



**XI Congreso Nacional de Alzheimer CEAFA
XV Congreso Iberoamericano de Alzheimer
Rompiendo fronteras**



Biomarcadores en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer

Dr. Daniel Alcolea
Servicio de Neurología
Hospital de Sant Pau, Barcelona

Cada **3 segundos** se diagnostica a una persona con demencia



1 de cada 8 personas por encima de los 65 años



1 de cada 3 por encima de los 85 años

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente

Un análisis de sangre allana la vía al diagnóstico precoz del alzheimer

MENOS INVASIVO

Predice la cantidad de proteína beta amiloide acumulada en los signos de la enfermedad



la vía

fármaco

que

ralentiza

el

deterioro

del

alzhéimer

NO LOGRA FRENAR LA ENFERMEDAD

Fracasa un fármaco contra el alzheimer en un gran ensayo clínico

alzheimer en un gran ensayo clínico

La Comisión Europea autoriza finalmente el lecanemab, el

pacients tindran un

la possible diana terapèutica que podria ser utilitzada

revisió més precisa de la seva

Descubierta una proteína clave en el alzheimer

LA LUCHA CONTRA LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

• Ya se han comenzado a investigar fármacos para bloquear el compuesto con el objetivo de frenar la progresión de la enfermedad

• Es un importante avance en la comprensión del trastorno al revelar la relación entre la inflamación del sistema nervioso y la sustancia beta-amiloide

ALZHEIMER >

ALZHEIMER >

ALZHEIMER >

ALZHEIMER >

ALZHEIMER >

Descubierta una estrategia que podría prevenir el alzheimer

ENSAYADA EN ANIMALES

Potenciar la respuesta de las células ante el estrés reduce la acumulación de proteína beta-amiloide, característica de la enfermedad

“Quiero que mi cerebro se quede como está el mayor tiempo posible”, dice el fundador de Microsoft, Bill Gates, quien asegura ser optimista en encontrar una cura para la enfermedad

“Quiero que mi cerebro se quede como está el mayor tiempo posible”, dice el fundador de Microsoft, quien asegura ser optimista en encontrar una cura para la enfermedad

Deterioro cognitivo
Demencia
Alzheimer
Demencia con cuerpos de Lewy

Demencia vascular

Pérdida de memoria
Demencia senil

Demencia frontotemporal

ALZHEIMER

es una enfermedad progresiva



Demencia

Pérdida de memoria

Cambios de
comportamiento

Desorientación

Apatía

Problemas de lenguaje
Alucinaciones

Afectación funcional

EVOLUTION OF ALZHEIMER'S DISEASE RESEARCH

El Dr. Kraepelin bautiza la
Enfermedad de Alzheimer



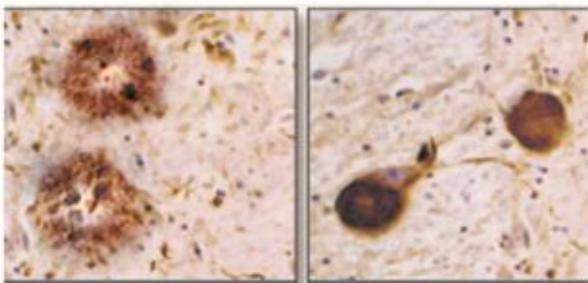
1906

1910

2025



El Dr. Alzheimer describe
una "enfermedad peculiar"



Placas
amiloide

Ovillos neurofibrilares

CATEGORIES

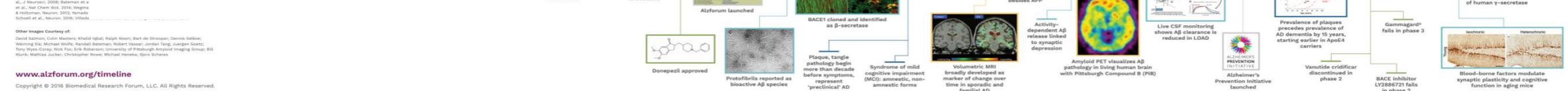
- Biology of Disease
- Biomarkers
- Diagnosis
- Epidemiology / I
- Genetics
- Neuropathology
- Research Models
- Therapeutics
- Community Initiatives
- Hypotheses

Image Credits:
Maurer & Maurer, Alois Alzheimer: 2
1979; Ferrer et al., Neurological Aging: 2002; Hock et al., Nature: 1992; He
Lam et al., J Neuropathol Exp Neurol: 1992;
J. Neurosci: 2000; Barten et al.
et al., Nat Chem Biol: 2014; Wegman
& Hock, J Neuropathol Exp Neurol: 2014;
Schmid et al., Neurology: 2016; Villaseca

Other Images Courtesy of:
David Salmon; Colin Masters; Khalid Jibaril; Ralph Niven; Bart De Strooper; Dennis Selkoe;
Wolfgang Sommer; Michael Heneka; Michael Hock; George Golde;
Tony Wyss-Coray; Nick Eriksson; University of Pittsburgh Amyloid Imaging Group; Bill
Klunk; Mathias Jucker; Christopher Rowe; Michael Heneka; Sjors Scheres

www.alzforum.org/timeline

Copyright © 2016 Biomedical Research Forum, LLC. All Rights Reserved.



