

#EVOLUCION

VIII Congreso Nacional de Alzheimer. Huesca - 14, 15 y 16 de noviembre de 2019



Interreg
España - Portugal
Fondo Europeo de Desarrollo Regional



AFA | ASOCIACIÓN DE FAMILIARES Y AMIGOS
DE ENFERMOS DE ALZHEIMER
Y OTRAS DEMENCIAS
ZAMORA



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

M^a del Carmen Pita González

Psicóloga e investigadora

Asociación de Familiares y Amigos de Enfermos de Alzheimer y otras Demencias de Zamora
(AFA Zamora)

investigacion@alzheimerzamora.com

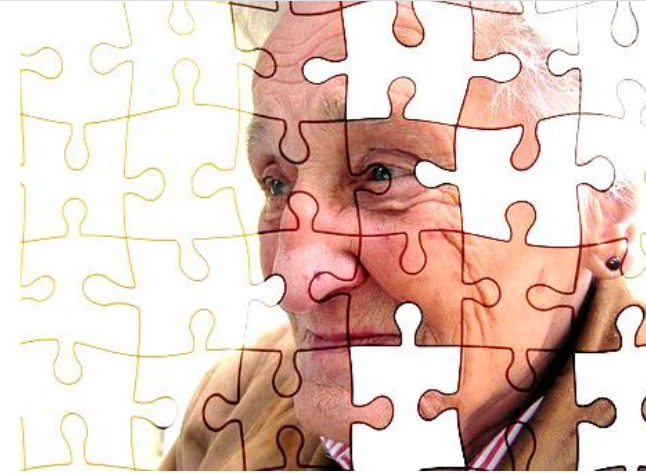


ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Principal causa de **discapacidad** en personas mayores

Causa más frecuente de demencia 60 – 80%

La prevalencia e incidencia se **incrementa a partir de los 65 años de forma exponencial**, afectando al 5 % de la población mayor de 60 años, al 20 % de los mayores de 80 y al 30 % de los mayores de 90.



En España, según datos de la **CEAFA**, habría aproximadamente **1.200.000** de personas afectadas, que se acerca a los 5.000.000 teniendo en cuenta las familias.

La **OMS** señala que la demencia es el grupo de enfermedades que más han aumentado en mortalidad en los últimos años, tras haberse **duplicado en los últimos 15 años**.

Segunda causa específica de muerte en España

Proyecto



“Análisis y correlación entre el genoma y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer”

Aprobado el 15 de junio de 2017, en el ámbito de la 1ª convocatoria del programa INTERREG V-A España-Portugal (POCTEP) 2014-2020, por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

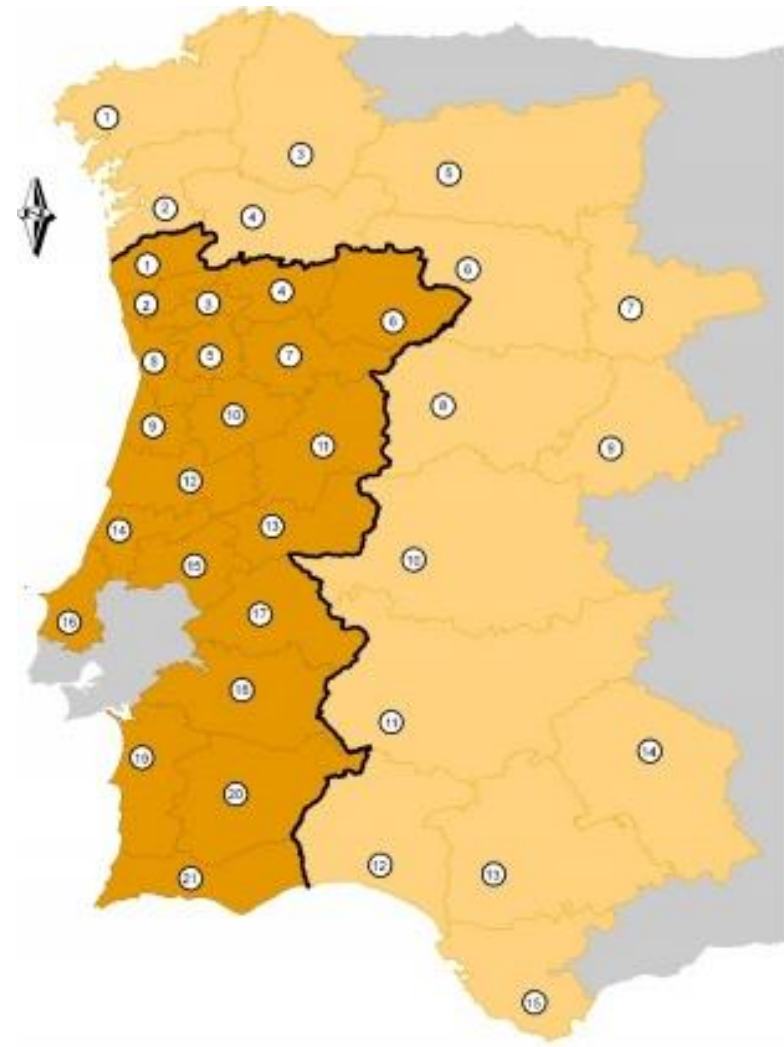
MARCO DEL PROYECTO

Programa INTERREG V-A España – Portugal (POCTEP) 2014-2020

Promueve el desarrollo de la mayor frontera
de la Unión Europea

Desde **1989** ha supuesto la cooperación en la
línea fronteriza entre ambos países.

Ha permitido el avance en la mejora de la
calidad de vida de los habitantes del **Espacio
de Cooperación**: 37 áreas que delimitan la
frontera entre España y Portugal.



JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

España es el **tercer país** del mundo con **mayor prevalencia de demencia** en personas mayores de 60 años por detrás de Francia e Italia. (OECD, 2013) Datos de 2009 y 2010.

En **Castilla y León**, se estima que **más de 60.000 personas padecen Alzheimer u otras demencias** y que dentro del colectivo de personas de 65 y más años, el 10,16 % podría estar afectado por la enfermedad de Alzheimer u otro tipo de demencias.



