

# Enfermedad de Alzheimer

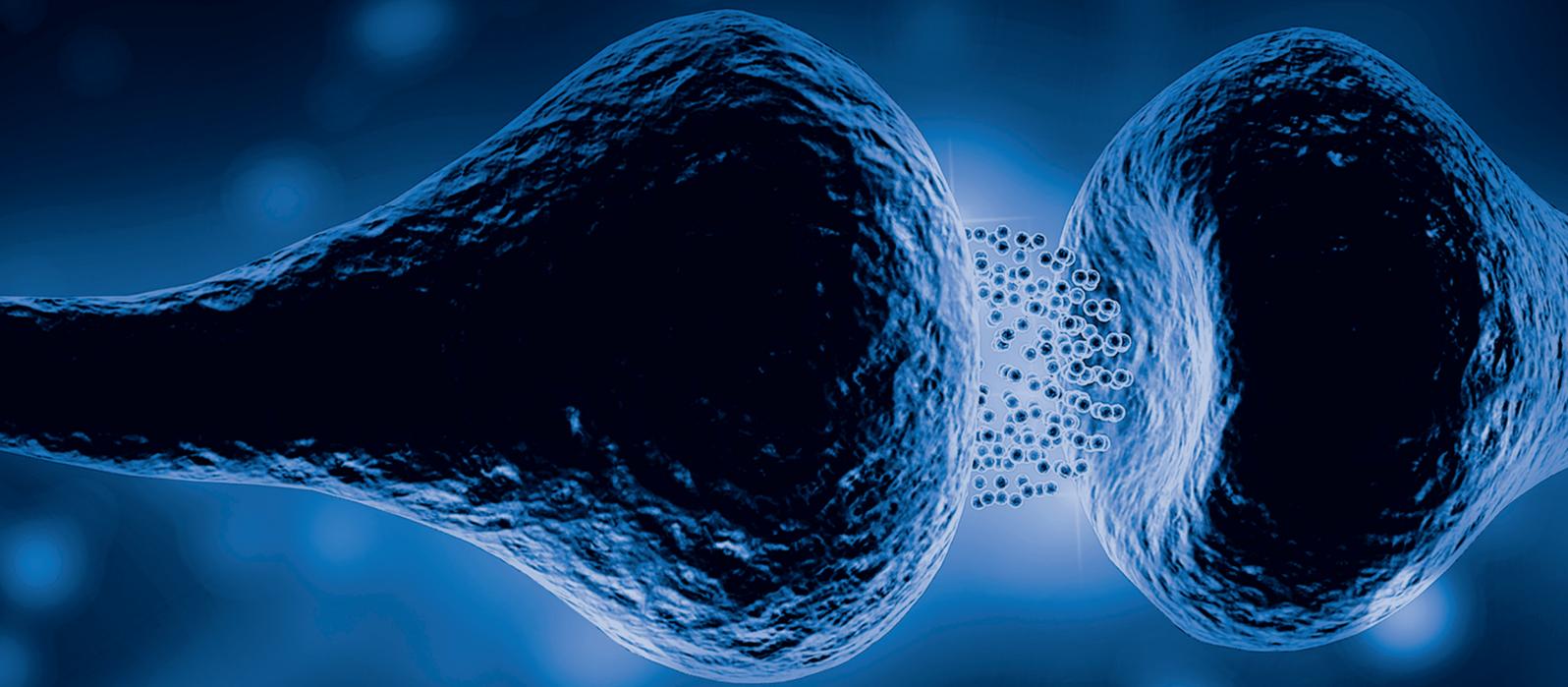
Fujirebio - Pioneros en biomarcadores de Alzheimer

Unas pocas gotas de conocimiento  
pueden conducir a un  
océano de comprensión.



Fujirebio  
Neuro Center  
of Excellence





# Contenido

¿Por qué es importante la detección precoz? .....	5
El diagnóstico precoz es vital.....	5
Bibliografía .....	4
<b>Sección uno .....</b>	<b>6</b>
Alteración de las proteínas en enfermedades neurodegenerativas del cerebro .....	6
Biomarcadores relacionados con el Alzheimer.....	7
Biomarcadores relacionados con cuerpos de Lewy.....	7
Biomarcadores asociados a la demencia frontotemporal .....	7
Depósitos asociados a proteína prión.....	8
Otros biomarcadores de cualquier causa de daño o lesión neuronal.....	8
Bibliografía .....	9
<b>Sección dos .....</b>	<b>10</b>
Características clínicas y análisis de biomarcadores neurodegenerativos en LCR.....	10
Demencia neurodegenerativa más frecuente .....	11
¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR? .....	11
Visión general de la eficacia clínica de los biomarcadores establecidos de la enfermedad de Alzheimer...11	
Cambio de biomarcadores específicos de la enfermedad de Alzheimer en otras demencias .....	12
Bibliografía .....	12
<b>Sección tres .....</b>	<b>14</b>
Manipulación y transporte de muestras de LCR.....	14
Procedimiento recomendado .....	15
Bibliografía .....	15
<b>Sección cuatro .....</b>	<b>16</b>
Interpretación del patrón bioquímico del LCR .....	16
La enfermedad de Alzheimer y sus fases preclínicas .....	16
Biomarcadores fisiopatológicos .....	17
Definición del umbral de anomalía para los biomarcadores del LCR.....	17
Combinación de biomarcadores del LCR para incrementar su utilidad en la predicción.....	18
Marcadores del LCR para la estratificación del riesgo de EA y valor pronóstico.....	18
Interpretación del patrón bioquímico del LCR .....	20
Bibliografía .....	20
<b>Sección cinco .....</b>	<b>22</b>
Depósitos y aclaramiento de A $\beta$ : una característica fundamental del envejecimiento del cerebro .....	22
Valor agregado de la relación A $\beta_{42/40}$ .....	23
Valor agregado solo de A $\beta_{40}$ .....	24
Cómo afecta el estado de portador del alelo $\epsilon_4$ de APOE .....	24
Bibliografía .....	24
<b>Sección seis .....</b>	<b>26</b>
Nuevos criterios para la EA .....	26
Sistema AT(N)(C) en la enfermedad de Alzheimer .....	28
Bibliografía .....	29
<b>Sección siete.....</b>	<b>30</b>
Visión de futuro sobre los marcadores sanguíneos .....	30
Bibliografía .....	31



## BIBLIOGRAFÍA

- Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Baker LD, *et al.* Arch Neurol. 2010; 67(1): 71-79. Randomized Controlled Trial.
- Can Cognitive Exercise Prevent the Onset of Dementia? Systematic Review of Randomized Clinical Trials with Longitudinal Follow-up. Valenzuela M, *et al.* Am J Geriatr Psychiatry. 2009; 17(3): 179-187. Review.
- Regional versus general anaesthesia in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: protocol for a systematic review. Yeung J, *et al.* Syst Rev. 2016; 5: 66. Comparative Study.
- Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Bishara D, *et al.* Int J Geriatr Psychiatry. 2017; 32(6): 650-656. Review.

# ¿Por qué es importante la detección precoz?

## El diagnóstico precoz es vital

La enfermedad de Alzheimer es un proceso continuo que deriva en una alteración de las funciones cognitivas y conductuales. Es importante consultar a un médico en cuanto aparezcan los primeros síntomas. Para entonces, puede que la enfermedad ya haya avanzado lentamente durante muchos años.

Un diagnóstico claro permite a los familiares y al entorno social más cercano de los pacientes conocer mejor los síntomas que se presentan y anticipar el futuro contando con la opinión del paciente.

Una detección temprana de la enfermedad permite tomar medidas rápidas y ahorrar un tiempo valioso; ¡un diagnóstico preciso para evitar complicaciones y un empeoramiento rápido!

- **Un diagnóstico preciso** permite elegir el abordaje óptimo para el paciente, ya que no todos los trastornos de demencia evolucionan del mismo modo. Es frecuente la coexistencia de distintas causas que pueden afectar a la capacidad cognitiva; es esencial realizar un buen diagnóstico diferencial.
- **Prevención general:** estimula la reserva cognitiva aprovechando la plasticidad cerebral, es decir, la capacidad del cerebro para establecer nuevas conexiones cuando algunas de ellas están destruidas por la enfermedad.
  - » La estimulación de esta reserva implica actividad física regular, la lucha contra la hipertensión y la adopción de una dieta para evitar el riesgo de sufrir diabetes.
  - » Es muy importante mantener las actividades intelectuales y las interacciones sociales.

- **Prevención secundaria:** proteger al paciente de sufrir complicaciones.

- » Caídas e intervenciones quirúrgicas: la reducción de reservas funcionales del cerebro debido a los efectos del envejecimiento y el impacto de las enfermedades, en particular, las demencias, queda patente cuando los ancianos sufren estrés quirúrgico. Plantearse el uso de anestesia local cuando sea factible reduce el riesgo de síndrome confusional agudo postoperatorio o disfunción cognitiva en un 50 %. Muchos estados de demencia atribuidos a la cirugía son en realidad enfermedades neurodegenerativas cerebrales que quedan expuestas durante la hospitalización, que hasta entonces evolucionaban de forma gradual sin llamar la atención de la familia ni de los médicos.
- » Control de medicamentos: hay que evitar errores con la ingesta de medicamentos, pero también hay que vigilar lo que realmente se prescribe. Muchos tratamientos médicos que se utilizan habitualmente para ancianos se asocian a un riesgo de deterioro cognitivo.

Como conclusión, un diagnóstico temprano se asocia a numerosos beneficios, independientemente de la disponibilidad de tratamientos farmacológicos para la enfermedad de Alzheimer.

#### Biomarcadores relacionados con el Alzheimer

- › Péptidos amiloides
- › Proteína tau
- › Proteína tau hiperfosforilada

#### Biomarcadores relacionados con cuerpos de Lewy

- › Alfa-sinucleína

#### Proteínas asociadas a la demencia frontotemporal

- › Proteína de unión al ADN TAR de 43 kDa (TDP-43)
- › Proteínopatías FET/FUS

#### Depósitos asociados a proteína prión

- › Proteína prión patológica (PrPSc)

#### Otros biomarcadores de cualquier causa de daño o lesión neuronal

- › Neurofilamentos
- › Proteína S100B
- › Enzima NSE
- › Fragmento sTREM2

#### Bibliografía

# Sección uno

## Alteración de las proteínas en enfermedades neurodegenerativas del cerebro

Un biomarcador se define como una característica que se **mide objetivamente en los líquidos corporales** con un nivel de evidencia suficiente para utilizarse en procedimientos de diagnóstico in vitro, es decir, evaluar el riesgo de enfermedad, guiar el diagnóstico clínico y supervisar las intervenciones terapéuticas.

En enfermedades neurodegenerativas, se han estudiado exhaustivamente los biomarcadores derivados del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los **biomarcadores del LCR** reflejan eventos moleculares en el cerebro debido a que están en contacto directo con el espacio extracelular del cerebro.

No obstante, el movimiento del LCR no es un flujo unidireccional y no hay pruebas de que las proteínas patológicas se puedan encontrar en el medio extracelular. La búsqueda de biomarcadores de NDD es un reto porque gran parte de las proteínas del cerebro se modifican ampliamente después de la traducción.