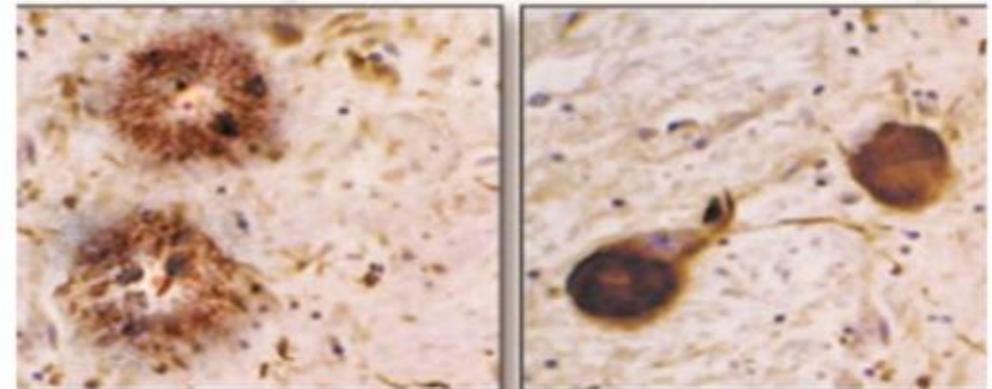
Cognición normal



Deterioro cognitivo leve



Demencia



Placas
de amiloide

β -amiloide

A β 1-42

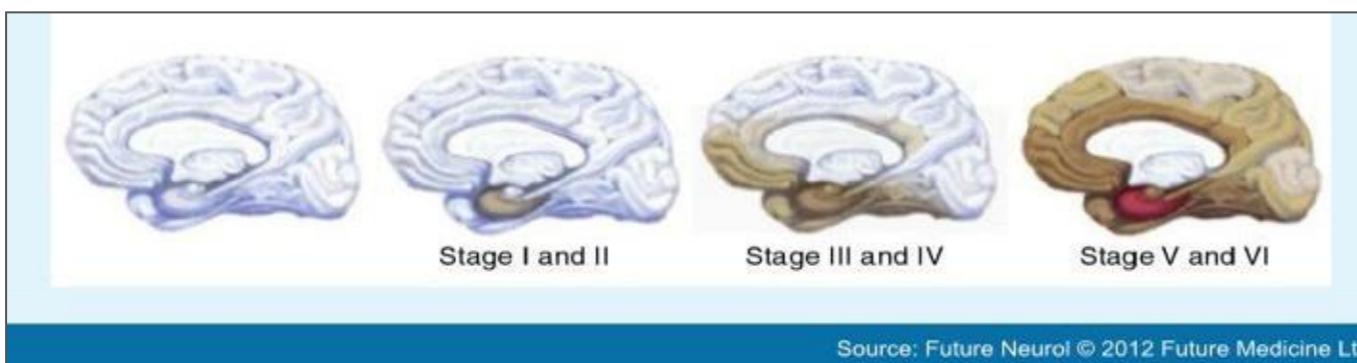
A β 1-42/A β 1-40

Ovillos neurofibrilares

tau

Tau Total

P-Tau

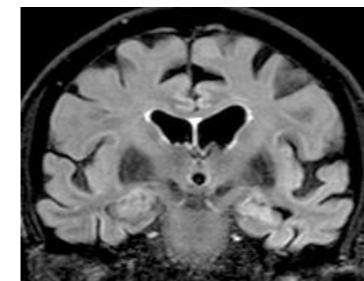


Pacientes con problemas cognitivos

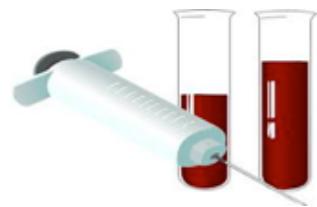
Valoración inicial



Confirmar déficit cognitivo



Descartar causas estructurales o metabólicas

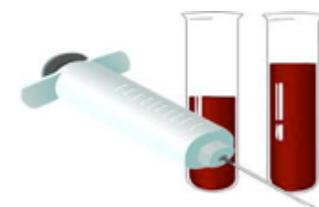
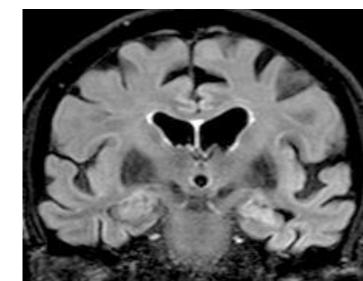


Pacientes con problemas cognitivos

Valoración inicial



Confirmar déficit cognitivo

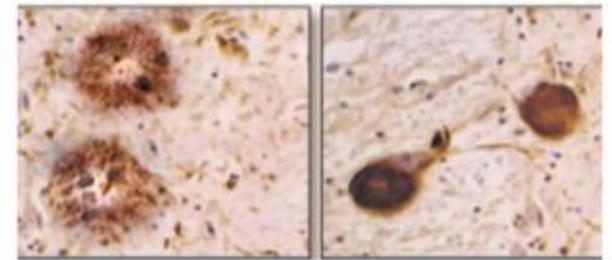
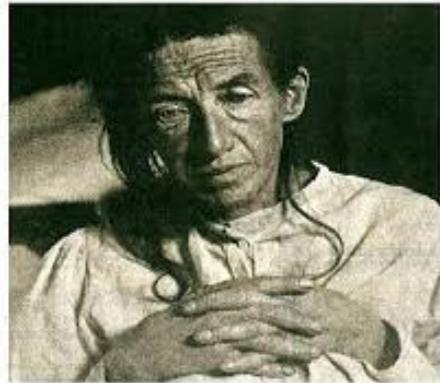


Descartar causas estructurales o metabólicas



Seguimiento para ver la evolución clínica
Si hay progresión, asumimos que es
neurodegenerativo

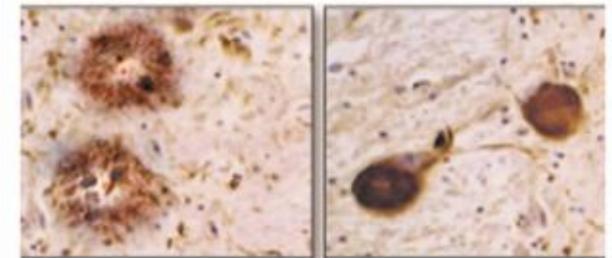
Hace sólo unos años, el diagnóstico de la EA se basaba exclusivamente en los síntomas



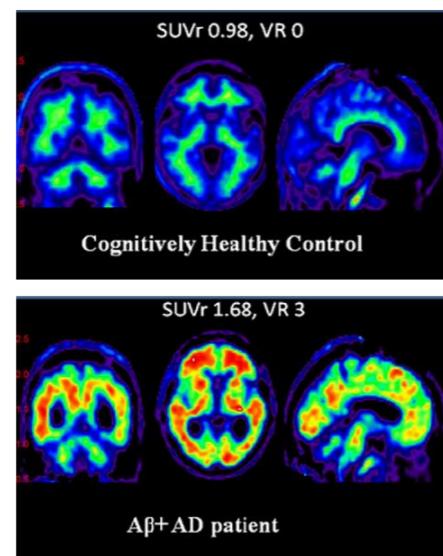
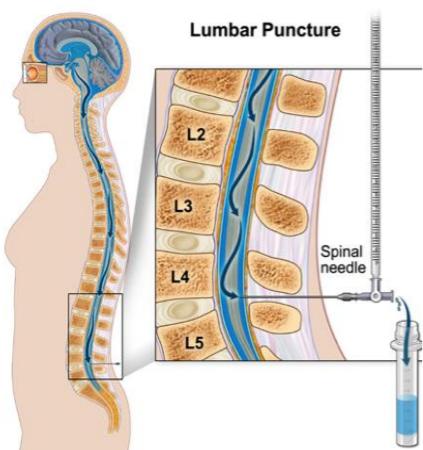
Criterios clínicos
Probable / Posible

Neuropatológico
Definitivo

Hace sólo unos años, el diagnóstico de la EA se basaba exclusivamente en los síntomas



Actualmente, tenemos acceso a los biomarcadores



Diagnóstico clínico – biológico

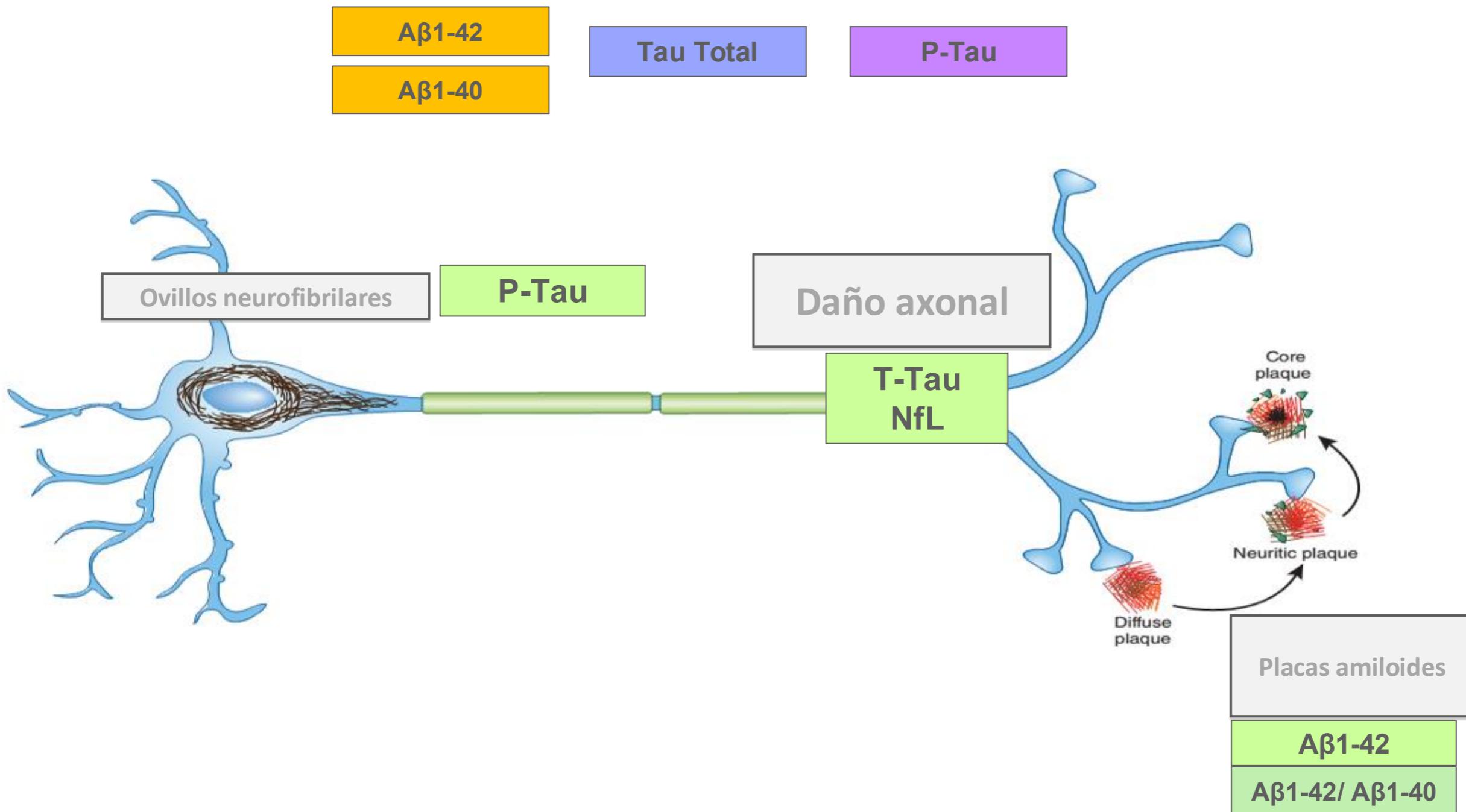
Diagnóstico más temprano y preciso

Biomarcadores son parámetros que
pueden ser medidos *in vivo*
reflejan aspectos específicos de la fisiopatología de la enfermedad



