

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE LA CORRELACIÓN ENTRE EL GENOMA Y LA ACTIVIDAD CEREBRAL

Pita C.¹, Figueruelo M.¹, Rodríguez M.¹, Martín L.¹, Ramos E.¹, Maturana-Candelas A.², Hornero R.², Poza J.², Ruiz-Gómez, S.J.², García M.², Durães, L.³, González R.^{5,6}, Rebelo M.^{5,6}, Macedo A.M.^{5,6}, Rocha R.^{5,6}, Álvarez L.^{4,5,6}, Martins S.^{5,6}, Lopes AM.^{5,6}, Gomes I.^{5,6}, Arenas M.^{5,6,7}, Gómez C.², Sousa P.³, Pinto N.^{5,6,8}

¹Asociación de Familiares y Amigos de Enfermos de Alzheimer y otras demencias de Zamora (AFA Zamora), ²Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid (GIB-UVA), ³Associação Portuguesa de Familiares e Amigos de Doentes de Alzheimer, Delegação Norte, Portugal, ⁴TellMeGen, Valencia, ⁵Instituto de Patología e Inmunología Molecular de la Universidad de Oporto (IPATIMUP), Portugal; ⁶Instituto de Investigación e Inováção en Saúde (i3S), Universidad de Oporto, Portugal; ⁷Departamento de Bioquímica, Genética e Immunología, Universidad de Vigo; ⁸Centro de Matemática de la Universidad de Oporto, Portugal

Web del proyecto: <http://www.gib.tel.uva.es/ad-eegwa/>

investigacion@alzheimerzamora.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de discapacidad en personas mayores. Es el tipo de demencia más común, con una prevalencia que se incrementa de forma exponencial a partir de los 65 años. El objetivo de este estudio es la creación de una herramienta bioinformática para la detección precoz de la EA, que permita simplificar su diagnóstico y posibilite una intervención terapéutica temprana, combinando el estudio del genoma y la actividad cerebral. Con ello, se pretende incrementar el periodo de autonomía funcional de las personas que pueden llegar a padecer la enfermedad, que se beneficiarán de esta nueva metodología de ayuda a su diagnóstico precoz, y a su vez, dotará de una nueva herramienta a los profesionales para identificar el avance y la clasificación de los pacientes en los diferentes estadios que caracterizan la EA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra española y portuguesa

Grupos de estudio



125

252

sujetos



127

- 50 Grupo Control sin enfermedad (CON)
- 52 Grupo de Deterioro Cognitivo Leve (DCL)
- 50 Grupo de Alzheimer Leve (MIL)
- 50 Grupo de Alzheimer Moderado (MOD)
- 50 Grupo de Alzheimer Severo (SEV)

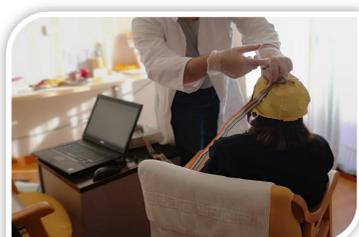
Procedimientos



Recogida de muestras de mucosa bucal para la extracción del ADN
Análisis responsabilidad del IPATIMUP



Aplicación del Test de cribado Mini Mental State Examination (MMSE)(Folstein, 1975) para la inclusión en un grupo de estudio y recogida de datos socio-médicos

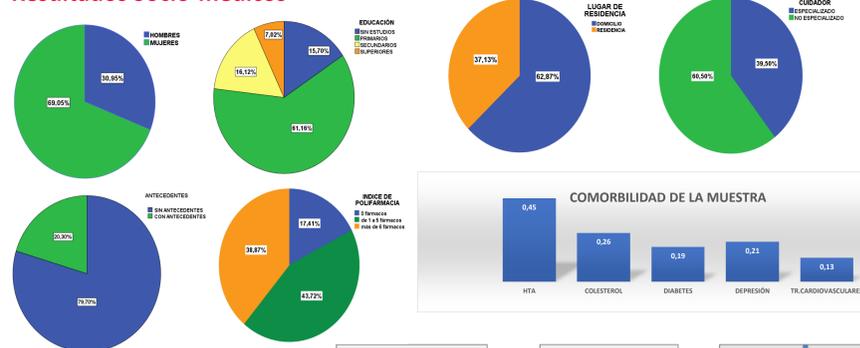


Registro electroencefalográfico (EEG) en reposo durante 5 min.
Análisis responsabilidad del GIB-UVA

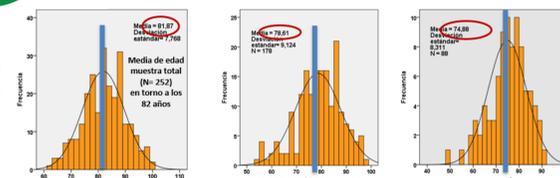


RESULTADOS

Resultados Socio-médicos

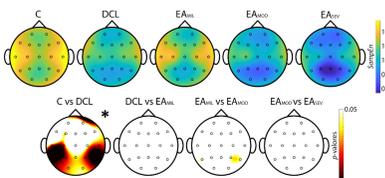


Intervalo temporal superior a 3 años entre los primeros síntomas y el diagnóstico en DCL y EA.