## Biomarcadores relacionados con el Alzheimer

Se han desarrollado marcadores proteicos que reflejan los procesos patogénicos centrales en la patología de Alzheimer (EA), es decir, la alteración del metabolismo del  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y su posterior depósito en placas seniles, la hiperfosforilación de la proteína tau con la consiguiente formación de ovillos (tau fosforilada, P-tau) y la degeneración neuronal (tau total, T-tau).

### PÉPTIDOS AMILOIDES

El principal componente de las placas es un péptido llamado  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), que es un metabolito de escisión de la proteína precursora amiloidea (APP). La APP es una proteína transmembrana con el dominio  $A\beta$  parcialmente incrustado en la membrana. El  $A\beta$  se genera mediante la escisión de la APP por dos proteasas, la  $\beta$ -secretasa y la  $\gamma$ -secretasa. El  $A\beta$  libre se secreta al LCR.

Hay dos variantes principales del extremo C-terminal de  $A\beta$ : una forma más corta que termina en el aminoácido 40 ( $A\beta_{40}$ ) y una forma más larga que termina en el aminoácido 42 ( $A\beta_{42}$ ). La isoforma  $A\beta_{42}$  tiene una alta tendencia a la agregación y es también la primera forma de  $A\beta$  que se deposita en placas.

### PROTEÍNA TAU

La proteína tau es una proteína normal localizada en los axones neuronales del cerebro. Su función es estabilizar la red de microtúbulos en los axones al unirse a los microtúbulos. Existen seis isoformas diferentes de tau, dependiendo de los exones del gen tau que se traduzcan a la proteína tau madura. También hay numerosos sitios de fosforilación, es decir, aminoácidos que pueden estar fosforilados en la proteína tau. Por tanto, la proteína tau puede encontrarse en variantes con diferentes grados de fosforilación.

El nivel de T-tau en LCR refleja la intensidad de la degeneración y el daño neuronal y axonal en el cerebro.

### PROTEÍNA TAU HIPERFOSFORILADA

En la EA, un grupo fosfato está unido a varios aminoácidos de la proteína tau, por lo que ésta se encuentra en variantes con diferentes grados de fosforilación. La tau fosforilada tiene una capacidad reducida para unirse a los microtúbulos en los axones, lo cual afecta a la estabilidad axonal y, por tanto, a la función neuronal, y también hace que la tau tenga una mayor tendencia a la agregación en filamentos helicoidales emparejados

que luego forman los agregados proteicos más grandes que constituyen los ovillos.

## Biomarcadores relacionados con cuerpos de Lewy

### ALFA-SINUCLÉINA

Las sinucleinopatías se caracterizan por la presencia de agregados intraneuronales formados principalmente por  $\alpha$ -sinucleína ( $\alpha$ -syn), que se encuentran en los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy en la enfermedad de Parkinson (EP), la EP con demencia (EPD) y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL), y en las inclusiones citoplasmáticas gliales en la atrofia multisistémica (AMS). Esta forma extracelular de  $\alpha$ -syn parece que se secreta desde las células neuronales por exocitosis y se detecta en LCR como  $\alpha$ -syn oligomérica fosforilada.

## Biomarcadores asociados a la demencia frontotemporal

Los distintos trastornos del espectro de la demencia frontotemporal (FTD) se asocian a la acumulación en el cerebro de distintas proteínas: tau, la proteína de unión al ADN TAR de 43 kDa (TDP-43) o la proteína fusionada en sarcoma (FUS), la proteína del sarcoma de Ewing y el factor 15 asociado a la proteína de unión a TATA (TAF15) (conocidas en conjunto como proteínas FET).

### PROTEÍNA DE UNIÓN AL ADN TAR DE 43 KDA (TDP-43)

La TDP-43 es un componente principal de las inclusiones positivas para ubiquitina que son uno de los sellos neuropatológicos en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Solo el 50 % de los pacientes con DLFT tienen agregados positivos para TDP-43. Por desgracia, la TDP-43 en el LCR se origina principalmente en la sangre. Las mediciones de TDP-43 en el LCR y en la sangre son de menor importancia como herramienta de diagnóstico, pero pueden ser importantes para controlar los efectos terapéuticos de los fármacos modificadores de TDP-43 en el futuro.

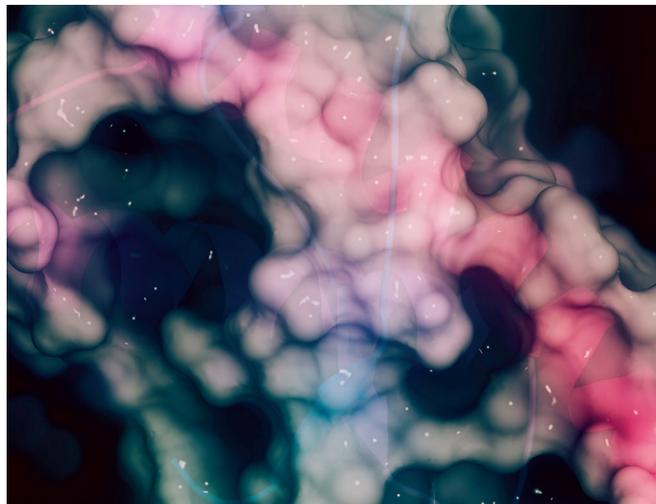
## PROTEINOPATÍAS FET/FUS

Informes recientes han identificado mutaciones causantes de trastornos neurológicos en los genes que codifican una familia de proteínas de unión al ARN (RBP) denominada FET. Las proteínas de unión al ARN (RBP) están implicadas en todas las etapas del metabolismo del ARN en las enfermedades neurodegenerativas. Las proteínas FET están muy conservadas y se expresan de forma ubicua. Recientemente, se ha sugerido la implicación de las proteínas FET en enfermedades neurológicas, como la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), donde se han encontrado en agregados citoplasmáticos. Se ha descrito una coacumulación anómala de proteínas FET en inclusiones patológicas en todos los subtipos de DLFT-FUS. FUS es la proteína más examinada; la proteína FUS se localiza en los gránulos dendríticos y en las espinas de las neuronas, donde participa en el transporte de ARNm hacia las dendritas, lo que representa un proceso esencial para la síntesis local de proteínas y la plasticidad sináptica. No se dispone de marcadores de LCR relacionados con FET.

## Depósitos asociados a proteína prión

### PROTEÍNA PRIÓN PATOLÓGICA (PRPSC)

Las enfermedades priónicas humanas son trastornos neurodegenerativos de progresión rápida causados por un mal plegamiento de la proteína prión. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) es la forma más común (85-90 % de los casos), seguida de la ECJ genética (ECJg) y el insomnio familiar letal (10-15 % de los casos), que están relacionados



con mutaciones puntuales o de inserción en el gen de la proteína prión (PRNP). Se han identificado varios subtipos moleculares de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y se ha notificado que los biomarcadores del electroencefalograma y del líquido cefalorraquídeo apoyan el diagnóstico clínico, pero con una utilidad variable según el subtipo (criterios actualizados de la OMS para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y trastornos relacionados, 2009). El principio para detectar la PrPSc es aprovechar la capacidad de pequeñas cantidades de PrPSc del LCR para convertir la PrP nativa en PrPSc en un ensayo de agregación de proteínas recientemente descrito, conocido como conversión inducida por temblor en tiempo real (RT-QuIC). Esta técnica que utiliza una PrP recombinante mostró una buena sensibilidad diagnóstica (82-96 %) y una especificidad prácticamente total.

Las enfermedades priónicas pueden desencadenar cambios bioquímicos similares a los de la EA que implican PrPSc,  $A\beta_{42}$ , APOE-4 y tau anómala. La autopsia del cerebro de la ECJs mostró también cambios parecidos a los de la enfermedad de Alzheimer (17 % de los casos).

El análisis de la proteína 14-3-3 en el LCR es una prueba estándar de biomarcadores en el diagnóstico de sospecha de ECJ mediante el método de membrana de filtro establecido en los laboratorios de referencia de la ECJ. Muestras contaminadas con sangre que pueden dar lugar a niveles de LCR artificialmente elevados de 14-3-3.

## Otros biomarcadores de cualquier causa de daño o lesión neuronal

### LOS NEUROFILAMENTOS COMO MARCADORES DE LA LESIÓN AXONAL

Los neurofilamentos son filamentos intermedios intracelulares que se encuentran en el sistema nervioso central y periférico. En las neuronas, controlan el diámetro axonal, que se correlaciona con la velocidad de conducción nerviosa. La proteína de los neurofilamentos incluye tres subunidades: la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) de ~68 kDa, la cadena media de Nf de ~150 kDa y la cadena pesada de Nf de ~210 kDa. Tras una lesión axonal, los neurofilamentos intracelulares pueden filtrarse al espacio extracelular, lo que provoca un aumento de la concentración en el LCR.

El rendimiento comparable de NfL en sangre y LCR demuestra su utilidad como biomarcador no invasivo de neurodegeneración.

## BIOMARCADOR ASTROGLIAL

La proteína S100B es una proteína astrogliar de unión al calcio de 11kDa. En los trastornos neurodegenerativos clásicos (EA, EP, ELA), la concentración de S100B en el LCR suele reflejar la gravedad del estado patológico, mientras que, en muchos casos, los niveles de S100B en sangre permanecen inalterados durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, la detección de S100B en suero es valiosa en la evaluación de las lesiones craneales leves.

## BIOMARCADOR DE DAÑO NEURONAL

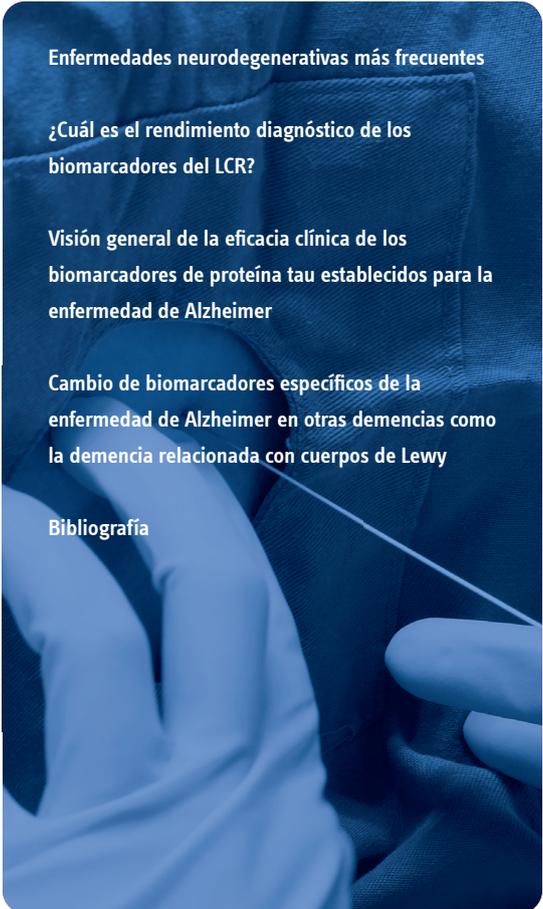
La enolasa neuronal específica (NSE – por sus siglas en inglés) es una isoenzima glucolítica localizada en las neuronas centrales y periféricas y en las células neuroendocrinas. La medición de la NSE en el LCR podría ser un índice sensible del daño neuronal. La NSE se considera un biomarcador de estrés neuronal y tiene potencial pronóstico para diversos trastornos neurológicos. Los niveles de NSE en suero están significativamente elevados en pacientes con un resultado neurológico desfavorable en diversas afecciones.