Marcadores bioquímicos:
Sangre / líquido cefalorraquídeo

Marcadores de imagen:
Resonancia magnética cerebral
Técnicas de Medicina Nuclear



Adaptado de Blennow, Zetterberg Nature Medicine, 2015



Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine 1 (2).
DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436., CC BY 3.0, via Wikimedia Commons

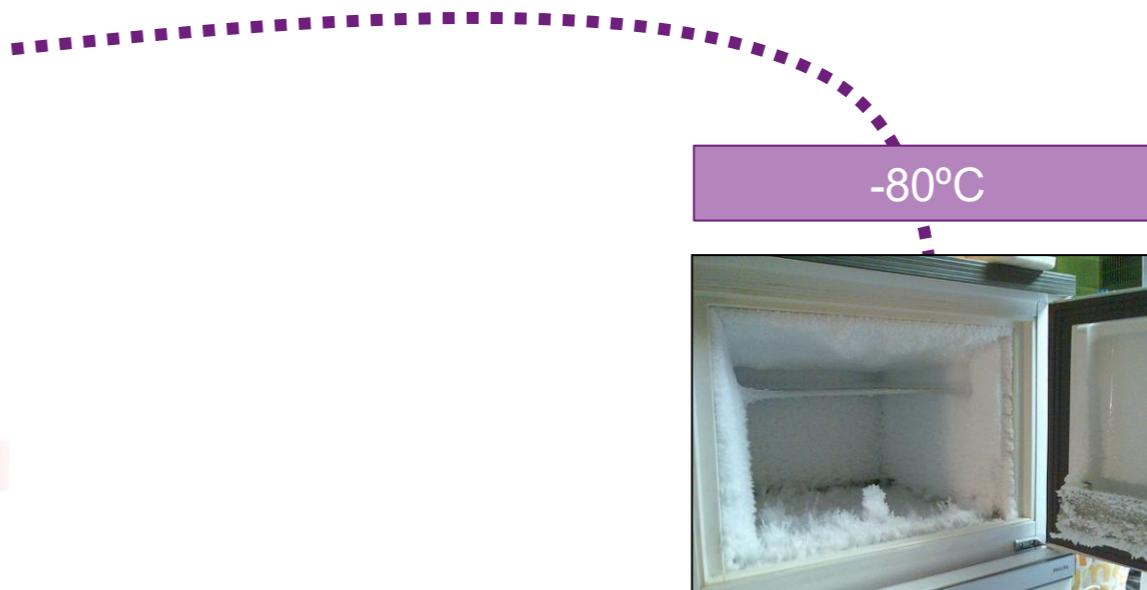
Tubo estándar

Recuento celular, glucosa, proteínas

...

Tubo biomarcadores (1,5-2ml)

 Marcadores de Alzheimer



A β 1-42

A β 1-40

Tau Total

P-Tau

Pueden ser detectados en líquido cefalorraquídeo



Cognición normal

A β 1-42

A β 1-42/A β 1-40

Tau & P-Tau

Concentración en LCR

A β 1-42
A β 1-40

Tau Total

P-Tau

Pueden ser detectados en líquido cefalorraquídeo



Cognición normal

Deterioro cognitivo leve

Demencia

A β 1-42
A β 1-42/A β 1-40

A β 42, A β 42/40, Tau total y P-Tau



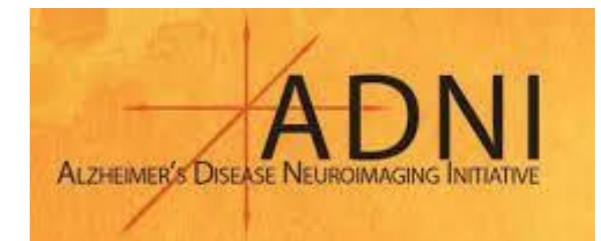
Tau & P-Tau

Concentración en LCR



XI Congreso Nacional de Alzheimer CEAFA
XV Congreso Iberoamericano de Alzheimer

Rompiendo fronteras



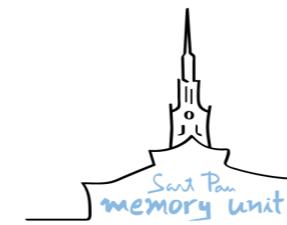
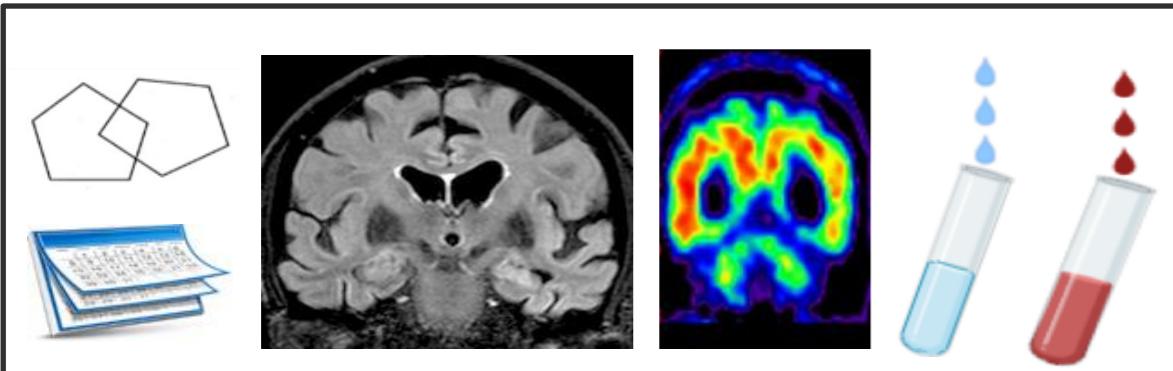
Cohort SPIN
Sant Pau Initiative on Neurodegeneration