MARCO DEL PROYECTO

Norte de Portugal / Castilla y León



Zonas con **poblaciones muy envejecidas**

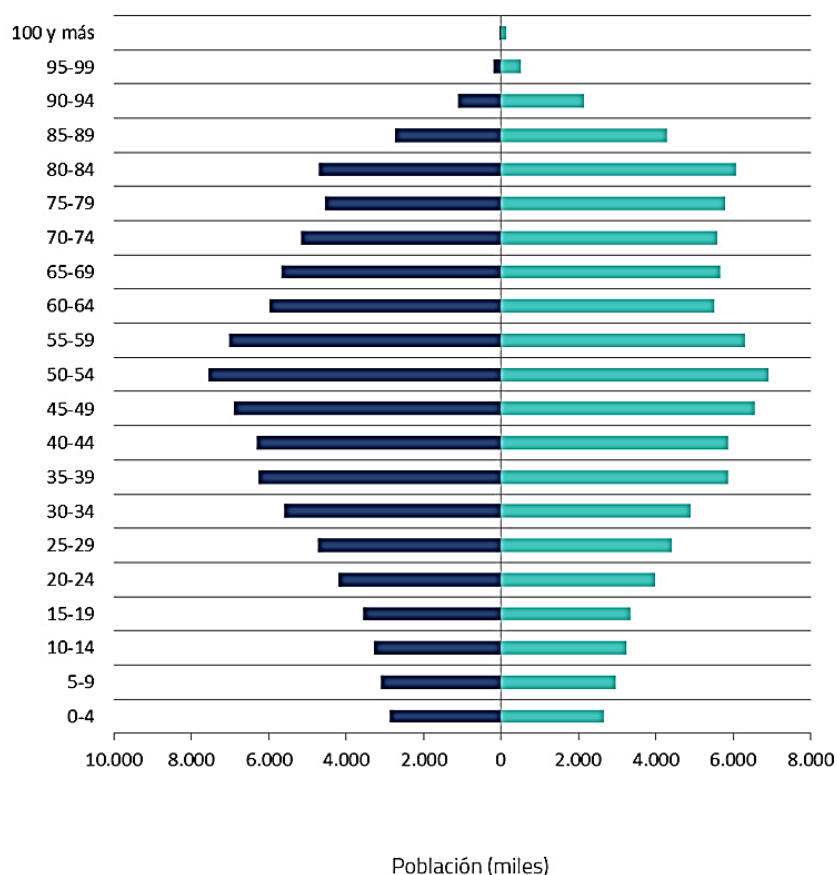
Alto impacto socioeconómico de la enfermedad de Alzheimer

Coste por paciente entre **27.000 y 37.000 euros anuales en España.**

A nivel mundial > 800.000 millones anuales, una cifra que ha aumentado un 35 % en los últimos cinco años.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Pirámide de la población de la provincia de Zamora



La provincia de Zamora
pirámide poblacional
estacionaria

Una parte importante de la población, el 24 % son personas mayores de 65 años. INE (2018)

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Una enfermedad **INFRADIAGNOSTICADA**

En España se diagnostican al año 40.000 nuevos casos de Alzheimer.

Aunque es una enfermedad infradiagnosticada debido a que los **síntomas iniciales** suelen confundirse con **olvidos cotidianos**

Entre el 30 y el 40 % de los casos de Alzheimer estaría sin diagnosticar según la SEN. Un dato que se acerca al **80 %** en los casos de **Alzheimer Inicial**.

Es en esta fase inicial donde han demostrado mayor eficacia los tratamientos que han conseguido **detener o ralentizar la progresión de la enfermedad**

Es **fundamental** investigar nuevos métodos de **diagnóstico temprano**

PARTENARIADO



**Instituto de Patología e Inmunología
Molecular de la Universidad de Oporto**



**Grupo de Ingeniería Biomédica de la
Universidad de Valladolid (GIB-UVA)**



**Asociación Portuguesa de Familiares y
Amigos de Enfermos de Alzheimer,
Delegación Norte**



OBJETIVOS

Objetivo principal

Desarrollar una herramienta bioinformática para la detección precoz de la enfermedad de Alzheimer (EA), combinando el estudio del genoma y la actividad cerebral.

Objetivos secundarios

- Simplificar el diagnóstico y posibilitar una intervención terapéutica temprana.
- Incrementar el periodo de autonomía funcional de las personas que pueden llegar a padecer la enfermedad.

OBJETIVOS

- Dotar 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.
- Crear una base de datos digital que comprenda el genotipado y EEG.
- Caracterizar genes implicados en la EA en población caucásica.
- Aplicar técnicas de genética comparativa para encontrar diferencias entre individuos sanos (grupo control) y pacientes DCL y EA en sus diferentes estadios.

OBJETIVOS

- Analizar los cambios que la enfermedad provoca en la actividad cerebral, aplicando técnicas espectrales, métodos no lineales y medidas de conectividad a señales de EEG.
- Comparar las topografías de los grupos y redes obtenidos en el análisis genético y de EEG a fin de relacionar estadísticamente la información genética con la actividad eléctrica cerebral.
- Relacionar los diferentes grupos/redes y los datos sociodemográficos para tratar de asociar clusters de individuos a aspectos clínicos concretos.

MUESTRA

España y Portugal



Grupos de estudio

50 CONTROL (CON)

52 DETERIORO COGNITIVO LEVE (MCI)

50 ALZHEIMER INICIAL (MIL)

50 ALZHEIMER MODERADO (MOD)

50 ALZHEIMER SEVERO (SEV)

SELECCIÓN MUESTRAL

Criterios de **EXCLUSIÓN** de los grupos de pacientes:

- Signos atípicos en la evolución
- Antecedentes de neoplasia activa o en tratamiento
- Antecedentes de cirugía reciente o estados hipercatabólicos
- Alcoholismo crónico
- Indicios de componentes de patología vascular en historia clínica

Criterios de **INCLUSIÓN** del Grupo Control:

- Sin antecedentes neurológicos o trastorno psiquiátrico mayor
- > 70 años
- Puntuación >27 en el MMSE
- Sin antecedentes familiares de demencia

CENTROS COLABORADORES



Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Ávila, Ávila



Cuidamos personas en buena compañía

Villaralbo (Zamora)



Asociación de Familiares de Alzheimer de León



(Zamora)



SANTA CASA Misericórdia de Vila Nova de Gaia



Centro de Dia S. João de Deus, da Santa Casa da Misericórdia do Porto



Obra Social Nossa Senhora da Boa Viagem, Porto



Lar Santa Rita, da Santa Casa da Misericórdia de Caminha



Casa do Povo de Alvito S. Pedro, Barcelos



Lar Casa de Magalhães



Centro Social e Cultural de Vila Praia de Âncora

Centro Social e Cultural de Vila Praia de Âncora



Associação de Pensionistas e Reformados de Viana do Castelo, Viana do Castelo

PROCEDIMIENTO

1



Aplicación del test de cribado Mini Mental State Examination (MMSE)(Folstein, 1975) Para la inclusión en un grupo de estudio.
Recopilación de datos socio-médicos

2



Recogida de muestras de mucosa bucal para la extracción del ADN.