## INFLAMACIÓN EN LA NEURODEGENERACIÓN

El receptor desencadenante expresado en las células mieloides 2 (TREM2) es una proteína transmembrana que se expresa específicamente en la microglía del cerebro. TREM2 es uno de los factores más cruciales en la regulación del sistema inmunitario innato durante la progresión de la EA. El TREM2 soluble (sTREM2) es el ectodominio liberado en forma soluble. Se ha descrito que el sTREM2 es un regulador central de la función microglial y se sabe que el sTREM2 del LCR aumenta 5 años antes de la aparición de los síntomas iniciales en la EA.

## BIBLIOGRAFÍA

- **TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease.** Yang J, *et al.* J Neuroinflammation. 2020; 17(1): 204. Review.
- **New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection.** Haque A, *et al.* Brain Sci. 2018; 8(2): 33. Review.
- **The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury.** Michetti F, *et al.* J Neurochem. 2019; 148(2): 168-187. Review.
- **Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update.** Undén J, *et al.* Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). BMC Med. 2013; 11: 50. Practice Guideline.
- **The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis.** Forgrave LM, *et al.* Alzheimers Dement (Amst). 2019; 11: 730-743.
- **A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers.** Jack CR Jr, *et al.* Neurology. 2016; 87(5): 539-547. Review.
- **Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine.** Kovacs GG. Int J Mol Sci. 2016; 17(2): 189. Review.
- **Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls.** Mollenhauer B, *et al.* Parkinson's Progression Marker Initiative. Neurology. 2017; 89(19): 1959-1969.
- **Post mortem cerebrospinal fluid  $\beta$ -synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other  $\beta$ -synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies.** Foulds PG, *et al.* Neurobiol Dis. 2012; 45(1): 188-195.
- **Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update.** Oeckl P, *et al.* J Neurochem. 2016; 138 Suppl 1: 184-192. Review.
- **Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases.** Feneberg E, *et al.* Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014; 15(5-6): 351-356.
- **Role of FET proteins in neurodegenerative disorders.** Svetoni F, *et al.* RNA Biol. 2016; 13(11): 1089-1102. Review.
- **Prion specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p tau and  $A\beta_{42}$  levels.** Lattanzio F, *et al.* Acta Neuropathol. 2017; 133(4): 559-578.
- **Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study.** McGuire LI, *et al.* Ann Neurol. 2016; 80(1): 160-165. Multicenter study.
- **Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic.** Schmitz M, *et al.* Mol Neurobiol. 2016; 53(4): 2189-2199.
- **Progress in CSF biomarker discovery in sCJD.** Llorens F, *et al.* Oncotarget. 2017; 8(4): 5666-5667. Editorial.
- **Cerebrospinal  $\beta$ -synuclein in  $\beta$ -synuclein aggregation disorders: tau/ $\alpha$ -synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies.** Llorens F, *et al.* J Neurol. 2016; 263(11): 2271-2277.
- **Prion Disease Induces Alzheimer Disease-Like Neuropathologic Changes.** Toussey T, *et al.* J Neuropathol Exp Neurol. 2015; 74(9): 873-888.



Enfermedades neurodegenerativas más frecuentes

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR?

Visión general de la eficacia clínica de los biomarcadores de proteína tau establecidos para la enfermedad de Alzheimer

Cambio de biomarcadores específicos de la enfermedad de Alzheimer en otras demencias como la demencia relacionada con cuerpos de Lewy

Bibliografía

# Sección dos

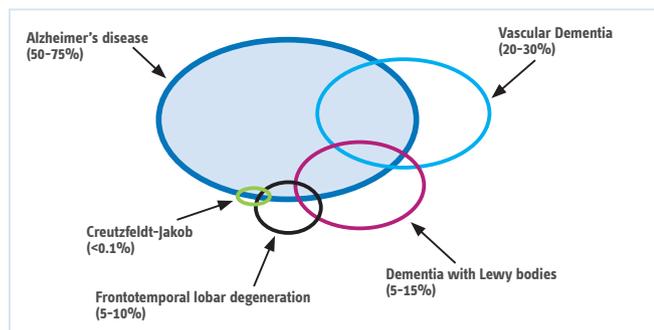
## Características clínicas y análisis de biomarcadores neurodegenerativos en LCR

El **líquido cefalorraquídeo (LCR)** es la fuente óptima para biomarcadores de cara a establecer antemórtem un vínculo entre las características clínicas y las características patológicas subyacentes.

Las enfermedades neurodegenerativas cerebrales (NDD) suelen clasificarse por sus distintas presentaciones clínicas, por ejemplo, el deterioro del funcionamiento cognitivo que afecta a una región anatómica que muestra disfunción y pérdida neuronal. La mayoría de estas enfermedades siguen un curso de deterioro hasta llegar a la demencia. El 50-75 % de las demencias se deben a la patología del Alzheimer.

La mayoría de los casos de la enfermedad son esporádicos, pero algunos se heredan de forma dominante. En estos casos, la sobreexpresión de las proteínas mutantes conlleva la aparición de fenotipos asociados a la enfermedad y, con frecuencia, con la aparición temprana de la misma.

## Demencia neurodegenerativa más frecuente



En el caso de algunas enfermedades, solo se utilizan los criterios de fenotipo clínico para el subtipaje, mientras que en el caso de otras se pueden considerar también las modificaciones bioquímicas o el polimorfismo de los genes. La clasificación gana en confianza a partir de las pruebas concluyentes de la presencia de depósitos proteicos patológicos en el cerebro.

La acumulación de patologías cerebrales parece ser una consecuencia casi inevitable del envejecimiento; con frecuencia hay una superposición de patologías concomitantes.

## ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de los biomarcadores del LCR?

Aunque se han estudiado multitud de biomarcadores del LCR para cambios patológicos específicos y marcadores inespecíficos de daño oxidativo o inflamación implicados en las enfermedades neurodegenerativas, solo se han validado tres biomarcadores básicos para el diagnóstico diferencial de la EA, a saber, el péptido  $A\beta_{1-42}$  ( $A\beta_{42}$ ), la tau total (T-tau) y su forma fosforilada (P-tau), medidos in vitro con muestras de LCR.

La  $\alpha$ -syn del LCR se estudia actualmente por su posible valor como biomarcador de la enfermedad de Parkinson y en el diagnóstico diferencial de las NDDs, pero no se ha validado. Los ensayos comerciales actuales que detectan los niveles totales de  $\alpha$ -syn no parecen capaces de distinguir los trastornos de cuerpos de Lewy de otros trastornos neurodegenerativos.

La detección de la PrPSc del LCR se realiza únicamente en los laboratorios de referencia para las enfermedades priónicas con la proteína 14.3.3 inespecífica.

Por ahora, solo se pueden usar en el entorno clínico habitual los resultados de  $A\beta_{42}$  del LCR (o la relación  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  del LCR), T-tau y P-tau.

## Visión general de la eficacia clínica de los biomarcadores establecidos de la enfermedad de Alzheimer

Biomarkers	Pathological specificity	Early diagnostic sensitivity	Correlation with disease progression
Neuropsychological testing	+	++	++
$A\beta_{1-42}$	++	+++	+
T-tau	+	++	++
P-tau	+++	++	++
Magnetic resonance imaging	+	++	+++
Positron emission tomography FDG uptake	+	++	+++
Minimum (+), moderate (++), maximum (+++)			

Las patologías concomitantes en las personas ancianas llevan a una subagrupación clínica artificial trazada por el fenotipo clínico dominante. Las patologías cerebrales comunes asociadas a la edad son las placas amiloides, los ovillos, la enfermedad cerebrovascular isquémica, y también los microinfartos, la esclerosis del hipocampo, los depósitos de alfa sinucleína (cuerpos de Lewy), las inclusiones de TDP43 y los granos argirófilos.

Un fenotipo clínico (típico, atípico o poco claro) y los biomarcadores principales de LCR que reflejan los cambios dinámicos del metabolismo de las proteínas en el cerebro ayudan a diferenciar el deterioro neurodegenerativo patológico del envejecimiento normal.

## Cambio de biomarcadores específicos de la enfermedad de Alzheimer en otras demencias

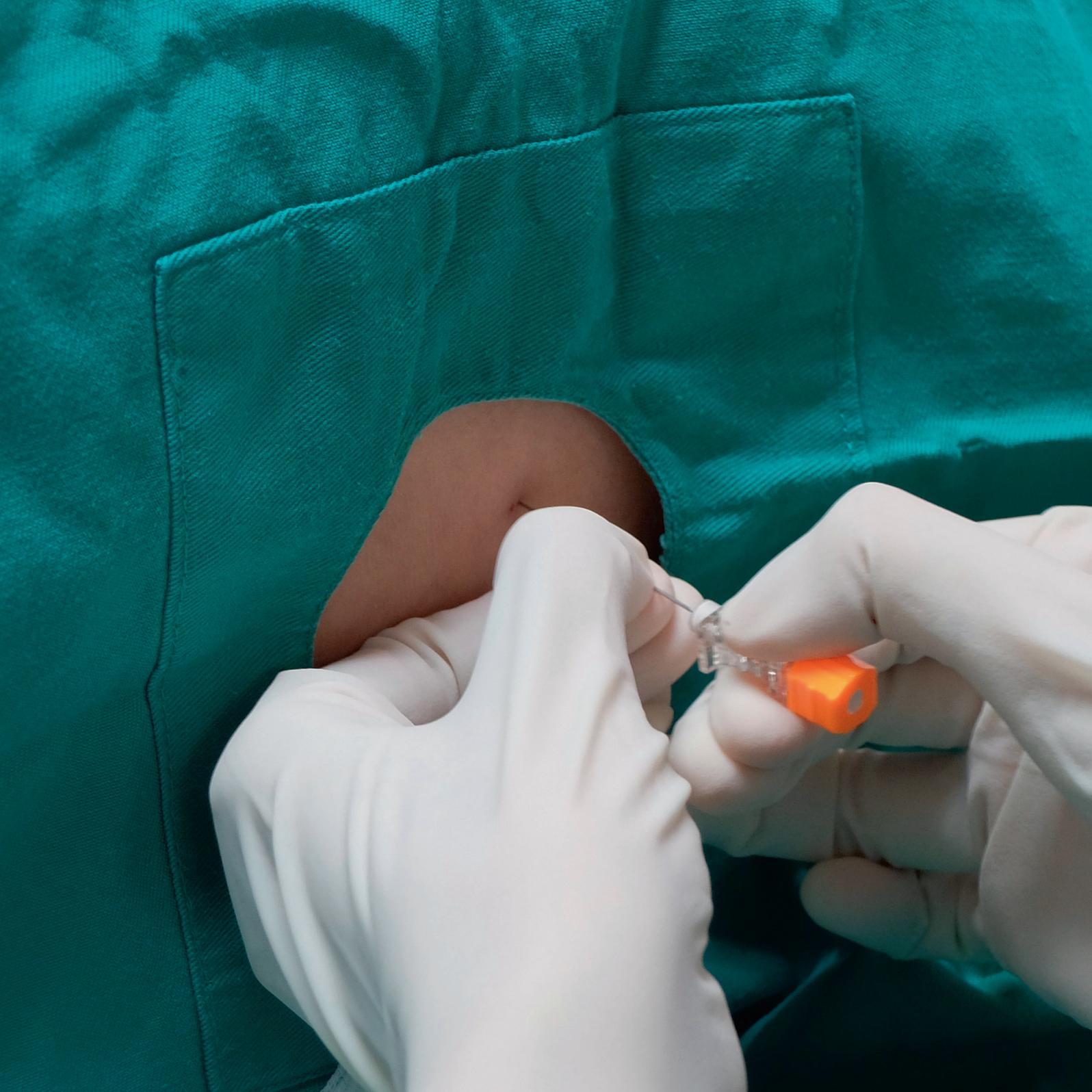
Disorder	Total tau	Phosphorylated tau	$\beta$ -amyloid ( $A\beta_{42}$ )
Alzheimer's disease with dementia	Mild to moderate increase	Mild to moderate increase	Mild to moderate decrease
Mild cognitive impairment with incipient AD	Mild to moderate increase	Mild to moderate increase	Mild to moderate decrease
Stable MCI without progression	Normal	Normal	Normal
Normal aging	Normal	Normal	Normal
Depression	Normal	Normal	Normal
Parkinson's disease	Normal	Normal	Normal
Alcohol dementia	Normal	Normal	Normal
Other neurological disorder such as PD, PSP and ALS	Normal	Normal	Normal
Non-acute cerebrovascular disease	Normal	Normal	Normal
Creutzfeldt-Jakob disease	Very marked increase	Normal or mild increase	Normal or mild decrease
Frontotemporal dementia	Normal or mild increase	Normal	Normal or mild decrease
Dementia with Lewy bodies	Normal or mild increase	Normal	Mild to moderate decrease
Vascular dementia	Normal or mild increase	Normal	Normal or mild decrease