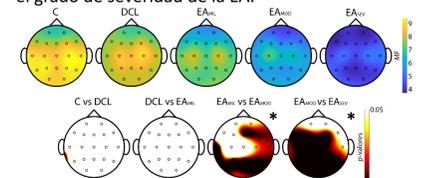


Algunos resultados de EEG

Entropía Muestral (SampEn) Irregularidad de la señal. Valores más bajos a medida que la severidad de la EA aumenta.

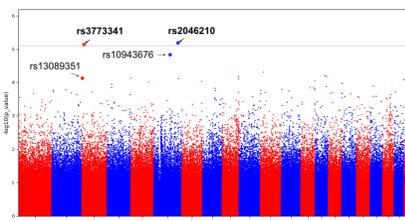


Frecuencia mediana (FM) Frecuencia a partir del cual se acumula la mitad del área que representa el espectro del EEG. Desciende a medida que aumenta el grado de severidad de la EA.



Algunos resultados genéticos

Significancia nominal para las variantes genéticas:
rs3773341 (p=6.98e-06, dentro de *MKRN2*, involucrado en la neurogénesis)
rs2046210 (p=6.5e-06, cerca del receptor de estrógeno *ESR1*),
rs13089351 (p=7.14e-05, situado en *IncRNA*, correlacionado con un miembro de la familia de genes L1 de moléculas de adhesión de células neurales) y
rs10943676 (p=1.42e-05, cerca de *ELOVL4*, una enzima responsable de la biosíntesis de ácidos grasos en el cerebro y otros tejidos)



CONCLUSIONES

- ➔ Prevalencia superior en mujeres, cerca de un 70%.
- ➔ Primeros síntomas de la EA se presentan entre 3 y 4 años antes de su diagnóstico, importancia de un diagnóstico precoz.
- ➔ Comorbilidad elevada con HTA y depresión, aumento significativo de la incidencia de trastornos depresivos conforme aumenta el grado de demencia.
- ➔ Antecedentes familiares de un 20% en los grupos de pacientes.
- ➔ Valores inferiores de irregularidad y frecuencia media de la señal de EEG según avanza el deterioro cognitivo en los grupos de DCL y EA.
- ➔ Cambios estadísticamente significativos en la irregularidad de la señal (Entropía muestral) entre el grupo control y el grupo de DCL.
- ➔ Diferencias estadísticamente significativas en frecuencia mediana (FM) entre los diferentes estadios de EA.
- ➔ Significancia nominal para variantes genéticas previamente asociadas con EA o en vías moleculares relevantes para la enfermedad.
- ➔ El análisis de correlación de datos genéticos y de actividad cerebral entre los pacientes de EA y los controles (en proceso), puede mejorar los métodos de intervención terapéutica, aunque para lograr un mejor diagnóstico se analizan variantes genéticas asociadas al EA independientes de la actividad cerebral de estos pacientes.

REFERENCIAS

- Gómez, C., Juan-Cruz, C., Poza, J., Ruiz-Gómez, S. J., Gomez-Pilar, J., Núñez, P., ... & Hornero, R. (2018). Alterations of effective connectivity patterns in mild cognitive impairment: An MEG study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(3), 843-854.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. 1975. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12: 189-198.
- Poza J, Gómez C, García Metal. Spatio-temporal Fluctuations of Neural Dynamics in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *CurrAlzheimerRes*. 2017;14:924-936.

AGRADECIMIENTOS

A la autoridad de gestión del POCTEP, la Subdirección General de Cooperación Territorial Europea del MINHAF (Ministerio de Hacienda y Función Pública). A todas las instituciones de España y Portugal que han contribuido a la aportación de la muestra, así como a todos los pacientes y familiares que han participado de forma altruista y voluntaria.



Proyecto desarrollado dentro del espacio de cooperación para la investigación INTERREG V-A España-Portugal POCTEP 2014-2020 "Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer" (Proyecto 0378_AD-EEGWA) y financiado con fondos europeos.