d'animal, malgrat les alteracions estructurals observades.

4. Bibliografia

Tudela R. Muñoz-Moreno E. López-Gil X. Soria G.

Effects of orientation and anisometry of magnetic resonance imaging acquisitions on diffusion tensor imaging and structural connectomes.

Plos One. ISSN/ISBN: 1932-6203. 01-01-2017, vol.: 12, núm.: 1, pàg.: ARTN e0170703 -. DOI:10.1371/journal.pone.0170703.

Simões R, Muñoz-Moreno E, Tudela R, Soria G.

1H spectroscopic imaging of the rodent brain.

Methods in Molecular Biology. ISSN/ISBN: 1940-6029. 01-01-2018, vol.: 1718, pàg.: 189-202. DOI:10.1007/978-1-4939-7531-0_12.

Muñoz-Moreno E, Tudela R, López-Gil X, Soria G.

Early brain connectivity alterations and cognitive impairment in a rat model of Alzheimer's disease.

Alzheimer's Research and Therapy. ISSN/ISBN: 17589193. 02-07-2018, vol.: 10, núm.: 1, pàg.: 16-16. DOI:10.1186/s13195-018-0346-2.

Muñoz-Moreno E, Tudela R, López-Gil X, Soria G.

Brain connectivity during Alzheimer's disease progression and its cognitive impact in a transgenic rat model.

En revisió a Translational Neurodegeneration - TNEU-D-19-00032.

En preparació:

Tudela R, Muñoz-Moreno E, Sala-Llonch R, López-Gil X, Soria G.

Connectivity evolution in functional resting state networks of the TgF344-AD rat model of Alzheimer's disease.

Muñoz-Moreno E, Simões RV, Tudela R, Soria G.

Brain metabolic changes associated to the progression of Alzheimer's disease in a transgenic rat model.

Sitjà L, Muñoz-Moreno E, Molina L, Tudela R, López-Gil X, Soria G.

Correlation between neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) and plaque quantification in a transgenic model of Alzheimer's disease.