VU University
Medical Center
Amsterdam

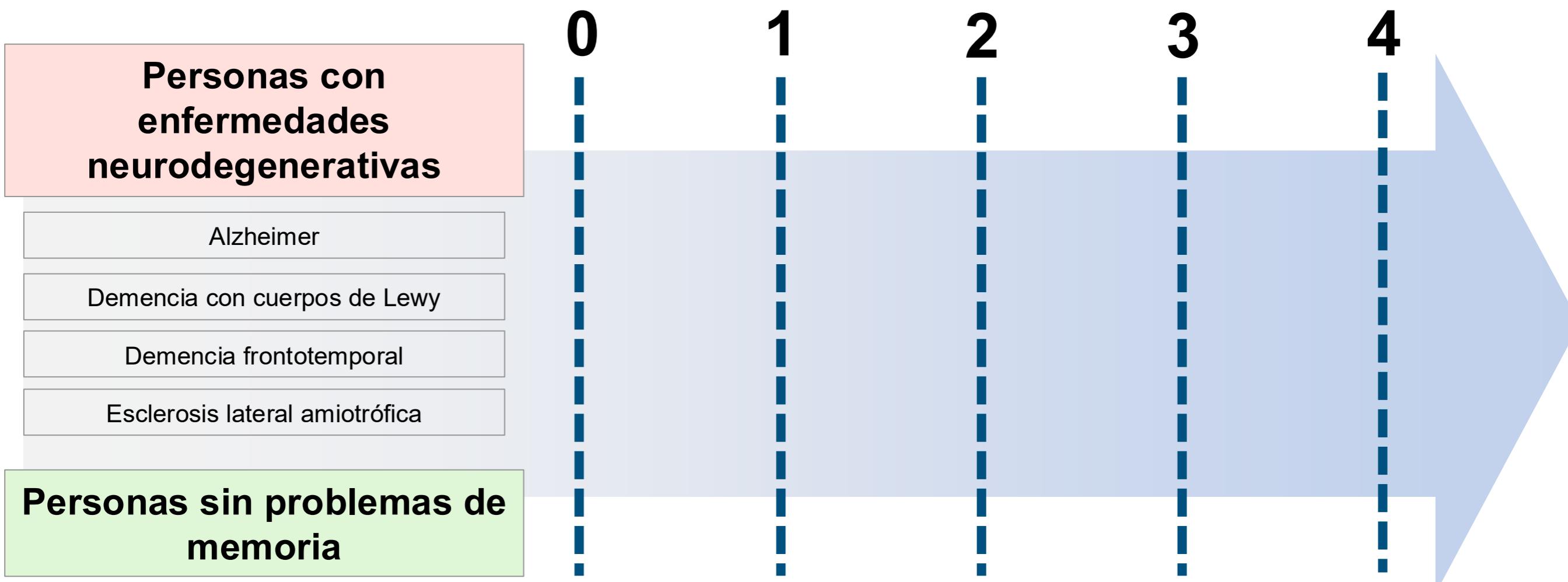


UNIVERSITY OF GOTHENBURG



Cohorte SPIN

Sant Pau Initiative on Neurodegeneration
<https://santpaumemoryunit.com>





CONDICIONES PREVIAS:

- El déficit cognitivo se ha documentado de forma objetiva
- El diagnóstico etiológico es incierto: se considera la posibilidad de EA, después de estudio completo efectuado por un experto en demencias
- Se espera que la certeza diagnóstica y el tratamiento pueden cambiar por el resultado del marcador

INDICACIONES:

- **DCL persistente o progresivo de etiología no aclarada** (diagnóstico de EA prodrómica, especialmente <75a)
- **Curso atípico o presentación mixta (EA posible).**
- **Demencia de inicio temprano (menores de 65 años).**

EA: enfermedad de Alzheimer; DCL: deterioro cognitivo leve

Sociedad Española de Neurología (SEN). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2018



¿CUÁNDO NO ESTÁ INDICADO?

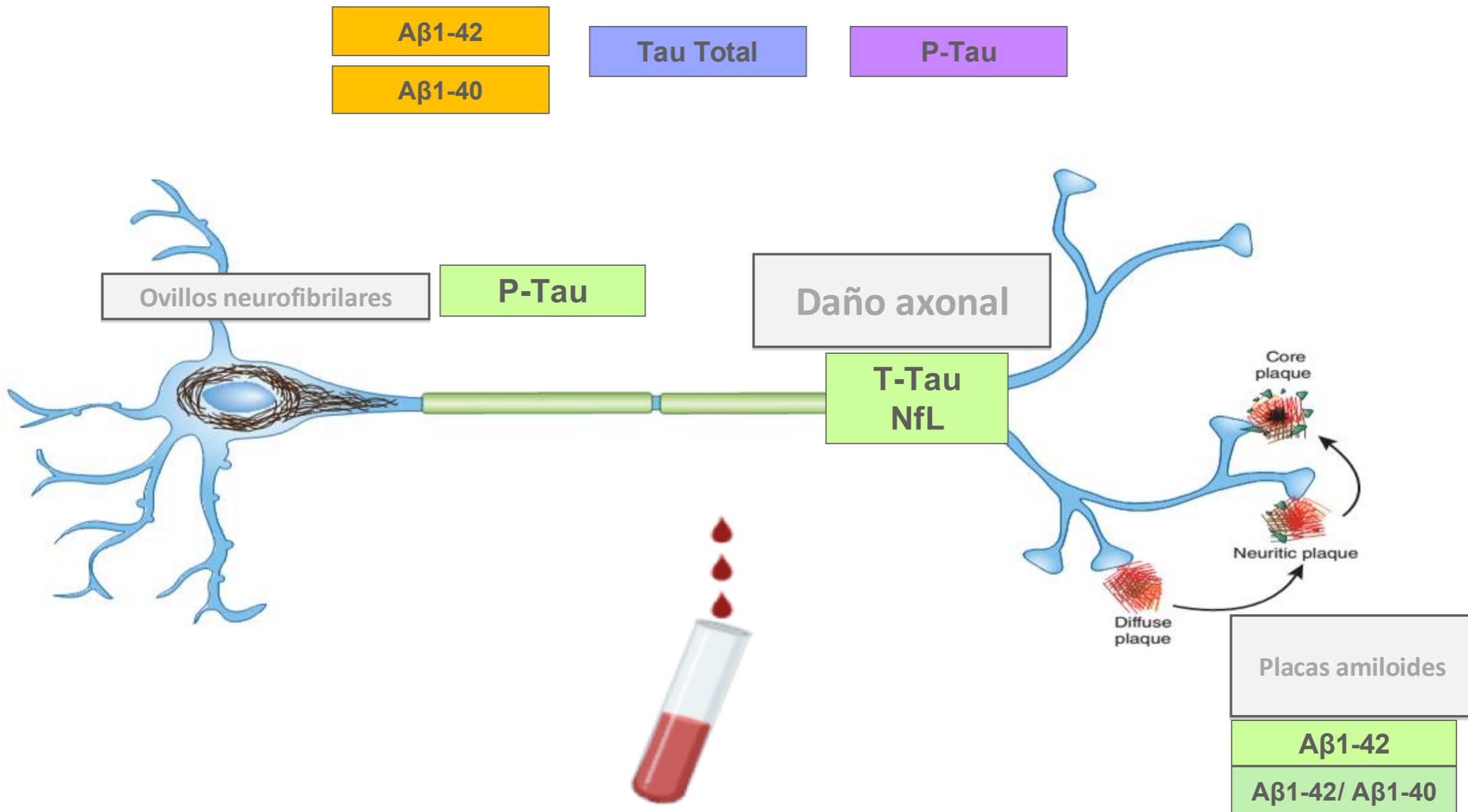
- (EA probable con edad de inicio típica)
- Para evaluar la gravedad de la demencia
- Sujetos asintomáticos o sin déficit cognitivo objetivado en la exploración
- Cuando el único motivo es la presencia de historia familiar de EA, la positividad para APOE4 o la sospecha de ser portador de una mutación para EA
- Para uso legal, cobertura de seguros, cribado de salud para selección de empleo y otros usos no médicos

EA: enfermedad de Alzheimer; DCL: demencia con cuerpos de Lewy

Sociedad Española de Neurología (SEN). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2018

Interpretación e información al paciente

Resultado negativo	Resultado positivo	Resultado no concluyente (15% de los casos)
<p>Excluye prácticamente la posibilidad de que los déficits cognitivos se deban a una EA</p> <p>Este resultado no descarta la existencia de otras enfermedades menos frecuentes (demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy...)</p>	<p>Diagnóstico de un proceso fisiopatológico de EA</p> <p>En el contexto clínico de deterioro cognitivo ligero es diagnóstico de EA prodrómica</p> <p>En el contexto de demencia indica que el proceso subyacente es una EA en fase de demencia</p>	<p>Medida de amiloidosis cerebral alterada y niveles de tTau y pTau normales, o viceversa (o valores muy cercanos al punto de corte)</p> <p>Grupo muy heterogéneo (demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, patologías asociadas a la edad o formas atípicas de EA).</p> <p>Puede requerir un seguimiento clínico u otras pruebas adicionales.</p>



Adaptado de Blennow, Zetterberg Nature Medicine, 2015



Blood-Based Proteomic Biomarkers of Alzheimer's Disease Pathology

Alison L. Baird*, Sarah Westwood and Simon Lovestone

Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK

REVIEW

published: 16 November 2015

doi: 10.3389/fneur.2015.00236



“To date, **A β 42 and A β 40** are the predominant species that have been investigated in blood, however, as reviewed extensively by others, **the results of these studies have been somewhat contradictory.**”

“To date the investigation of **plasma tau-based measures** and their utility as biomarkers for AD **have also been limited**, primarily due to tau being an axonal protein and, therefore, of low abundance in blood.”

