



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

IDIBAPS - Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer

Quin era l'objectiu del projecte?

La caracterització clínica, cognitiva, de neuroimatge per ressonància magnètica, marcadors bioquímics, genètics i neuropatològics i la mesura dels canvis longitudinals en subjectes afectes i en risc de demència frontotemporal genèticament determinada. Aquesta informació és imprescindible per conèixer quan i com comença la malaltia al cervell dels pacients i disposar d'eines que permetin avaluar l'efecte de fàrmacs abans de l'inici del símptomes.

Què han descobert?

Entre altres resultats, hem observat que els depòsits de proteïna tau en forma de "mini-pick bodies" permeten identificar mutacions en el gen de proteïna tau (P301L) i les depòsits de p62 a nivell de cerebel són un marcador sensible i específic d'expansions patogèniques en C9ORF72. A la comarca del Baix Llobregat hi ha un clúster de casos de demència frontotemporal d'origen genètic causat per la mutació P301L. L'estudi d'haplotips ha demostrat que tots els casos provenen d'un ancestre comú (fenomen mutacional únic). La mutació P397S en el gen de MAPT és una nova mutació, només descrita en la nostra població, amb un fenotip menys agressiu (edat d'inici més tardana i esperança de vida més llarga) que la mutació P301L. Els nivells de cadena lleugera de neurofilaments, tant en sèrum como en líquid cefalorraquidi, estan

augmentats en pacients amb demència frontotemporal genètica (especialment en portadors de C9orf72 i mutacions en GRN, menys en MAPT) i en subjectes sense símptomes propers a l'inici dels símptomes, mentre els poli(GP), dipèptids de repetició, estan augmentats i es mantenen estables en portadors de C9ORF72 tant simptomàtics com asimptomàtics.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

La caracterització clínica, cognitiva i de neuroimatge permetrà una millor identificació de subjectes amb mutacions patogèniques en vida. Els resultats neuropatològics permetran identificar de manera postmortem casos genètics en subjectes que no van ser estudiats genèticament en vida. Donat que l'efecte dels fàrmacs no es pot mesurar clínicament en subjectes sense símptomes i que l'evidència disponible suggereix que la fase de demència és una fase massa tardana perquè els fàrmacs siguin eficaços, la caracterització dels canvis cognitius, de neuroimatge i bioquímics en subjectes amb alteracions genètiques, sense símptomes o en les fases més inicials de la fase simptomàtica, permetrà establir el moment més adient per iniciar teràpies i les millors mesures per avaluar l'efecte biològic de fàrmacs.