3



Registro electroencefalográfico (EEG) en reposo durante 5 minutos

CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA

Según la puntuación obtenida por los participantes en el test MMSE se les incluye en un grupo de estudio

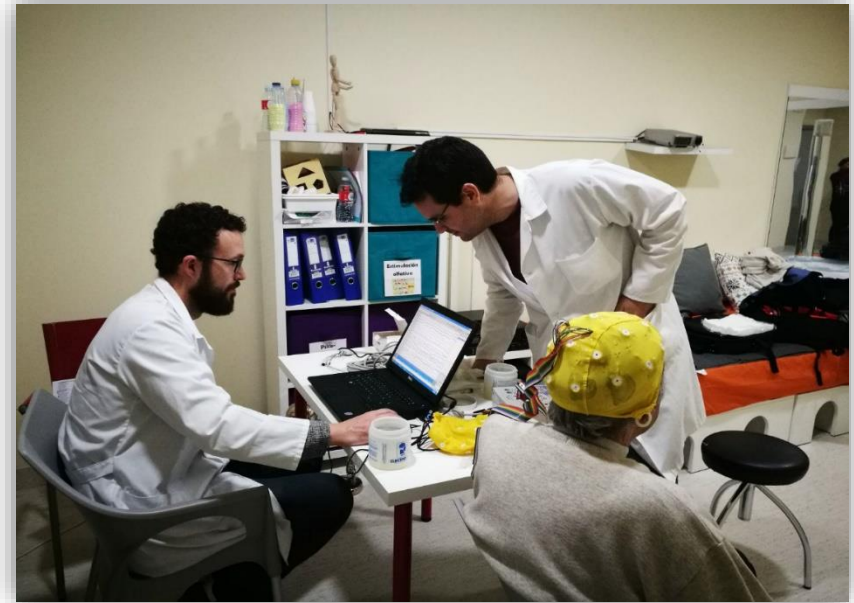
CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA EN EL MMSE

	CONTROL	DCL (MCI)	EA LEVE (MIL)	EA MODERADO (MOD)	EA SEVERO (SEV)
MMSE (Máx. 30)	27 - 30	21 - 26	21 - 26/28	11 - 20	0 - 10

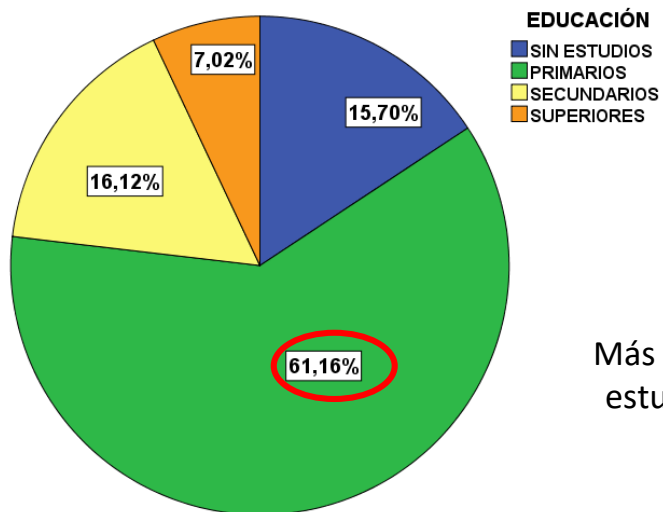
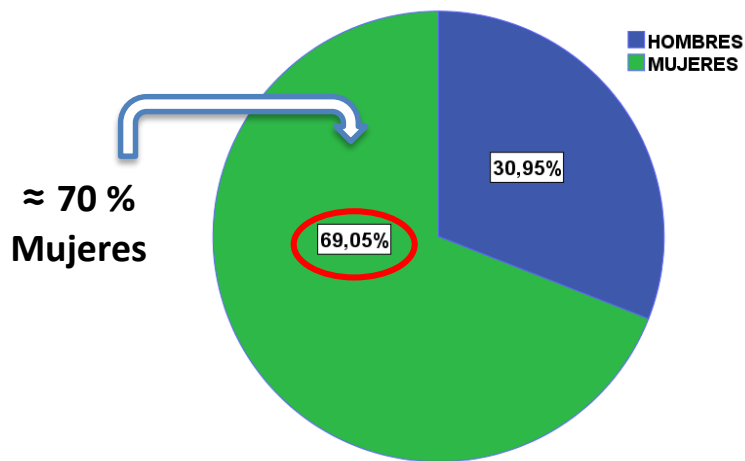


REGISTROS DE EEG

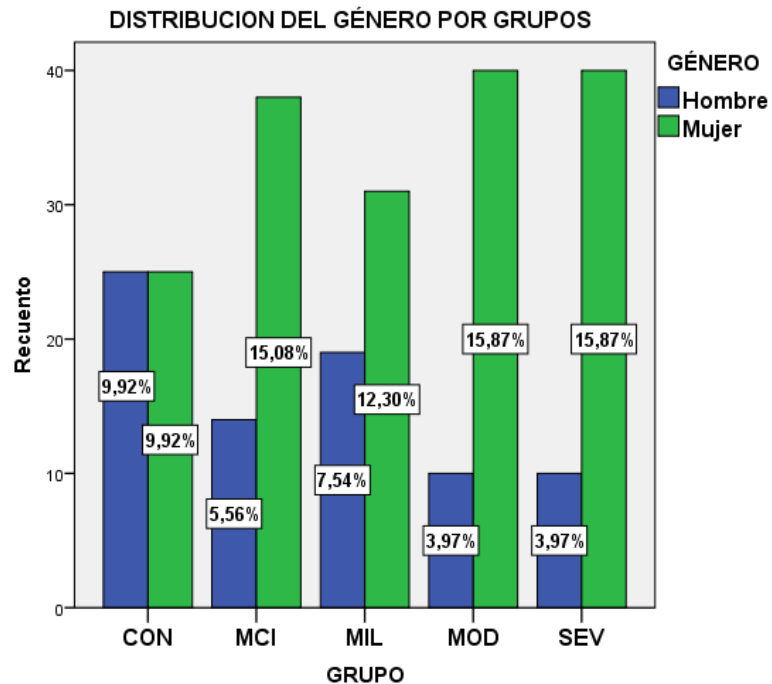
Registro de la actividad cerebral de todos los participantes en estado de reposo y con los ojos cerrados durante al menos 5 minutos