CONCLUSION

Much research has sought blood-based proteomic biomarkers that may have diagnostic utility in discriminating AD cases from control, with limited success in identifying a reproducible signature of diagnostic or trials utility.

Obstáculos para conseguir biomarcadores en plasma

Menor concentración de moléculas derivadas del sistema nervioso

Diluidas en un magma de proteínas de muy alta concentración

Diferencias de concentraciones $\times 10.000.000.000$

Contaminación por expresión periférica

Efecto de variaciones en pre-procesamiento de las muestras

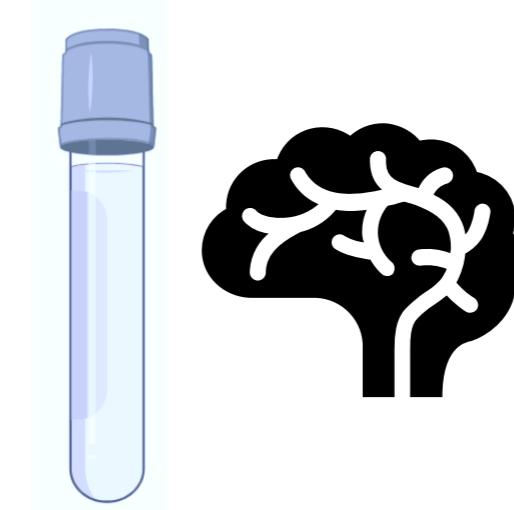
Reciente desarrollo de técnicas ultrasensibles

Uso de dianas más específicas

Aprendizaje de biomarcadores en LCR

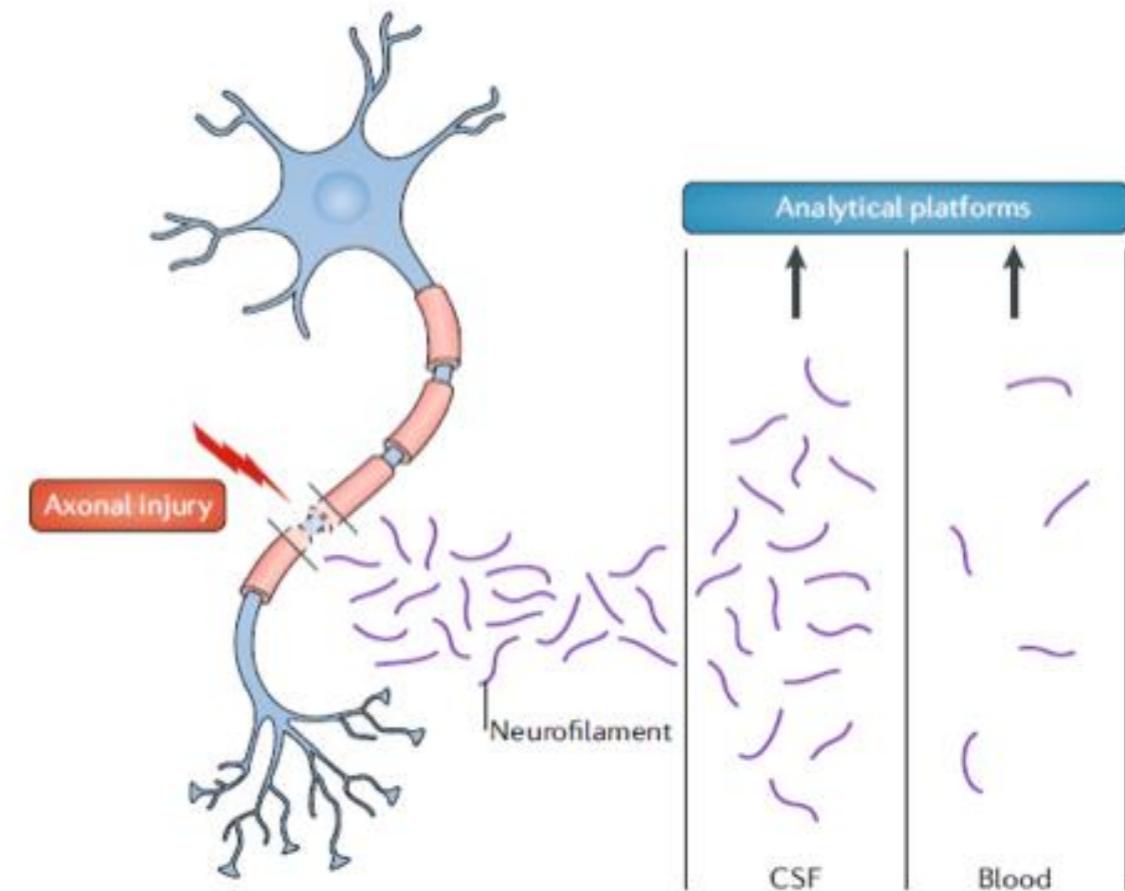


Plasma vs.
LCR



NfL

- La cadena ligera del neurofilamento (NfL) es una proteína citoesquelética expresada exclusivamente por neuronas
- Aumenta en LCR en numerosas enfermedades neurológicas: esclerosis múltiple, traumatismo craneal, enfermedades neurodegenerativas...
- El NfL se puede detectar en plasma / suero mediante inmunoensayos ultrasensibles



Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Aug;90(8):870-881
Khalil M, Teunissen CE, Lehmann S, et al. Nat Rev Neurol. 2024 May;20(5):269-287

LETTER

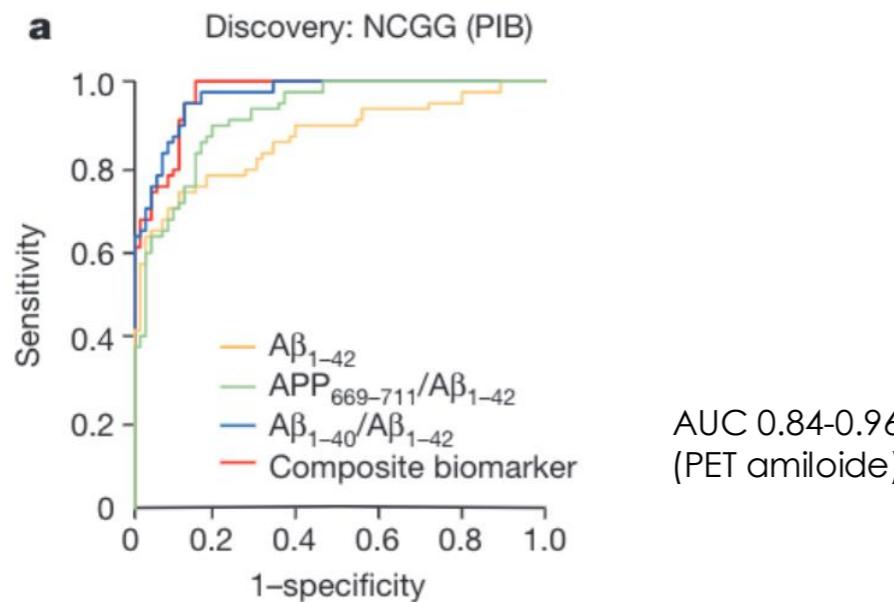
doi:10.1038/nature25456

High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease

Akinori Nakamura¹, Naoki Kaneko², Victor L. Villemagne^{3,4}, Takashi Kato^{1,5}, James Doecke⁶, Vincent Doré^{3,6}, Chris Fowler⁴, Qiao-Xin Li⁴, Ralph Martins⁷, Christopher Rowe^{3,4}, Taisuke Tomita⁸, Katsumi Matsuzaki⁹, Kenji Ishii¹⁰, Kazunari Ishii¹¹, Yutaka Arahan⁵, Shinichi Iwamoto², Kengo Ito^{1,5}, Koichi Tanaka², Colin L. Masters⁴ & Katsuhiro Yanagisawa¹