AD = Alzheimer's disease; MCI = mild cognitive impairment; PD = Parkinson's disease; PSP = progressive supranuclear palsy; ALS = amyotrophic lateral sclerosis

Fuente: K.Blennow, *Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Sweden*

## BIBLIOGRAFÍA

- Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.  
Dubois B, *et al.* *Lancet Neurol.* 2021; 20(6): 484-496. Review.
- Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia.  
Simonsen AH, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2017; 13(3): 274-284. Review.
- Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease.  
Blennow K, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2015; 11(1): 58-69. Review.
- Biomarker modeling of Alzheimer's disease.  
Jack CR Jr, *et al.* *Neuron.* 2013; 80(6): 1347-1358. Review.
- Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts.  
Rosén C, *et al.* *Mol Neurodegener.* 2013; 8: 20. Review.





# Sección tres

## Manipulación y transporte de muestras de LCR

Un médico experimentado puede recoger el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la región lumbar. Teniendo en cuenta las precauciones necesarias (p. ej., entorno estéril) y otras investigaciones médicas (p. ej., imágenes cerebrales), la punción lumbar es un procedimiento seguro.

La adsorción a los polímeros plásticos puede alterar las concentraciones de biomarcadores y el grado de esta adsorción difiere entre tubos. Por tanto, utilice siempre el mismo tubo de referencia de polipropileno (dentro de un laboratorio).

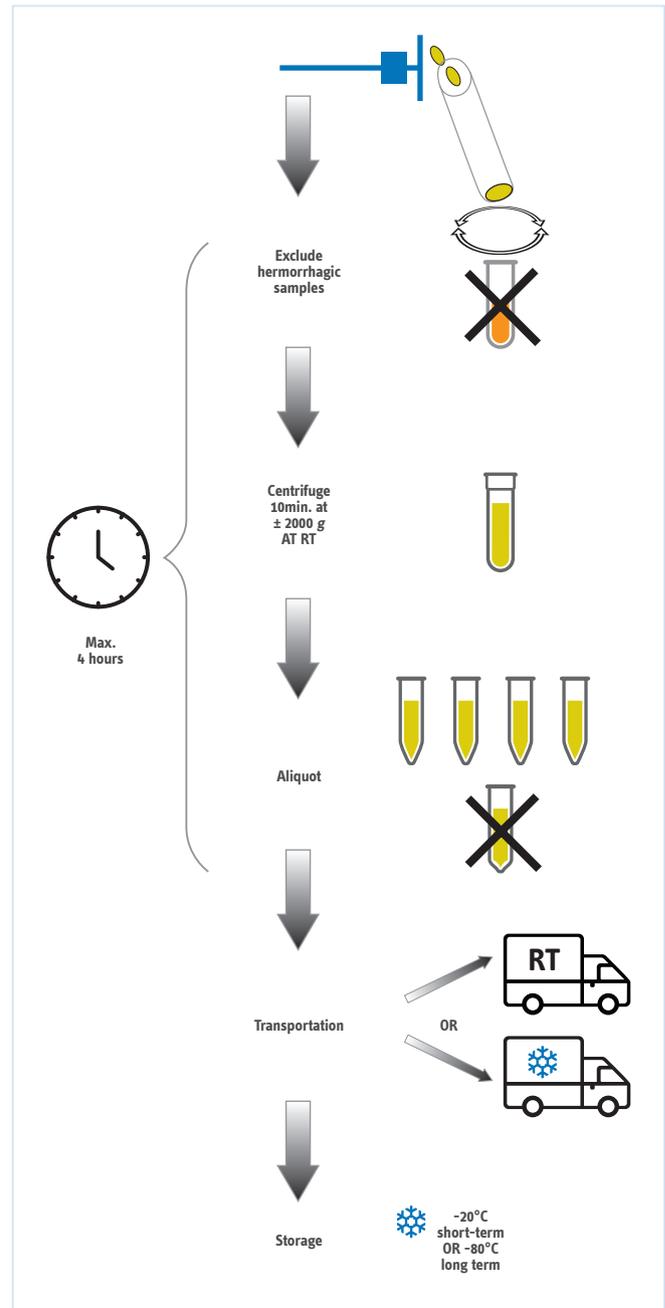
## Procedimiento recomendado

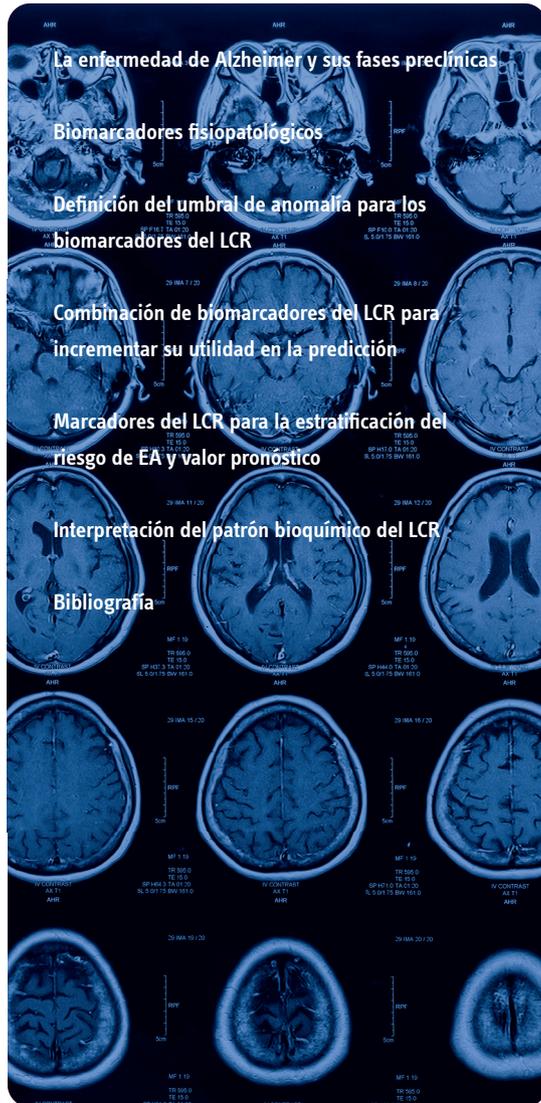
1. La muestra de LCR debe enviarse sin demora al laboratorio local.
  - » Se suele realizar un recuento de células del LCR.
  - » La muestra de LCR se centrifuga en el tubo original.
2. La muestra de LCR se divide en alícuotas para los biomarcadores básicos y específicos de las enfermedades neurodegenerativas.
  - » El LCR debe dividirse en alícuotas en tubos de polipropileno.
  - » El volumen necesario para los análisis de LCR puede variar según los laboratorios.
  - » El volumen necesario para los biomarcadores específicos del Alzheimer es de entre 0.5 mL y 1.0 mL.
3. Transporte: las muestras de LCR pueden enviarse por correo ordinario, a temperatura ambiente, si el tiempo de envío es inferior a dos días. Si la muestra de LCR se toma un viernes, puede congelarse y enviarse al laboratorio central en hielo seco la semana siguiente.
4. Manipulación de muestras de LCR antes de los análisis de biomarcadores específicos
  - » Todas las muestras de LCR deben congelarse una vez antes de los análisis. Las muestras de LCR enviadas a temperatura ambiente se deben congelar, y las muestras de LCR enviadas congeladas deben mantenerse congeladas.

El análisis de las muestras frescas a su llegada puede dar como resultado valores de biomarcadores del LCR ligeramente diferentes en comparación con las muestras congeladas, pero es poco probable que dé como resultado un perfil de biomarcadores del LCR diferente.

## BIBLIOGRAFÍA

- The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid  $\beta$  and tau. Hansson O, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2021; 1-8.
- Measurement of CSF core Alzheimer disease biomarkers for routine clinical diagnosis: do fresh vs frozen samples differ? Bellomo G, *et al.* *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1): 121.
- Towards a unified protocol for handling of CSF before  $\beta$ -amyloid measurements. Janelidze S, *et al.* *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1): 63.





# Sección cuatro

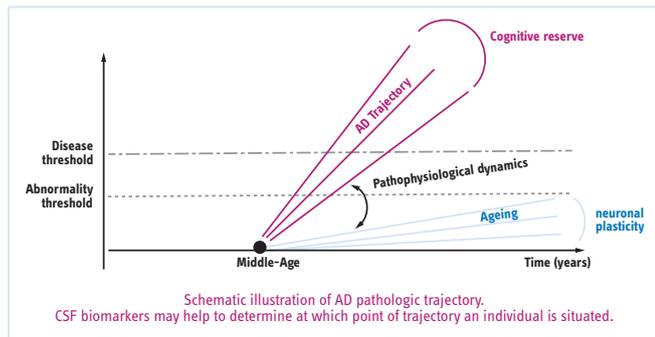
## Interpretación del patrón bioquímico del LCR

### La enfermedad de Alzheimer y sus fases preclínicas

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común y demuestra un aumento exponencial de la prevalencia en personas mayores de 60 años. Suelen describirse tres fases: latencia, cuando la enfermedad ha comenzado, pero es asintomática; prodrómica, cuando la enfermedad ha progresado y se presentan signos y síntomas clínicos muy leves, y clínica, cuando la enfermedad ha avanzado y se expresa todo el espectro clínico.

Es fundamental saber que la enfermedad latente no puede distinguirse de la ausencia de enfermedad mediante un examen clínico o una prueba neuropsicológica, sino que requiere un conjunto de métodos de laboratorio para detectar el inicio de la enfermedad en ausencia de síntomas.

La rapidez con la que progresará la enfermedad del paciente depende de los factores que aumentan el riesgo, como la edad, los genes modificadores, la reserva cognitiva, las comorbilidades, etc.