RESULTADOS SOCIO-MÉDICOS



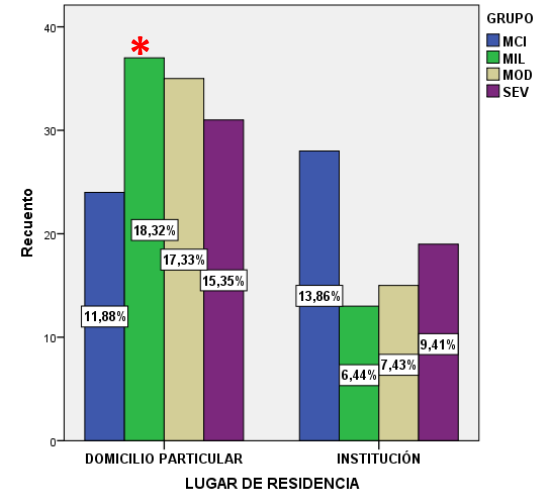
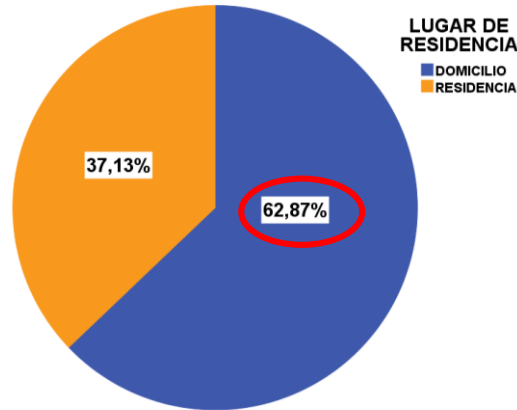
Más de la mitad con estudios primarios



RESULTADOS SOCIO-MÉDICOS

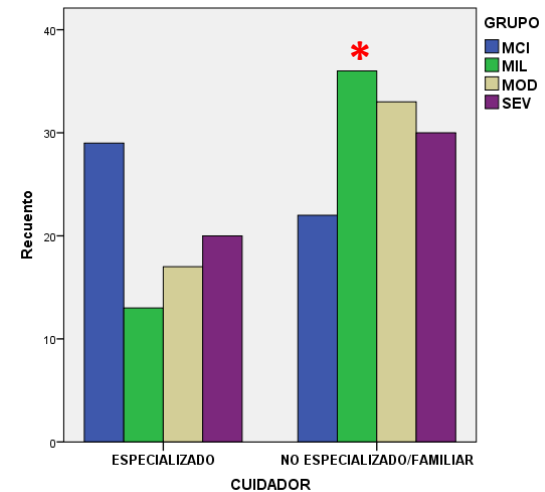
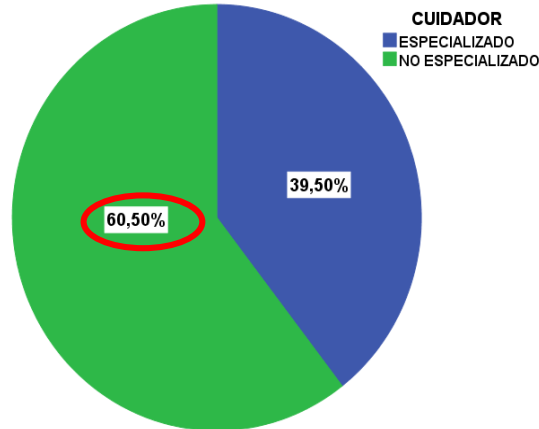
Lugar de residencia

La mayoría reside en su domicilio

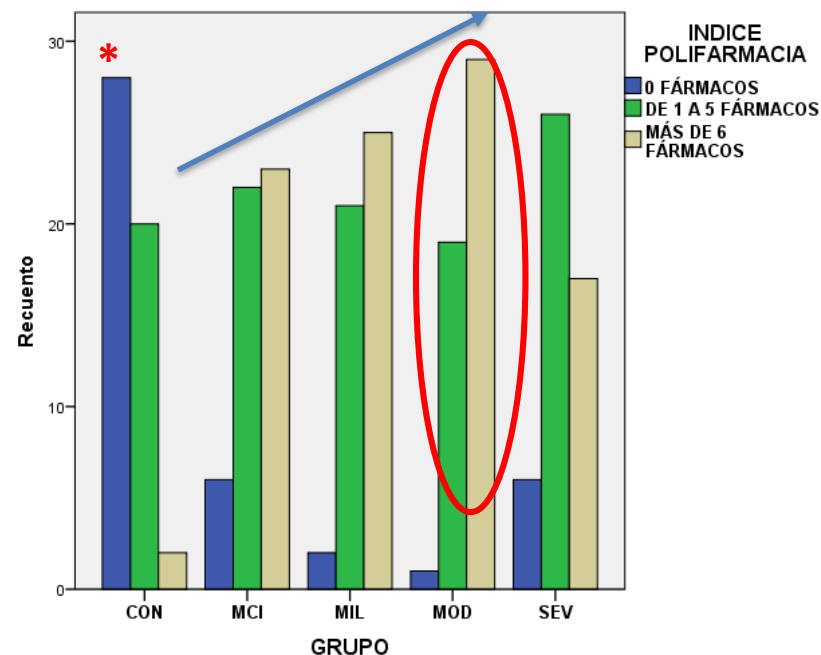
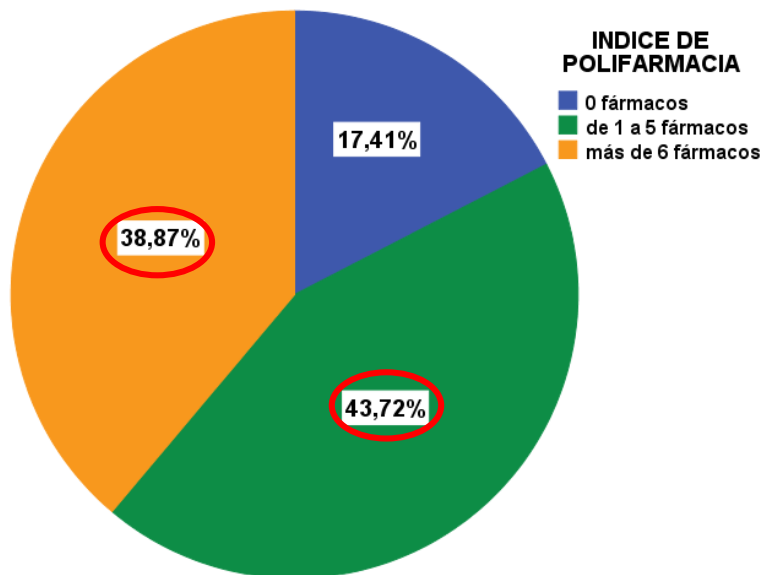