Inmunopurificación seguida de espectrometría de masas (IP-MS)



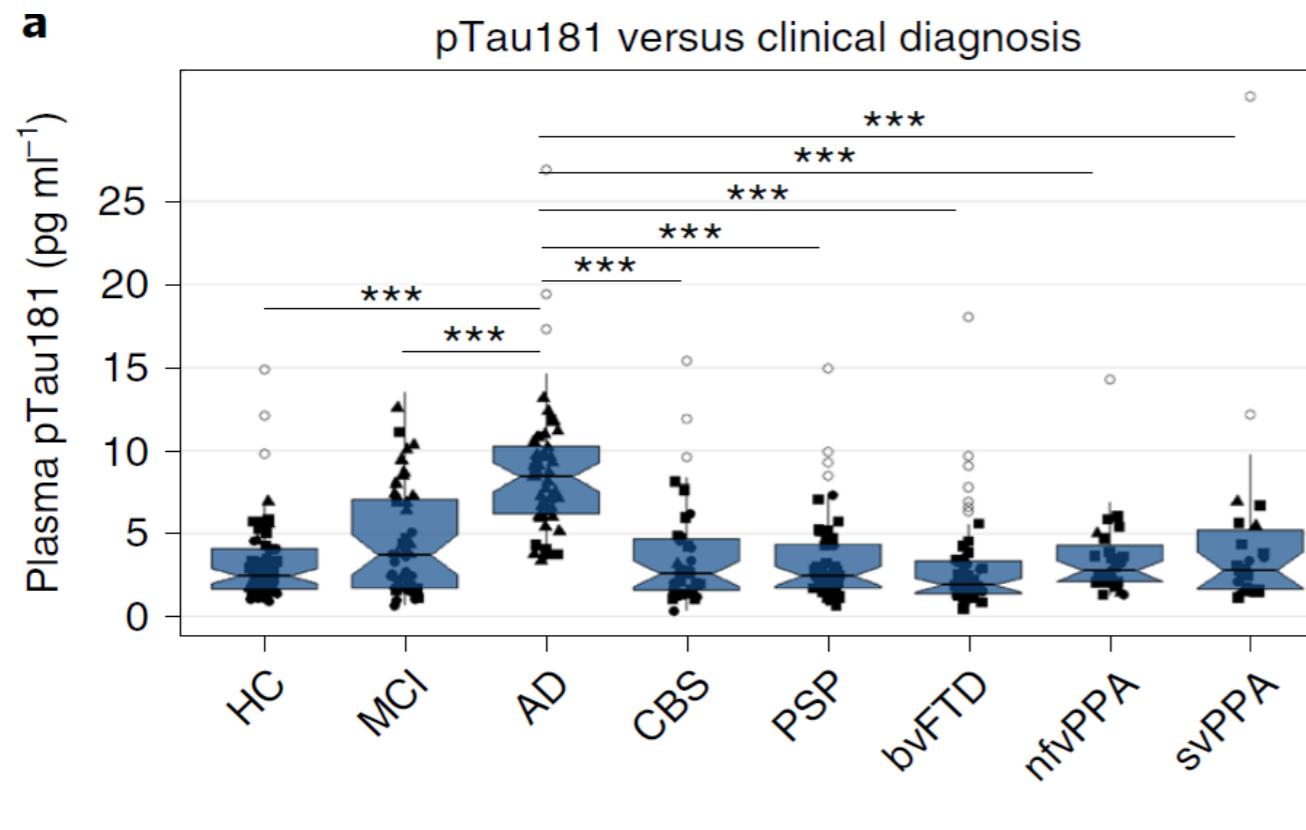
Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. Nature. 2018 Feb;554(7691):249-254
Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, et al. JAMA Neurol. 2021 Nov;78(11):1375-1382

β -Amiloide

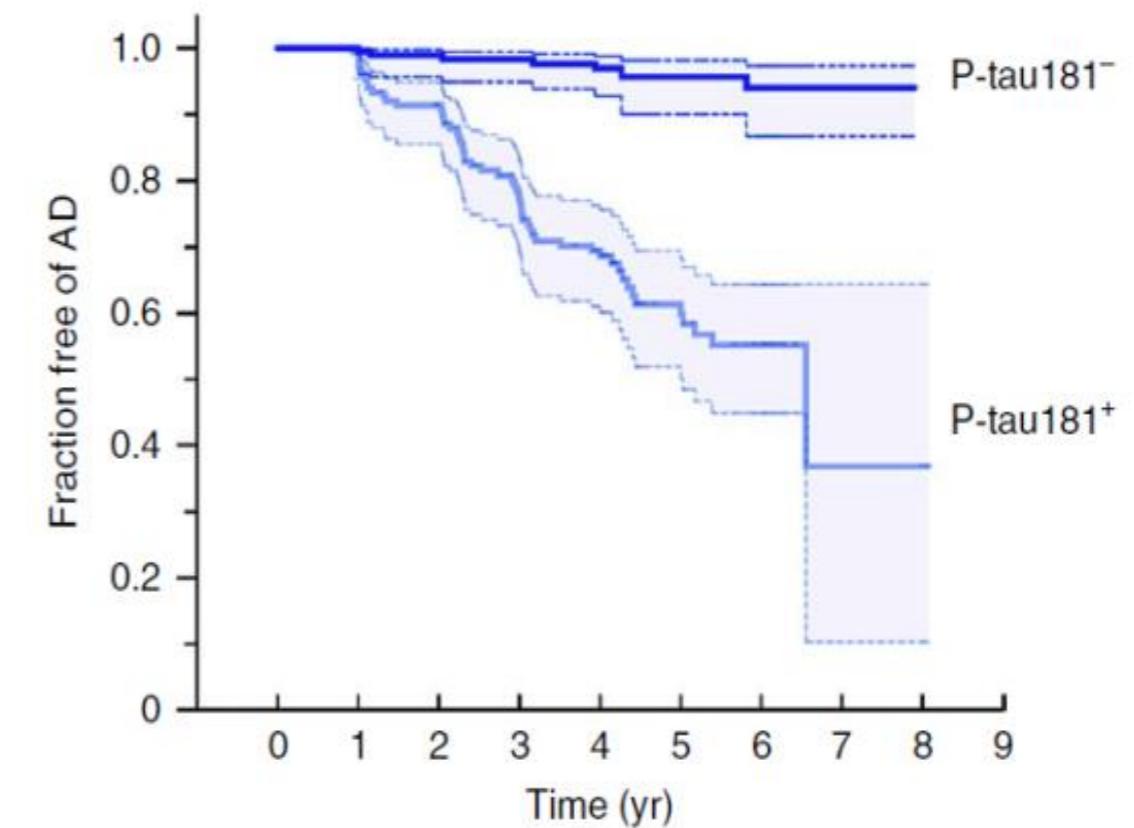
- Técnica laboriosa y poco escalable para su uso generalizado
- Disponible comercialmente pero restringido a laboratorios específicos (EEUU) y alto coste económico