## Biomarcadores fisiopatológicos

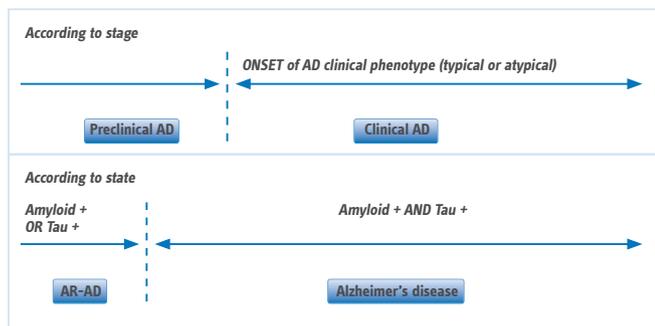
Ahora se puede identificar a las personas en un estado preclínico por la evidencia in vivo de la patología de Alzheimer (PA) mediante una “firma” biológica o molecular de la EA.

El  $A\beta_{42}$  del LCR y el PET amiloide tienen una concordancia elevada cuando se utilizan para dicotomizar a las personas como amiloide positivas o negativas, y muestran una concordancia del 80 % al 90 % entre estudios. La relación  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  del LCR suele mostrar una concordancia con la PET superior al 90 %.

El ligando tau en PET no está disponible de forma habitual, la T-tau/P-tau en LCR es la herramienta más fácil para detectar la tauopatía. Como alternativa, se utilizan marcadores topográficos, como los cambios de volumen en el cerebro (atrofia del hipocampo, grosor cortical) evaluados por RM y el hipometabolismo de las regiones neocorticales medido por fluorodesoxiglucosa (FDG)-PET.

Aún no hay biomarcadores sanguíneos óptimos y fiables para su aplicación clínica.

**Solo la asociación de ambos rasgos patológicos define la EA incluso en ausencia de síntomas cognitivos.**



## Definición del umbral de anomalía para los biomarcadores del LCR

Es difícil evaluar el umbral de “anomalía” para los biomarcadores del LCR, sobre todo en sujetos ancianos clínicamente sanos. Hay varios enfoques para definir lo que es anómalo:

- La anomalía se puede definir conforme a la comparación entre los grupos cognitivamente normales (a quienes se recoja LCR por cualquier otra causa que no sean NDD) y los grupos de EA.
- La anomalía se puede definir conforme a la distribución de los valores en una población cognitivamente normal, en la que los sujetos con valores que superen, por ejemplo, 2 desviaciones estándar (DE) por debajo o por encima de la media se pueden considerar “anómalos”.
- La anomalía se puede definir conforme a la observación longitudinal de la evolución clínica en un grupo que comienza como sano y desciende a EA en las evaluaciones de seguimiento.

En los sujetos de control sanos, la captación cortical de los agentes  $A\beta$  es baja en comparación con pacientes que sufren EA prodrómica de tipo hipocampo/DCL debido a la EA(\*) o una demencia por EA completamente desarrollada. Sin embargo, una proporción significativa de ancianos cognitivamente sanos muestra un aumento de la unión del  $A\beta$  cortical y una disminución de  $A\beta_{42}$  en el LCR. Este hallazgo está respaldado por los datos histopatológicos postmórtem que muestran placas de  $A\beta$  en más del 30 % de la población de ancianos de más de 75 años sin demencia, lo que probablemente representa la EA preclínica.

(\*) DCL debido a la EA, deterioro cognitivo leve debido a la etiología del Alzheimer.

Los niveles de T-tau en LCR aumentaron con la edad y eran mayores en los portadores de ApoE  $\epsilon_4$ . El polimorfismo de la apolipoproteína E (ApoE) es el factor genético más aceptado para el aumento de riesgo de EA esporádica. Los portadores de ApoE  $\epsilon_4$  pueden estar predispuestos a padecer enfermedades vasculares que, a su vez, pueden contribuir al daño cerebral relacionado con la edad y, por tanto, a los niveles elevados de T-tau.

Como conclusión, un número considerable de sujetos sanos mayores de 60 años (25-40 %) tiene al menos un biomarcador de LCR con una concentración en un rango que se puede considerar anómalo. Para minimizar el factor de riesgo relacionado con la edad, la “normalidad” se puede definir utilizando resultados de personas menores de 50 años clínica y cognitivamente normales.

*Nota: Los ensayos comerciales para la medición de biomarcadores de LCR que llevan la marca CE para diagnósticos in vitro proponen un rango estimado de valores normales en una población europea.*

† From Dubois B, et al. Alzheimers Dement (2016)  
Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; AR-AD, at risk for AD

## Combinación de biomarcadores del LCR para incrementar su utilidad en la predicción

T-tau y P-tau y  $A\beta_{12}$  en LCR tienen un importante valor como biomarcadores de la EA. En la actualidad, su solidez radica sobre todo en el respaldo de los criterios de etiología neurodegenerativa para el DCL y la EA, y en su capacidad razonable para predecir la conversión de DCL en EA. Una combinación de biomarcadores parece ser más útil en la predicción que un solo analito.

La siguiente tabla publicada por Mattsson N, *et al.* (2012) resume las especificidades y los cocientes de verosimilitud en valores de corte para una sensibilidad del 85 % para la demencia por EA según las categorías de edad. La especificidad de los biomarcadores de LCR disminuye con la edad, como efecto de la alta prevalencia de la EA en edades avanzadas, pero los cocientes de verosimilitud mejoran cuando se combinan los biomarcadores del LCR.

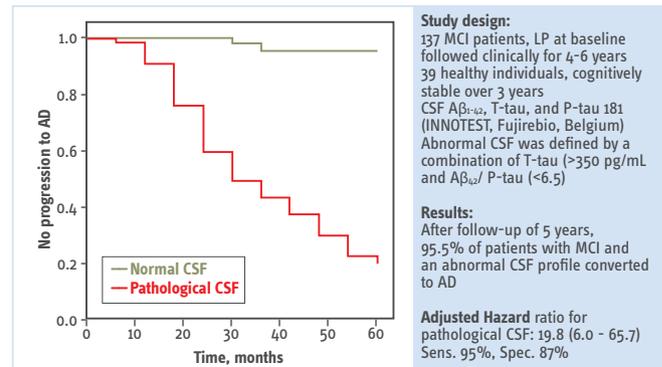
Biomarker and age group (years)	Cross-sectional cohort (AD dementia and controls)			Longitudinal cohort (MCI)		
	Specificity (controls)	LR+	LR-	Specificity (sMCI/MCI-other)	LR+	LR-
<b><math>A\beta_{12}</math></b>						
≤64	82	4.9	0.13	77	3.2	0.33
65-74	82	4.6	0.18	56	1.9	0.28
≥75	73	3.2	0.19	60	2.1	0.29
<b>T-tau</b>						
≤64	74	3.3	0.20	65	2.3	0.29
65-74	53	1.8	0.28	49	1.8	0.19
≥75	61	2.2	0.24	46	1.5	0.38
<b>P-tau</b>						
≤64	67	2.6	0.22	55	1.6	0.48
65-74	46	1.6	0.31	44	1.6	0.23
≥75	37	1.4	0.40	30	1.2	0.54
<b>Combination</b>						
≤64	95	18	0.14	86	5.5	0.27
65-74	83	5.1	0.16	65	2.4	0.21
≥75	80	4.3	0.16	61	2.1	0.29

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; LR = Likelihood ratio; MCI = Mild cognitive impairment; sMCI = Stable mild cognitive impairment. All measurements are calculated at the 85% sensitivity cutoff value for AD dementia.

Los biomarcadores del LCR combinados, por ejemplo, una concentración baja del péptido de  $A\beta_{12}$  del LCR con tau total y tau fosforilada altas, son biomarcadores sensibles y específicos con un alto valor pronóstico de la evolución a la demencia por EA en pacientes con deterioro cognitivo leve y de la presencia de la etiología de EA incluso en poblaciones de mayor edad.

## Marcadores del LCR para la estratificación del riesgo de EA y valor pronóstico

**Modelo 1:** riesgo de EA adaptado de Hansson O, *et al*, Lancet Neurol 2006



Estudio longitudinal monocéntrico de la asociación entre los biomarcadores del LCR y la EA incipiente (Hansson O, *et al*, 2006). El periodo de seguimiento se amplió durante 5-10 años, publicado por Buchhave P, *et al.* (2012).

El 95.5 % de los pacientes con deterioro cognitivo leve y LCR anómalo derivaron en EA.

**Modelo 2:** riesgo de EA adaptado de Lewczuk P, *et al.* J Neural Transm. 2009; J Alzheimers Dis. 2015 ; Somers C, *et al.*, J Alzheimer Dis. 2019

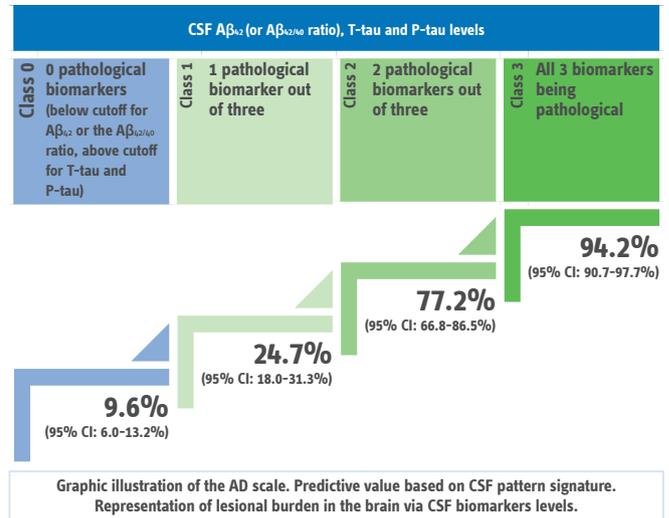
Erlangen Score			
	A $\beta_{1-42}$ normal (+0)	A $\beta_{1-42}$ in border zone (+1)	A $\beta_{1-42}$ pathologic (+2)
T-tau/P-tau <sub>181</sub> normal (+0)	0	1	2
T-tau/P-tau <sub>181</sub> in border zone (+1)	1	2	3
T-tau/P-tau <sub>181</sub> pathologic (+2)	2	3	4

**Comprehensive interpretation and semi-quantitative presentation of all possible patterns of CSF AD biomarkers**

La puntuación de Erlangen se validó utilizando dos cohortes de sujetos predemencia: German Dementia Competence Network (DCN, n = 190 sujetos con DCL) y US ADNI 1 (ADNI, n = 292 sujetos con DCL) o sujetos cognitivamente normales (CN). La puntuación de Erlangen utiliza un enfoque de gráfico de riesgo.

Los resultados del LCR de un paciente determinado se puntúan entre 0 y 4 puntos. Un resultado del LCR con todos los biomarcadores totalmente normales se puntúa con 0 puntos; un patrón con solo alteraciones marginales en un grupo de biomarcadores (ya sea A $\beta$  o tau, pero no ambos) da lugar a una puntuación de 1; un resultado del LCR con alteraciones en el metabolismo de A $\beta$  (disminución de la relación de A $\beta_{42}$  y/o disminución de la relación de A $\beta_{42/40}$ ) o del metabolismo de tau (aumento de las concentraciones de T-tau y/o P-tau), pero no de ambos, se puntúa con 2 puntos; un resultado con alteraciones claras en un grupo de biomarcadores (ya sea A $\beta$  o tau) acompañadas de alteraciones marginales en el otro grupo se puntúa con 3 puntos; las alteraciones claras tanto en A $\beta$  como en T-tau/P-tau implican 4 puntos.