Tipo de cuidador

En torno al 60% cuidador no especializado



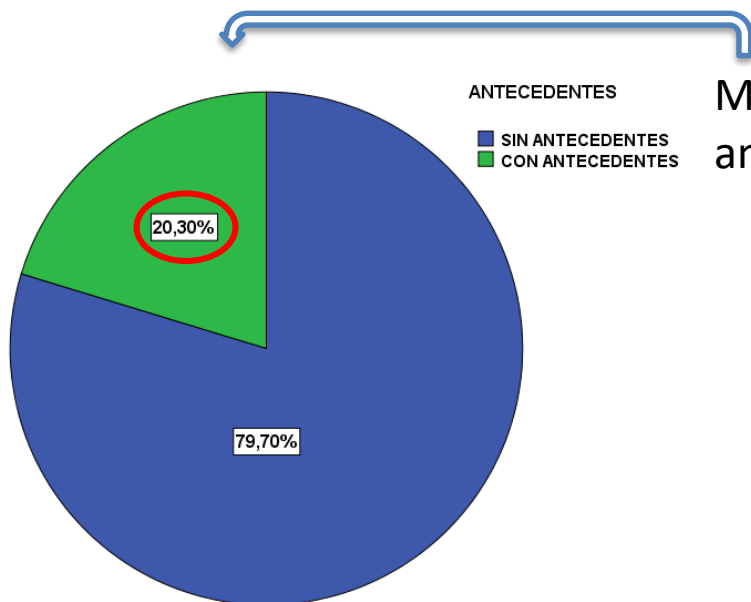
RESULTADOS SOCIO-MÉDICOS



Más de un **40%** toma entre 1 y 5 fármacos diarios
Cerca del **40%** toma más de 6 fármacos al día

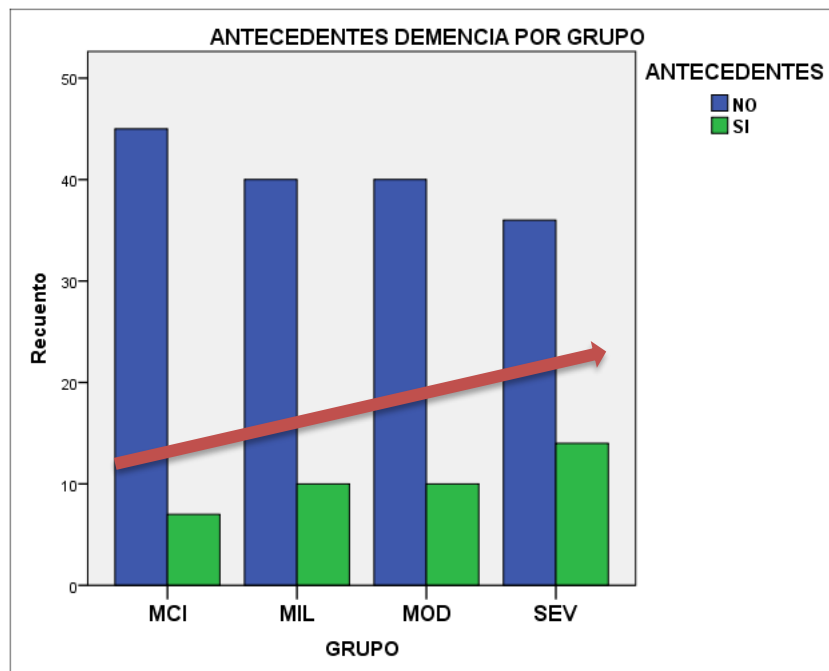
El número de fármacos aumenta conforme avanza la enfermedad siendo el grupo de EA moderado el que más fármacos consume

RESULTADOS SOCIO-MÉDICOS



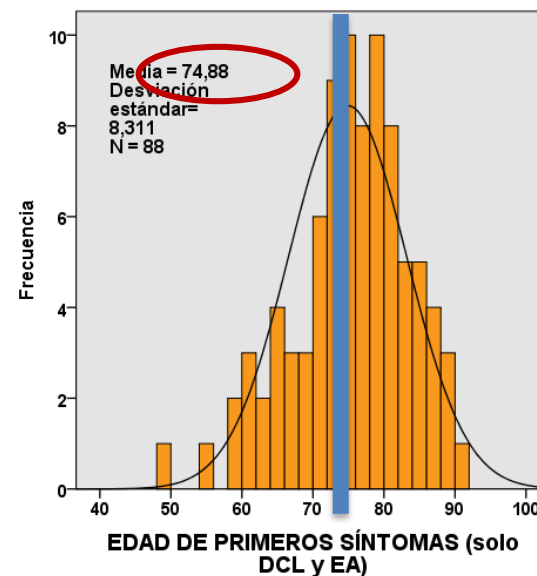
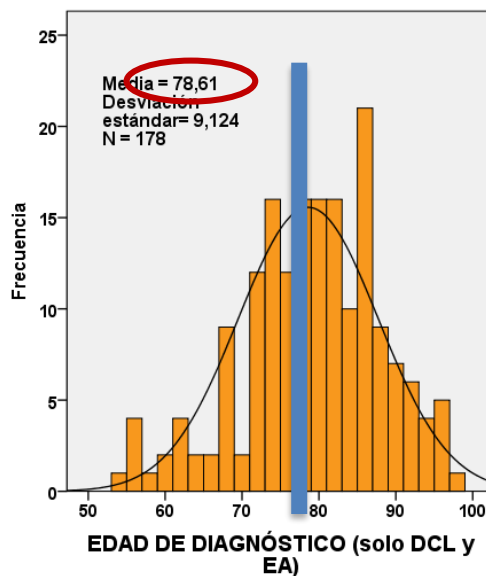
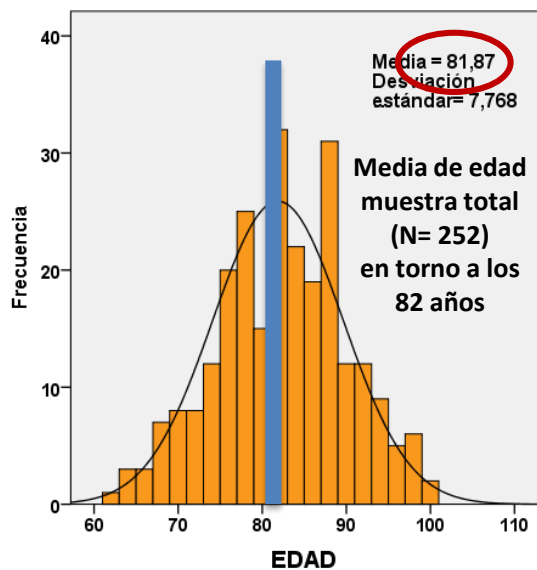
Más de un 20% de pacientes (DCL y EA) con antecedentes familiares directos de demencia

En el grupo Control se evitó la presencia de antecedentes de cara al contraste genético



Mayor presencia de antecedentes en los grupos con más deterioro

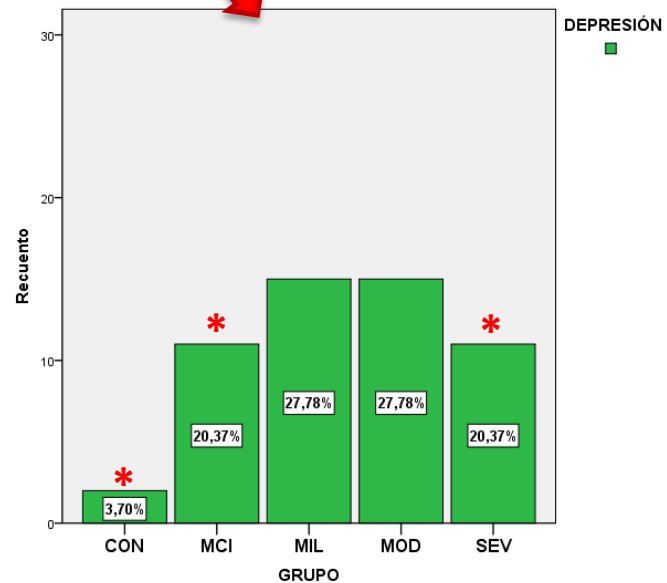
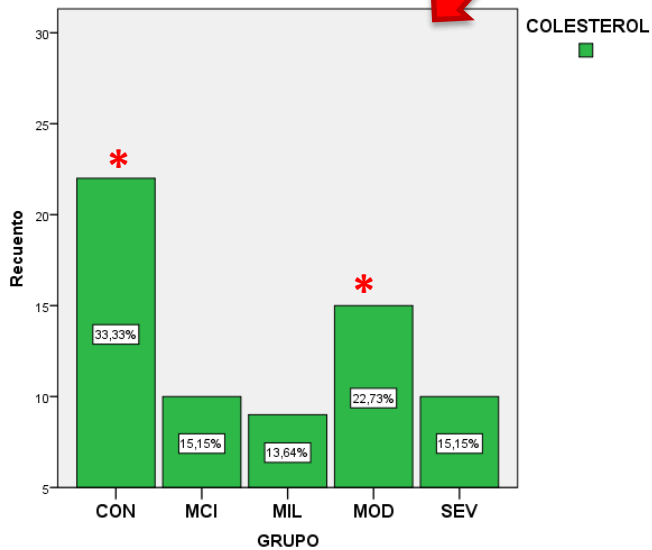
RESULTADOS SOCIO-MÉDICOS



La edad de primeros síntomas se sitúa de media entre 3 y 4 años antes del diagnóstico en DCL y EA

RESULTADOS SOCIO-MÉDICOS

COMORBILIDAD DE LA MUESTRA CON OTRAS ENFERMEDADES



RESULTADOS REGISTROS DE EEG

Análisis del nivel de irregularidad de la señal de EEG mediante las medidas de:

- Entropía Muestral (SampEn)
- Frecuencia Mediana (FM)

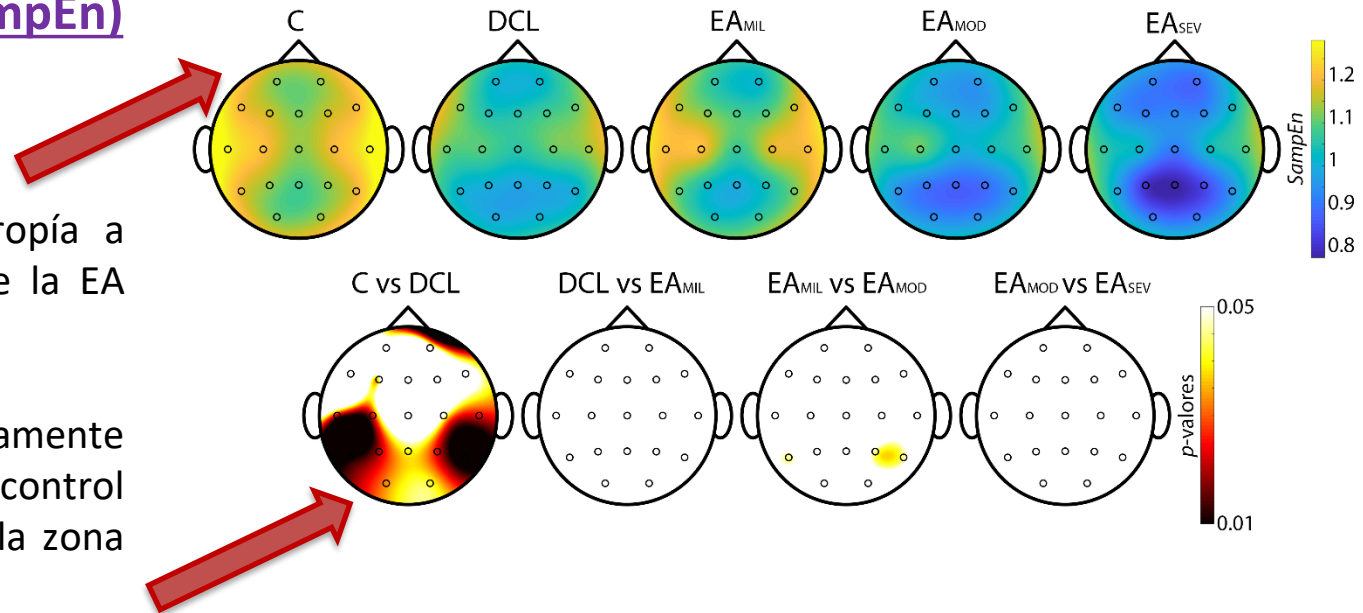
Permiten caracterizar los **cambios en la actividad cerebral** en diferentes zonas del cerebro y entre diferentes **fases** del **DCL y EA**