**Modelo 3:** riesgo de EA adaptado de Lehmann S, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2014; Front Aging Neurosci. 2018



El valor pronóstico global de la escala para la EA para las distintas categorías (N = 1,273 pacientes incluyó 646 con EA y 627 sin EA) de seis cohortes independientes de clínicas de memoria.

La evaluación del riesgo de EA puede integrar la relación A $\beta_{42/40}$  (en lugar de A $\beta_{42}$ ) que tiene en cuenta la diferencia interindividual en el procesamiento de la APP amiloidogénica.

Estas sencillas escalas que utilizan la presencia de dos o tres biomarcadores patológicos como criterio de la EA se pueden utilizar para facilitar la interpretación del patrón del LCR en la rutina.

*Nota: Las dos últimas ilustraciones de la puntuación de riesgo son independientes de los valores de corte, lo que significa que cada laboratorio puede complementarla fácilmente con los valores de corte y los rangos normales/anómalos según el método analítico utilizado para la medición de biomarcadores.*

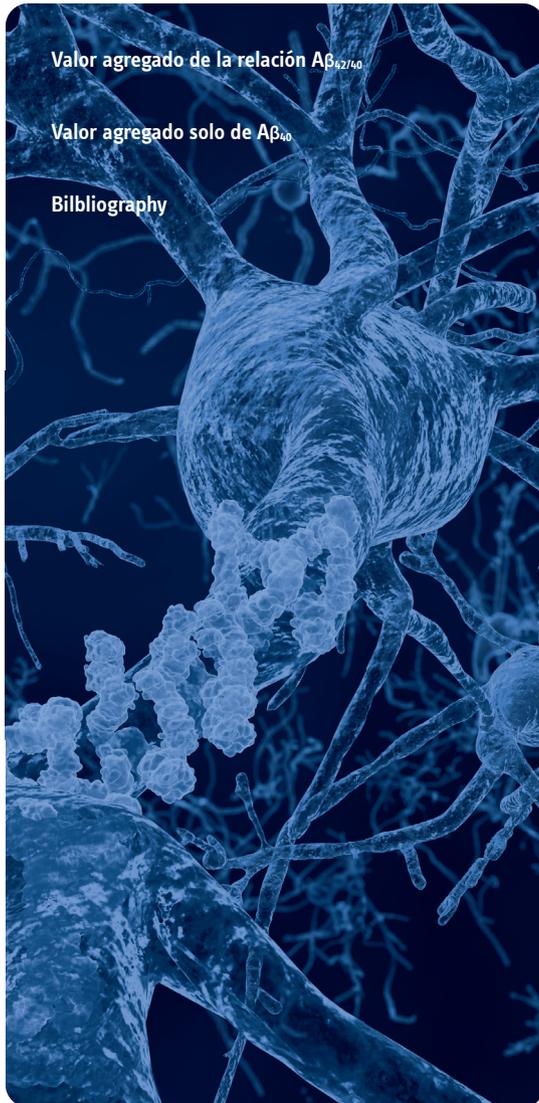
## Interpretación del patrón bioquímico del LCR

La combinación de biomarcadores del LCR permite diagnosticar la EA en fases tempranas de la enfermedad. No obstante, la identificación clínica del deterioro cognitivo y el uso de imágenes cerebrales tanto estructurales (TAC/RM) como funcionales (SPECT/PET) son necesarios para un diagnóstico diferencial preciso con otras enfermedades neurodegenerativas. La patología mixta, especialmente en sujetos ancianos, es frecuente.

### BIBLIOGRAFÍA

- Amyloid- $\beta$  PET—Correlation with cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of Alzheimer’s disease diagnosis in a memory clinic. Müller EG, *et al.* PLoS One. 2019; 14(8): e0221365. Observational Study.
- Preclinical Alzheimer’s disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Dubois B, *et al.* Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer’s Association on “The Preclinical State of AD”; July 23, 2015; Washington DC, USA. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(3): 292-323. Review.
- Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer’s disease. Blennow K, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2015; 11(1): 58-69. Review.
- Rethinking on the concept of biomarkers in preclinical Alzheimer’s disease. Berti V, *et al.* *Neurol Sci.* 2016; 37(5): 663-672. Review.
- Interpreting Biomarker Results in Individual Patients with Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer’s Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) Project. van Maurik IS, *et al.* *Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. JAMA Neurol.* 2017; 74(12): 1481-1491.
- The effects of normal aging and *ApoE* genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer’s disease. Glodzik-Sobanska L, *et al.* *Neurobiol Aging.* 2009; 30(5): 672-681.
- Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer’s disease in cognitively healthy elderly. Randall C, *et al.* *Front Biosci (Landmark Ed).* 2013; 18: 1150-1173. Review.
- Increased cerebrospinal fluid F2-isoprostanes are associated with aging and latent Alzheimer’s disease as identified by biomarkers. Montine TJ, *et al.* *Neuromolecular Med.* 2011; 13(1): 37-43.
- Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer’s disease in a cognitively healthy cohort of young and old adults. Paternicò D, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2012; 8(6): 520-527. Comparative Study.
- Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. Mattsson N, *et al.* *Neurology.* 2012; 78(7): 468-476.
- Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. Jansen WJ, *et al.* *JAMA.* 2015; 313(19): 1924-1938. Meta-Analysis.
- Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-year follow-up in a routine clinical setting. Lanari A, *et al.* *Scientific World Journal.* 2009; 9: 961-966.
- Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Hansson O, *et al.* *Lancet Neurol.* 2006; 5(3): 228-234. Comparative Study.
- Cerebrospinal fluid levels of  $\beta$ -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. Buchhave P, *et al.* *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(1): 98-106. Comparative Study.
- A diagnostic scale for Alzheimer’s disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. Lehmann S, *et al.* *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6(3): 38.
- Relevance of  $A\beta_{42/40}$  Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. Lehmann S, *et al.* *Front Aging Neurosci.* 2018; 28(10):138
- Neurochemical dementia diagnostics: a simple algorithm for interpretation of the CSF biomarkers. Lewczuk P, *et al.* *J Neural Transm (Vienna).* 2009; 116(9): 1163-1167.
- Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer’s Disease in Pre-Dementia Subjects. Lewczuk P, *et al.* *J Alzheimers Dis.* 2015; 48(2): 433-441.
- Validation of the Erlangen Score Algorithm for Differential Dementia Diagnosis in Autopsy-Confirmed Subjects. Somers C, *et al.* *J Alzheimers Dis.* 2019; 68(3): 1151-1159.





Valor agregado de la relación  $A\beta_{42/40}$

Valor agregado solo de  $A\beta_{40}$

Bibliography

# Sección cinco

## Depósitos y aclaramiento de $A\beta$ : una característica fundamental del envejecimiento del cerebro

$A\beta_{40}$  es más abundante y menos neurotóxico que  $A\beta_{42}$ , que es menos abundante, altamente insoluble, extremadamente neurotóxica y más propensa a la agregación.

Las metaloproteinasas, los astrocitos o los macrófagos pueden degradar los péptidos amiloides, o se transportan a través de la barrera hematoencefálica por medio de la proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y drenada por el sistema linfático.

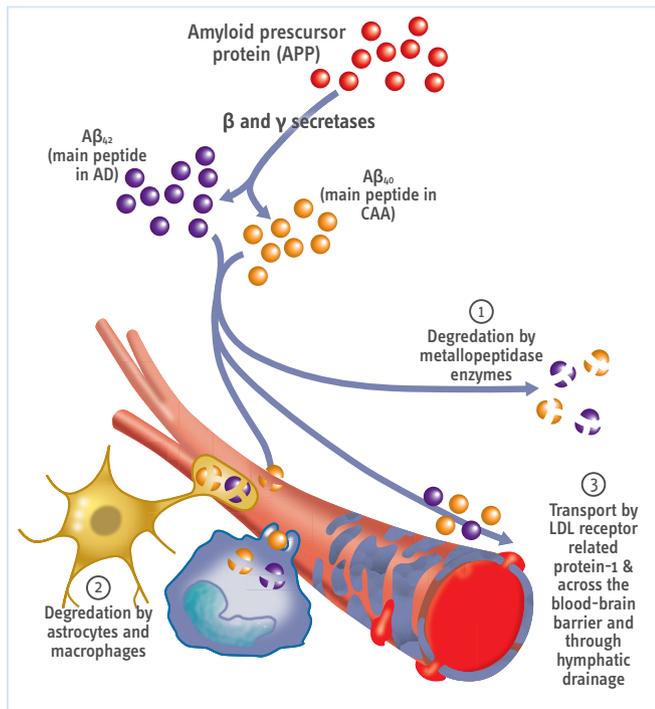
Las vías patogénicas de la angiopatía amiloidea cerebral (AAC) y la EA se entrecruzan en los niveles de generación de  $A\beta$ , su circulación dentro del líquido intersticial y las vías de drenaje perivasculares y su aclaramiento del cerebro.

- $A\beta_{40}$ : asociada principalmente con los depósitos de  $A\beta$  vasculares
- $A\beta_{42}$ : asociada principalmente con depósitos de  $A\beta$  en placas

Los depósitos vasculares también contienen  $A\beta_{42}$ , pero la relación  $A\beta_{42/40}$  es mayor que la de las placas.

El deterioro del drenaje perivascular induce un ciclo de autorrefuerzo de los depósitos de  $A\beta$ , la pérdida de las células musculares lisas y la vasoactividad, y una mayor reducción del aclaramiento, todo lo cual provoca ACC.

Las vías de la EA y de la AAC parecen divergir con respecto a la forma en que causan lesiones en los tejidos: la patología de EA favorece la pérdida neuronal y sináptica, mientras que la AAC genera lesiones tisulares focales a través de la lesión cerebral vascular hemorrágica e isquémica.



Source: DeSimone CV, et al., J Am Coll Cardiol. 2017; 70(9): 1173-1182. © 2017 by the American College of Cardiology Foundation. Cerebral Amyloid Angiopathy - Mechanism of Production, Degradation, and Deposition of Aβ in Cortical Arteries.

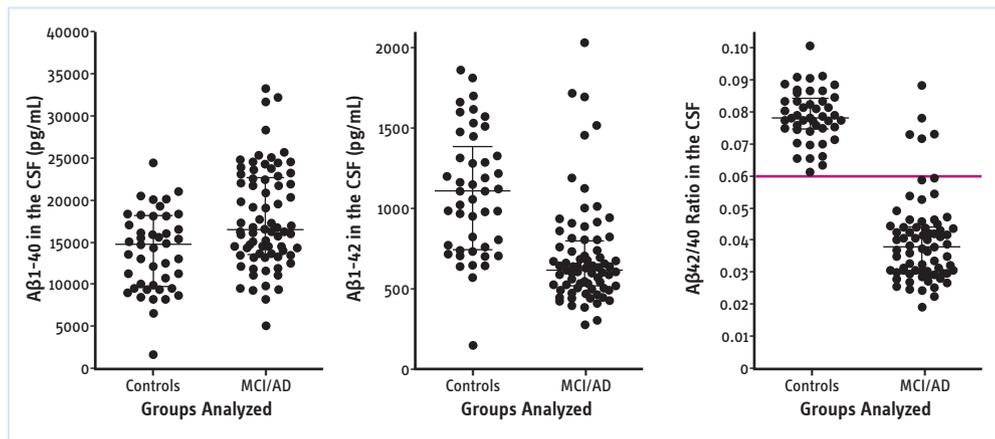
La AAC se produce entre el 85 % al 95 % de los pacientes con EA, tiene un impacto significativo en la salud de los vasos y es contribuye en gran medida a la patología cerebrovascular en la EA.

## Valor agregado de la relación $A\beta_{42/40}$

El péptido de  $A\beta$  se produce a partir de una proteína precursora de  $A\beta$  (APP) transmembrana, escindida secuencialmente por la  $\beta$ - y la  $\gamma$ -secretasa. La escisión de la APP por la  $\gamma$ -secretasa genera una serie de isoformas de  $A\beta$ .  $A\beta_{42}$ , un péptido de 42 aminoácidos de longitud, tiene la mayor propensión a la agregación y parece ser la especie predominante en las placas neuríticas. Aunque se ha demostrado que la concentración de  $A\beta_{40}$ , permanece inalterada en la EA, se ha observado que la relación  $A\beta_{42/40}$  es superior en especificidad en comparación a la concentración de  $A\beta_{42}$  sola para distinguir a los pacientes con EA.

En una población de sujetos normales y pacientes con EA, la distribución de  $A\beta$  total (40 y 42) sigue una distribución gaussiana tanto para los sujetos normales como para los pacientes con EA, y  $A\beta_{40}$  constituye aproximadamente el 70 % de  $A\beta$  total. Además, aunque muchos casos se sitúan en el centro de la distribución, normalmente con la mayoría de  $A\beta$  total, los valores atípicos siguen estando presentes. Algunos pacientes con EA tendrán un alto nivel de  $A\beta$  total (mayor procesamiento amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide [APP]), también llamados “productores altos” y algunos sujetos cognitivamente normales tendrán un bajo nivel de  $A\beta$  total (menor procesamiento amiloidogénico de la APP), también llamados “productores bajos”.

Esto significa que los pacientes con EA con un nivel alto de  $A\beta$  total mostrarán un patrón de LCR incompleto y, viceversa, los sujetos normales con un nivel bajo de  $A\beta$  total serán clasificados como personas con signos de amiloidosis cerebral. En los tres casos ( $A\beta$  total normal, baja y alta) la relación puede clasificar correctamente patrones de LCR dudosos. La relación permitió reducir a la mitad el número de perfiles indeterminados sin cambiar la conclusión cuando los biomarcadores habituales ( $A\beta_{42}$  y P-tau) eran concordantes.



**Hay consenso en reconocer que la relación  $A\beta_{42/40}$  es útil para:**

- reflejar la diferencia interindividual en el procesamiento de la APP amiloidogénica;
- resolver los perfiles de biomarcadores centrales sin determinar de la EA, y
- disminuir el impacto de las fuentes preanalíticas y analíticas de variabilidad dentro de un mismo centro y entre centros.

◀ Lewczuk et al., J Alzheimers Dis, 2015

## Valor agregado solo de $A\beta_{40}$

El diagnóstico de AAC basado únicamente en los hallazgos de la RM no está claramente establecido. Las imágenes de ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET) que se unen al amiloide pueden detectar AAC, aunque no pueden distinguir los depósitos de amiloide vasculares de los parenquimatosos. Además, los marcadores del LCR pueden ser útiles, incluidos los niveles de  $A\beta_{40}$  para la AAC y el anticuerpo anti- $A\beta$  para la inflamación relacionada con la AAC (AAC-ri).

Los hallazgos recientes indican que la presencia de uno o más biomarcadores junto con uno o más factores de riesgo puede sugerir la presencia de AAC:

- Imágenes de amiloide con mayor captación occipital
- Una disminución en los niveles de  $A\beta_{40}$  de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Factores de riesgo:

- Factores generales:
  - » Edad avanzada
  - » Enfermedad de Alzheimer
- Factores genéticos:
  - » Mutaciones genéticas relacionadas con AAC en casos familiares
  - » Gen de apolipoproteína E en casos esporádicos:  $\epsilon 4$  como factor de riesgo para la AAC

## Cómo afecta el estado de portador del alelo $\epsilon 4$ de APOE

La patología cerebral  $A\beta$  está indiscutiblemente asociada al estado de APOE  $\epsilon 4$ . El estado de portador del alelo  $\epsilon 4$  del gen APOE que codifica la apolipoproteína E (APOE  $\epsilon 4$ ) aumenta notablemente el riesgo de padecer EA y AAC. La patología  $\beta$ -amiloide mediada por APOE  $\epsilon 4$  depende de su proteína 1 relacionada con el receptor LDL (LRP1) neuronal.

La APOE  $\epsilon 4$  disminuye el aclaramiento de  $A\beta$  sin que afecte a la producción de  $A\beta$ . Según el concepto actual, es probable que el  $A\beta$  que se acumula en el cerebro en la EA se deba a su aclaramiento deficiente del cerebro. La LRP1 es un importante transportador de eflujo para  $A\beta$  en la barrera hematoencefálica (BHE). La unión de  $A\beta$  a LRP1 en el lado abluminal de la BHE inicia un aclaramiento rápido de  $A\beta$  del cerebro a la sangre mediante la transcitosis a través de la BHE.

En resumen, El deterioro cognitivo en el cerebro anciano suele deberse a

la superposición de patologías neurodegenerativas y cerebrovasculares. El deterioro del aclaramiento perivascular de  $A\beta$  y la LRP1 neuronal deficiente agrava la acumulación en el cerebro de péptidos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ) y su posterior depósito, la causa más probable de la AAC y la EA.

## BIBLIOGRAFÍA

- **APOE4-mediated amyloid-beta pathology depends on its neuronal receptor LRP1.**  
Tachibana M, *et al.* J Clin Invest. 2019; 129(3): 1272-1277.
- **Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis.**  
Charidimou A, *et al.* Neurology. 2018; 90(9): e754-e762. Review.
- **Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways.**  
Greenberg SM, *et al.* Nat Rev Neurol. 2020; 16(1): 30-42. Review.
- **Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts.**  
Yamada M. J Stroke. 2015; 17(1): 17-30. Review.
- **Cerebrospinal Fluid  $A\beta_{42/40}$  Corresponds Better than  $A\beta_{42}$  to Amyloid PET in Alzheimer's Disease.**  
Lewczuk P, *et al.* J Alzheimers Dis. 2017; 55(2): 813-822.
- **Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta_{42/40}$  ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study.**  
Dumurgier J, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2015; 7(1): 30.
- **Additional use of  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio with cerebrospinal fluid biomarkers P-tau and  $A\beta_{42}$  increases the level of evidence of Alzheimer's disease pathophysiological process in routine practice.**  
Sauvée M, *et al.* J Alzheimers Dis. 2014; 41(2): 377-386. Comparative Study.
- **Amyloid beta peptide ratio  $_{42/40}$  but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load.**  
Wiltfang J, *et al.* J Neurochem. 2007; 101(4): 1053-1059. Comparative Study.



### AT(N)(C) system in Alzheimer's disease

- › Agrupación de biomarcadores AT(N)
- › Biomarcadores de LCR (líquido cefalorraquídeo) y de imagen
- › Definición del continuo del Alzheimer
- › Estadificación de la gravedad
- › Flexibilidad del sistema AT(N)

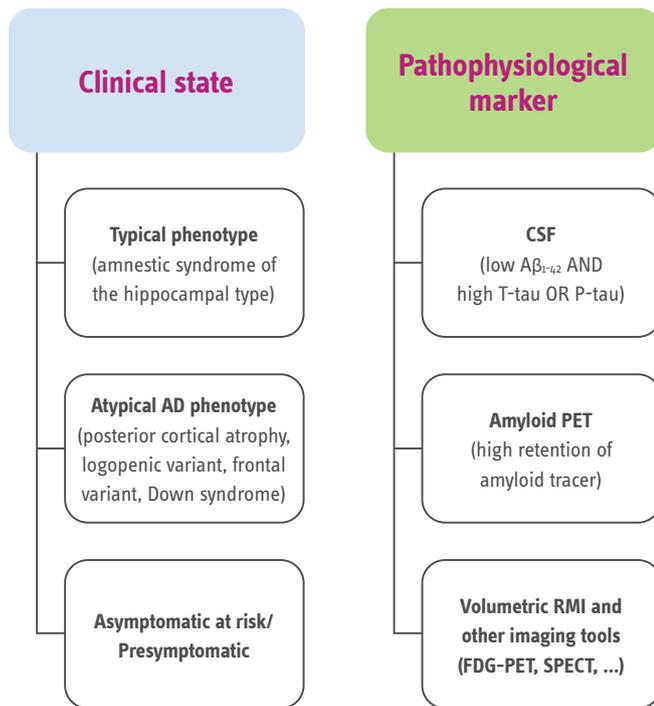
### Bibliografía

# Sección seis

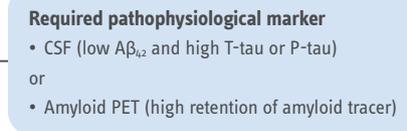
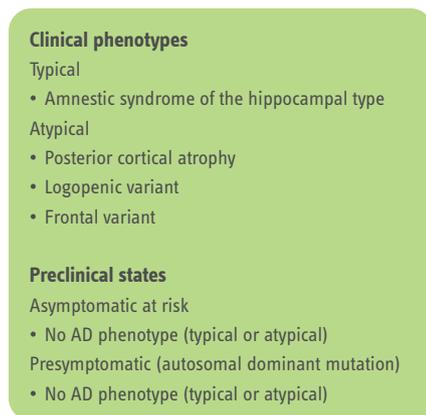
## Nuevos criterios para la EA

El grupo de trabajo internacional (IWG) y el Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) han sugerido nuevos criterios para las diferentes etapas de la EA (Dubois B, *et al.* 2007; Albert MS, *et al.* 2011; McKhann GM, *et al.* 2011; Sperling M, *et al.* 2011; Dubois B, *et al.* 2014; Dubois B, *et al.* 2021).

Estos criterios se han definido para permitir el diagnóstico de la EA en etapas tempranas de la enfermedad y se centran en la identificación clínica de subtipos de deterioro cognitivo junto con uno o más biomarcadores anómalos, incluidos la RM, la PET y los marcadores del LCR.



Estos criterios amplían el espectro de la enfermedad para incluir sus estados preclínicos, en los que la patología del Alzheimer existe sin síntomas clínicos.



**Figure: AD is defined as a clinicobiological entity**  
A simplified algorithm is proposed: in any condition and at any stage of the disease, the diagnosis of AD relies on the presence of a pathophysiological marker. AD=Alzheimer's disease.

Para aumentar la certeza diagnóstica, los criterios de la enfermedad de Alzheimer incorporan pruebas de biomarcadores para la patología, que pueden obtenerse mediante técnicas de neuroimagen (medidas de atrofia por RM, medidas de hipometabolismo cerebral por PET con  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglucosa y medidas de depósitos de  $\beta$ -amiloide por PET) y pruebas de LCR (disminución de las concentraciones de  $\beta$ -amiloide y aumento de las concentraciones de tau total o tau hiperfosforilada).