Entropía Muestral (SampEn)

Irregularidad de la señal

Valores más bajos de entropía a medida que la severidad de la EA aumenta.

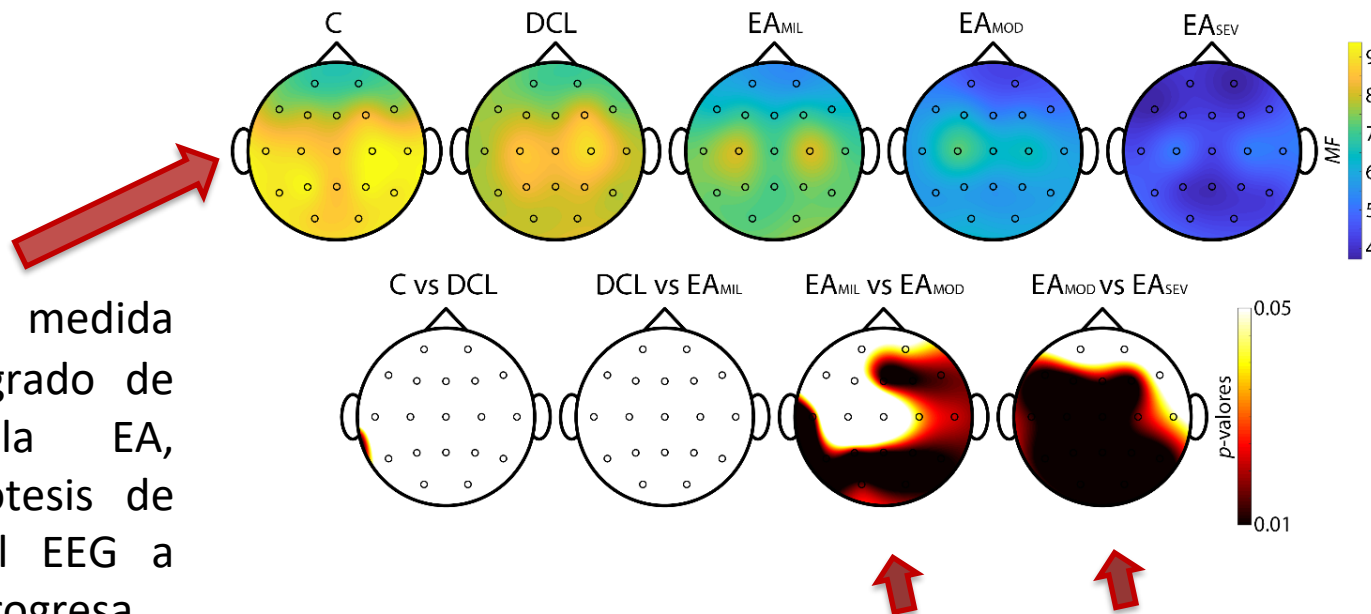
Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los pacientes con DCL en la zona parieto-occipital.



RESULTADOS REGISTROS DE EEG

Frecuencia mediana (FM)

Valor de frecuencia a partir del cual se acumula la mitad del área que representa el espectro del EEG.

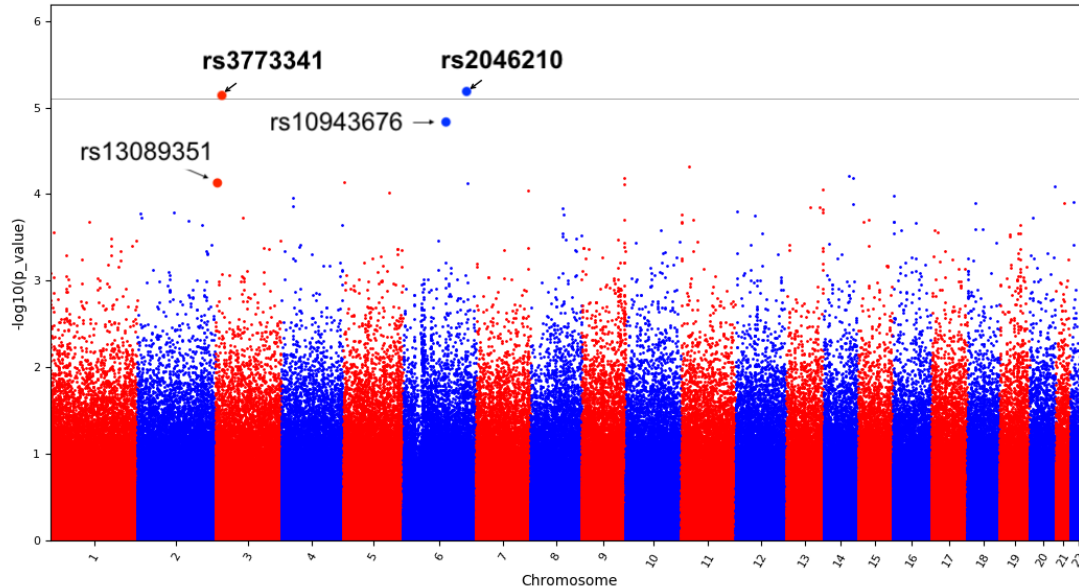


FM Desciende a medida que aumenta el grado de severidad de la EA, respaldando la hipótesis de la lentificación del EEG a medida que la EA progresa.

Diferencias estadísticamente significativas entre

- EA Leve y EA Moderada y
- EA Moderada y EA Severa

RESULTADOS ANÁLISIS ADN



Estudio de ~750 000 variantes genéticas relacionadas con la EA de las que se ha encontrado mayor significancia nominal en 4

- **rs3773341** ($p = 6.98e-06$, en la proteína *MKRN2*, involucrado en la neurogénesis)
- **rs2046210** ($p = 6.5e-06$ cerca del receptor de estrógeno *ESR1*)
- **rs13089351** ($p = 7.14e-05$, situado en lncRNA, correlacionado con un miembro de la familia de genes L1 de moléculas de adhesión de células neurales)
- **rs10943676** ($p = 1.42e-05$, que está cerca de *ELOVL4*, una enlonasa responsable de la biosíntesis de VLC-SFA y VLC-PUFA en el cerebro y otros tejidos)

CORRELACIÓN GENOMA Y ACTIVIDAD CEREBRAL

En la **fase actual del estudio** se está trabajando en la Correlación entre genética y EEG

Dos enfoques:

- 1. Buscar variantes genéticas correlacionadas con los EEG**, en el sentido de que puedan influir directamente en la actividad cerebral. Esto puede ser interesante para la comprensión de la enfermedad y puede desempeñar un papel en el desarrollo de una terapia.
- 2. Buscar variantes genéticas asociadas con la enfermedad pero independientes del EEG**. Esto es importante para el diagnóstico, ya que tenemos dos análisis independientes, ambos asociados con la enfermedad.

CONCLUSIONES

- ❖ Mayor número de mujeres congruente con estudios previos, sobre todo en los grupos de pacientes en estadios avanzados de EA.
- ❖ La mayoría de pacientes reside en su domicilio y la mayor parte de cuidadores no está especializado.
- ❖ Cerca de un 40% consume más de 6 fármacos diarios y el consumo es superior conforme avanza la enfermedad.
- ❖ Importancia del diagnóstico precoz debido a la latencia de tiempo encontrada entre primeros síntomas y diagnóstico de entre 3 y 4 años en los grupos de pacientes.
- ❖ Necesidad de implementar métodos de detección que incorporen datos genéticos dado el evidente componente hereditario encontrado, un 20% en los grupos de pacientes, en aumento conforme avanza la demencia.

CONCLUSIONES

- ❖ Comorbilidad elevada con HTA y depresión, observándose un aumento significativo de la incidencia de trastornos depresivos conforme aumenta el grado de demencia.
- ❖ Valores inferiores de irregularidad y frecuencia media de la señal de EEG según avanza el deterioro cognitivo en los grupos de DCL y EA.
- ❖ En EEG, se han hallado cambios estadísticamente significativos en la irregularidad de la señal entre los individuos sanos y el grupo de DCL, y diferencias en la frecuencia mediana entre los grupos de pacientes 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.

CONCLUSIONES

EN RESUMEN

Los resultados de este estudio beneficiarán a todas aquellas personas que puedan llegar a desarrollar la EA, ya que permitirá a los profesionales de la salud, disponer de una nueva metodología para ayudar a su diagnóstico precoz y a la mejor identificación del avance de la enfermedad y su clasificación en los estadios establecidos.



DIFUSIÓN PROYECTO



AD-EEGWA

Página web

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



The screenshot shows the homepage of the AD-EEGWA website. At the top, there is a navigation menu with links: Inicio, Consorcio, Objetivos, Proyecto, Publicaciones, Noticias, Agradecimientos, and Contacto. The main content area features a large background image of a city at night. The title "Proyecto AD-EEGWA" is prominently displayed. Below the title, a paragraph describes the project's goal: "El objetivo general del proyecto consiste en el desarrollo de una herramienta bioinformática para la ayuda al diagnóstico de pacientes con la enfermedad de Alzheimer, permitiendo una detección precoz y una mejor caracterización de los estadios que marcan su avance. Dicha herramienta será construida a partir del análisis del genoma, mediante muestras de mucosa bucal y de la actividad cerebral, a partir de registros de electroencefalograma. El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Oporto. El proyecto AD-EEGWA está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través del Programa Interreg V-A España-Portugal (POCTEP) 2014-2020." A green button labeled "Descubre más" is positioned below the text. A logo for Interreg España - Portugal and AD-EEGWA is also visible on the page.

DIFUSIÓN PROYECTO

Algunas Comunicaciones en congresos

18th meeting
portugaliae
genetica
22 & 23 March 2018 | Porto



Identification of genetic variants contributing to late-onset Alzheimer's disease risk and correlation with cerebral activity of patients. Martins et al. (2018)

18th Meeting Portugaliae Genetica



ALZHEIMER'S GLOBAL
SUMMIT LISBON 2017
XI CIBERNETIC SCIENTIFIC FORUM

Analysis and correlation between the genome and cerebral activity of late-onset Alzheimer's disease patients. Martins et al. (2017) *Alzheimer global Summit* (póster)

INGENIERIA BIOMÉDICA
avanzando hacia el futuro

Ciudad Real, 21 - 23 noviembre de 2018



CASEIB
2018
XXXVI

XXXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2018)

Estudio del Efecto de la conducción de volúmen en medidas de conectividad funcional derivadas de la coherencia. Ruiz-Gómez et al. (2018)

Localización de fuentes cerebrales para la caracterización de la demencia debida a enfermedad de Alzheimer. Rodríguez-González et al. (2018)

DIFUSIÓN PROYECTO

Artículos JCR

Alterations of Effective Connectivity Patterns in Mild Cognitive Impairment: An MEG Study. Gómez et al. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65 (2018) 843–854. DOI 10.3233/JAD-170475 IOS Press.

Automated Multiclass Classification of Spontaneous EEG Activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. Ruiz-Gómez et al., *Entropy* 2018, 20, 35; doi:10.3390/e20010035.

Measuring alterations of spontaneous EEG Neural Coupling in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment by Means of Cross-Entropy Metrics. Ruiz-Gómez et al., *Frontiers in Neuroinformatics*, 2018.

Representantes de los socios del proyecto en reuniones celebradas en Zamora y Oporto



Carmen Pita González

Email: investigacion@alzheimerzamora.com

 <https://es.linkedin.com/in/carmenpitag>

 @mcarmenpita