	Abnormality	Pathology
<b>MRI</b>		
Regional anatomy	Decreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Tissue loss and neurodegeneration
<b>PET</b>		
$^{18}\text{F}$ -FDG PET	Decreased uptake in posterior cingulate-precuneus and temporoparietal cortex	Glucose hypometabolism and neurodegeneration
$^{11}\text{C}$ -PiB and fluorinated tracers for amyloid PET*	Increased cortical retention	Deposition of $\beta$ -amyloid in the cortex
<b>CSF measures</b>		
$A\beta_{1-42}$ or $A\beta_{1-2/1-40}$	Decreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Abnormal metabolism of $\beta$ -amyloid
T-tau and P-tau	Increased concentration	Neuronal damage and accumulation of tau pathology; hyperphosphorylated tau is more specific for Alzheimer's disease neurodegeneration

Tau-PET is still under development and, therefore, is not included.  
PiB=Pittsburgh compound.  $A\beta$ =fibrillar  $\beta$ -amyloid. FDG=fluorodeoxyglucose  
\*Using tracers such as florbetapir, flutemetamol, and florbetaben.

## Sistema AT(N)(C) en la enfermedad de Alzheimer

Más recientemente, el Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) (Jack CR *et al.* 2018) han propuesto definir exclusivamente la enfermedad de Alzheimer (EA) por sus cambios neuropatológicos subyacentes que se pueden documentar mediante los biomarcadores en personas vivas. **El perfil de biomarcadores (proceso patológico) y la estadificación cognitiva representan fuentes de información independientes.** La definición y la clasificación de la gravedad de la enfermedad se evalúan mediante la estructura biológica de la EA en todo su espectro como un continuo.

### AGRUPACIÓN DE BIOMARCADORES AT(N)

- A: péptidos amiloides A $\beta$  agregados o estado patológico asociado (LCR A $\beta_{42}$  o relación A $\beta_{42/40}$ ; PET amiloide)  
T: tau agregada (ovillos neurofibrilares) o estado patológico asociado (tau fosforilada en LCR; tau en PET)  
(N): Neurodegeneración o lesión neuronal (RM anatómica; FDG-PET; tau total en LCR)

### BIOMARCADORES DE LCR (LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO) Y DE IMAGEN

- El estado patológico activo en curso se indica mediante LCR.
- La acumulación de carga neuropatológica y la localización en el cerebro se indica mediante imágenes.

### DEFINICIÓN DEL CONTINUO DEL ALZHEIMER

- A: Los biomarcadores amiloides (A $\beta_{42}$  o relación A $\beta_{42/40}$  para LCR) determinan si un individuo está o no potencialmente en el continuo del Alzheimer.  
T: los biomarcadores patológicos de tau (P-tau para LCR) determinan si alguien que está en el continuo del Alzheimer tiene enfermedad de Alzheimer.

### ESTADIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD

- (N): los biomarcadores de lesiones neurodegenerativas/neuronales (tau total para LCR) proporcionan una potente predicción del futuro deterioro cognitivo.  
(C): los síntomas cognitivos determinan la estadificación cognitiva categórica sindrómica independientemente de la etiología.

*Nota: A y T son cambios neuropatológicos específicos de la EA, mientras que (N) y (C) no son específicos de la EA y, por lo tanto, se colocan entre paréntesis.*

### FLEXIBILIDAD DEL SISTEMA AT(N)

- Cada grupo de biomarcadores está etiquetado como (-) normal, (+) anómalo o (\*) no determinado

P. ej., **A+T+(N)+** para clasificar los cambios patológicos de la EA

- Como alternativa al enfoque binario, cada grupo de biomarcadores podría etiquetarse también de forma semicuantitativa: (0) claramente normal, (1) intermedio/marginalmente alterado o (2) claramente anómalo.

P. ej., **A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>(N)<sup>-</sup>** clasifica el perfil de EA o **A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>(N)<sup>0</sup>** si solo el biomarcador amiloide es claramente anómalo.

- Se pueden añadir nuevos grupos de biomarcadores más allá de AT(N) cuando estén disponibles.

Estas directrices permitirían dar un paso importante hacia la armonización de la interpretación de los biomarcadores en una medicina personalizada.

- La combinación de un biomarcador A $\beta$  anómalo y tau patológico constituye EA independientemente de los síntomas cognitivos, por lo que la EA es una entidad definida biológicamente.
- La estadificación de la gravedad de los síntomas cognitivos es independiente de la patología subrayada. El esquema categórico sindrómico conserva las tres categorías clínicas: sin deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve y demencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.**  
Dubois B, *et al.* *Lancet Neurol.* 2021; 20(6): 484-496. Review.
- **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.**  
Jack CR Jr, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2018; 14(4): 535-562. Review.
- **Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers.**  
Frisoni GB, *et al.* *Lancet Neurol.* 2017; 16(8): 661-676. Review.
- **Are CSF Biomarkers Useful as Prognostic Indicators in Diagnostically Unresolved Cognitively Impaired Patients in a Normal Clinical Setting.**  
Schjønning Nielsen M, *et al.* *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2016; 6(3): 465-476.
- **Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment.**  
Herukka SK, *et al.* *Alzheimers Dement.* 2017; 13(3): 285-295. Review.



# Sección siete

## Visión de futuro sobre los marcadores sanguíneos

Mientras que el **líquido cefalorraquídeo (LCR)** se intercambia continuamente con el líquido extracelular del cerebro, solo una parte entra en el **torrente sanguíneo**. La barrera hematoencefálica (BBB), el espacio perivascular y el sistema glinfático son responsables del drenaje de solutos a la sangre y del mantenimiento de la homeostasis cerebral a lo largo de la vida.

Los analitos cerebrales liberados en la sangre se pueden degradar mediante proteasas, metabolizarse en el hígado y aclararse en los riñones.

En consecuencia, se suele observar lo siguiente:

- **Falta de correlación entre las concentraciones en LCR y en plasma,**
- **Una gran superposición entre los pacientes y los controles,**
- **Una variabilidad individual potenciada por los trastornos acumulados relacionados con la edad (comorbilidades) que introducen una mayor varianza en la sangre que en el LCR.**

No obstante, combinados con los factores de riesgo relacionados con el paciente (p. ej., cardiovasculares o metabólicos), los marcadores sanguíneos pueden resultar útiles como herramienta de cribado para los pacientes con riesgo de desarrollar demencia, sobre todo una vez que se disponga de fármacos para modificar la enfermedad.

- Se encontró una relación  $A\beta_{42/40}$  en plasma significativamente menor en los casos de DCL y EA en comparación con los controles.
- A diferencia de la proteína tau, la NFL (cadena ligera de neurofilamentos) plasmática podría servir para descartar la neurodegeneración en el futuro.
- El análisis longitudinal de la P-tau plasmática como biomarcador no invasivo podría ayudar a seguir la progresión de la enfermedad en la EA y a controlar los efectos de los tratamientos modificadores de la enfermedad en los ensayos clínicos.

## GLOSARIO

EA	Enfermedad de Alzheimer	FET	Fusionado en la proteína del sarcoma,	DEP	Demencia por enfermedad de Parkinson
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica		Ewing proteína del sarcoma y unión	PET	Tomografía por emisión de positrones
APOE	Apolipoproteína E		a TATA factor 15 asociado a proteínas,	PRNP	Gen de la proteína priónica
PPA	Proteína precursora de amiloide		colectivamente conocidas como proteínas	PrPSc	Proteína priónica patológica
AT(N)+(C)	Estadificación y clasificación NIA-AA	FET	FET	P-tau	Tau fosforilado
	sistema (A = patología amiloide; T = tau	FFI	Insomnio familiar fatal	RBP	Proteína de unión a ARN
	patología; N = neurodegeneración;	DFT	Demencia frontotemporal	RT-QuIC	Conversión inducida por temblores en
	C = cognición	DFTL	Degeneración lobular frontotemporal		tiempo real
A $\beta$	Amiloide-beta, $\beta$ -amiloide	FUS	Fusionado en la proteína del sarcoma	sCJD	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
A $\beta_{40}$	Amiloide-beta 40, $\beta$ -amiloide 40	gCJD	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética		esporádica
A $\beta_{42}$	Beta amiloide 42, $\beta$ -amiloide 42	LDL	Lipoproteína de baja densidad	SD	Desviación estándar
$\alpha$ -syn	$\alpha$ -sinucleína	LRP1	Relacionado con el receptor de	SPECT	Emisión de fotón único calculada
BH	Barrera hematoencefálica		lipoproteínas de baja densidad Proteína 1		tomografía
CAA	Angiopatía amiloide cerebral	MCI	Deterioro cognitivo leve	sTREM2	Receptor desencadenante soluble
CAA-ri	CAA inflamación relacionada con	IRM	Imágenes por resonancia magnética de		expresado en células mieloides 2
ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob		resonancia magnética	TAF15	Factor 15 asociado a la proteína de unión
LCR	Líquido cefalorraquídeo	MSA	Atrofia multisistémica		a TATA
TC	Tomografía computarizada	NDD	Enfermedades neurodegenerativas	TDP-43	TAR proteína de unión a ADN de 43 kDa
DCL	Demencia con cuerpos de Lewy	NfL	Luz de neurofilamento	TREM2	Receptor activador expresado en células
FDG-PET	PET con fluorodesoxiglucosa	NIA-AA	Instituto Nacional sobre el Envejecimiento:		mieloides 2
			Alzheimer de NIA-AA Asociación	T-tau	Tau total
		EEN	Enolasa específica de la neurona	OMS	Organización Mundial de la Salud,
		EP	Enfermedad de Parkinson		World Health Organisation

## BIBLIOGRAFÍA

- **Biomarkers for neurodegenerative diseases.**  
Hansson O. *Nat Med.* 2021; 27(6): 954-963. Review.
- **Longitudinal plasma phosphorylated tau 181 tracks disease progression in Alzheimer's disease.**  
Chen SD, *et al.* *Transl Psychiatry.* 2021; 11(1): 356.
- **Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations.**  
Cullen NC, *et al.* *Nat Commun.* 2021; 12(1): 3555.
- **Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease-Related  $\beta$ -Amyloid Status.**  
Palmqvist S, *et al.* *JAMA Neurol.* 2019; 76(9): 1060-1069.
- **Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future.**  
Blennow K, *et al.* *J Intern Med.* 2018; 284(6): 643-663. Review.
- **CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.**  
Olsson B, *et al.* *Lancet Neurol.* 2016; 15(7): 673-684. Review.

Trabajamos continuamente en el contenido que encontrará en este folleto y nuestro objetivo es tener en cuenta el estado actual del conocimiento y los últimos avances en el campo de las pruebas de la enfermedad de Alzheimer.

Esta copia se finalizó en septiembre de 2021.

Siempre puede encontrar la última versión del folleto en [www.fujirebio.com/alzheimer](http://www.fujirebio.com/alzheimer) o comunicándose con su representante de Fujirebio.

Presencia global a través de oficinas en Europa, Estados Unidos, Latinoamérica y Asia y red de distribución comercial mundial.

Para obtener más información, visite:

[www.fujirebio.com](http://www.fujirebio.com)

Fujirebio Europe N.V.  
(European Headquarters)  
Technologiepark 6  
9052 Gent, Belgium

Fujirebio Germany GmbH  
Hans-Böckler-Allee 20  
30173 Hannover, Germany

Fujirebio France SARL  
Les Conquérants -  
1 Avenue de l'Atlantique  
91976 ZA Courtaboeuf,  
France

Fujirebio Italia S.r.l.  
Via Pontina km29  
00071 Pomezia - Roma, Italy

Fujirebio Iberia SL  
Citypark Cornellà,  
Ctra. l'Hospitalet 147-149  
Edificio Atenas, PB 3-4  
08940 Cornellà de Llobregat,  
Barcelona, Spain