pTau181

Muy específico de enfermedad de Alzheimer

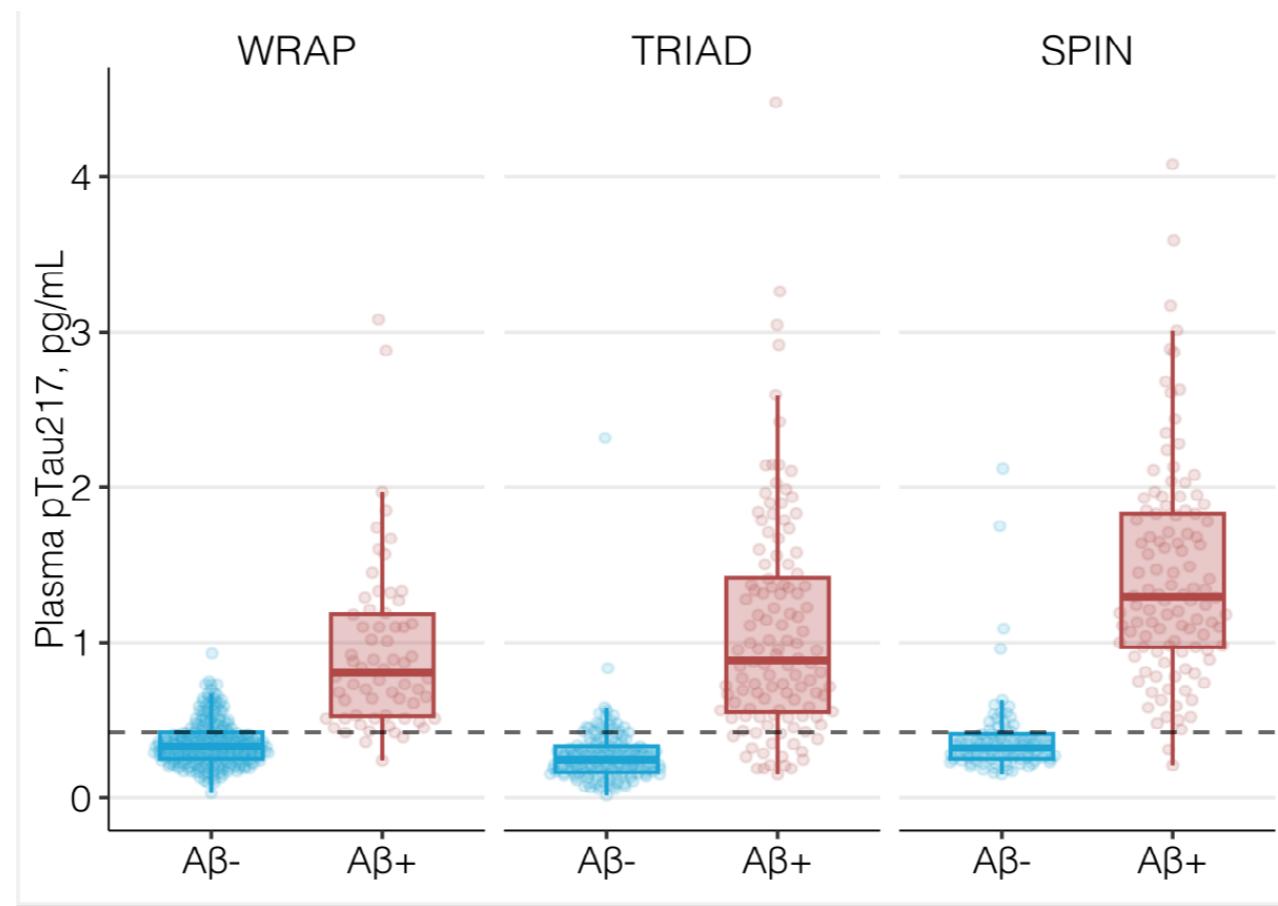


Permite distinguir quién empeorará



Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, et al. Nat Med. 2020 Mar; 26(3):387-397
Janelidze S, Mattson N, Palmqvist S, et al. Nat Med. 2020 Mar; 26(3):379-386

pTau217



pTau217 en plasma

- distingue a pacientes con Alzheimer de controles y otras enfermedades neurodegenerativas
 - correlaciona con las alteraciones cerebrales
 - se está implementando en plataformas automatizadas

Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, et al. JAMA Neurol. 2024;81(3):255-263

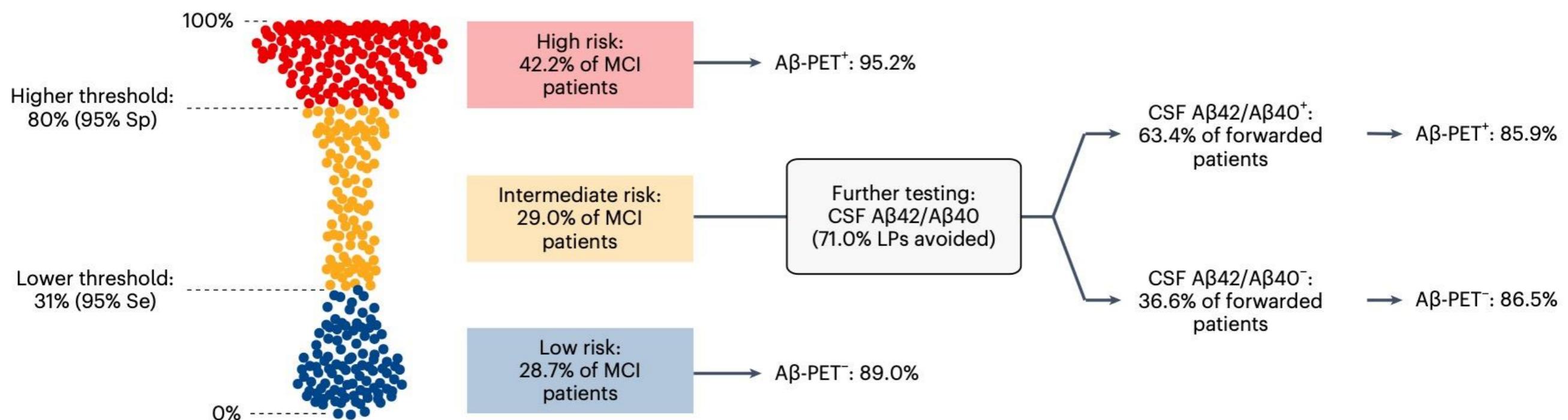
nature aging

8

Letter

<https://doi.org/10.1038/s43587-023-00471-5>

A two-step workflow based on plasma p-tau₂₁₇ to screen for amyloid β positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases





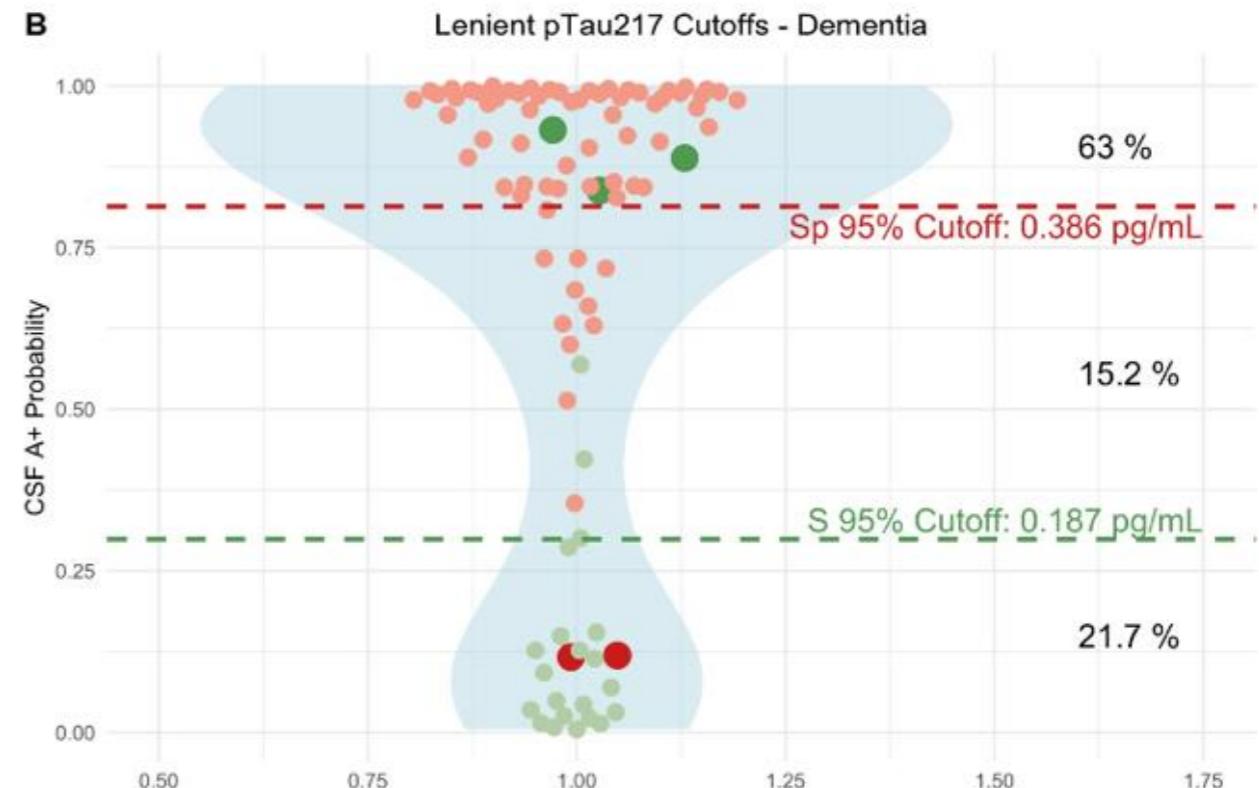
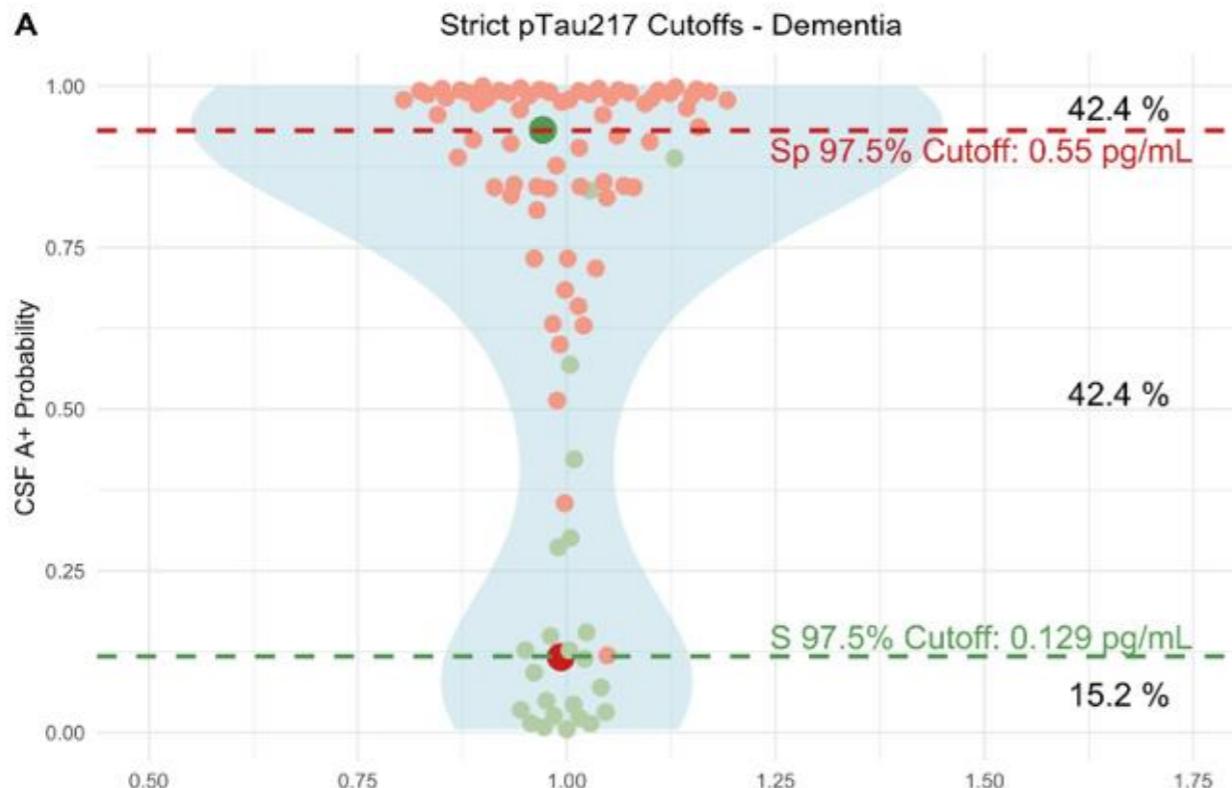
Arranz et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2024) 16:139
<https://doi.org/10.1186/s13195-024-01513-9>

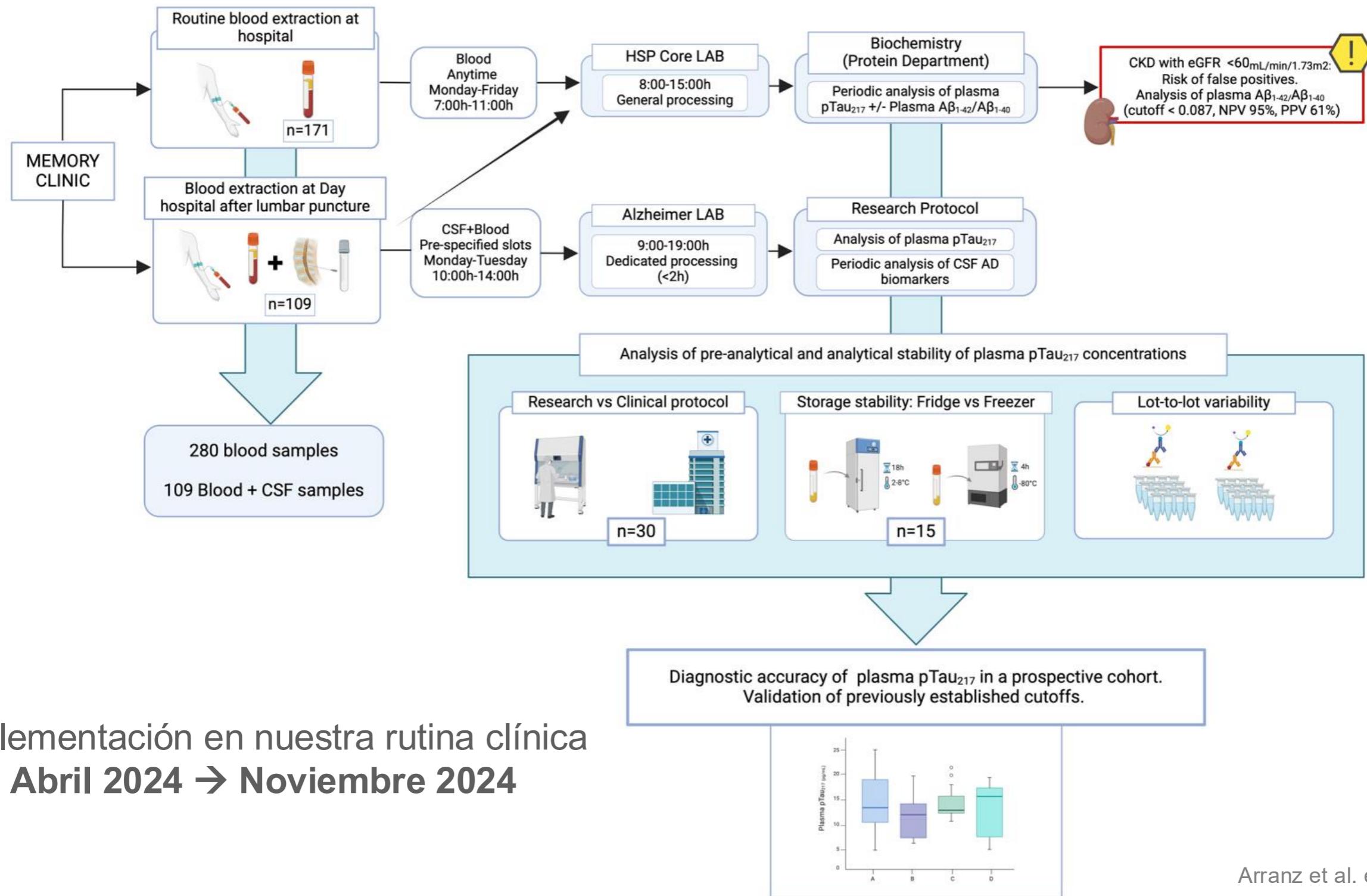
Alzheimer's
Research & Therapy

RESEARCH **Open Access** 

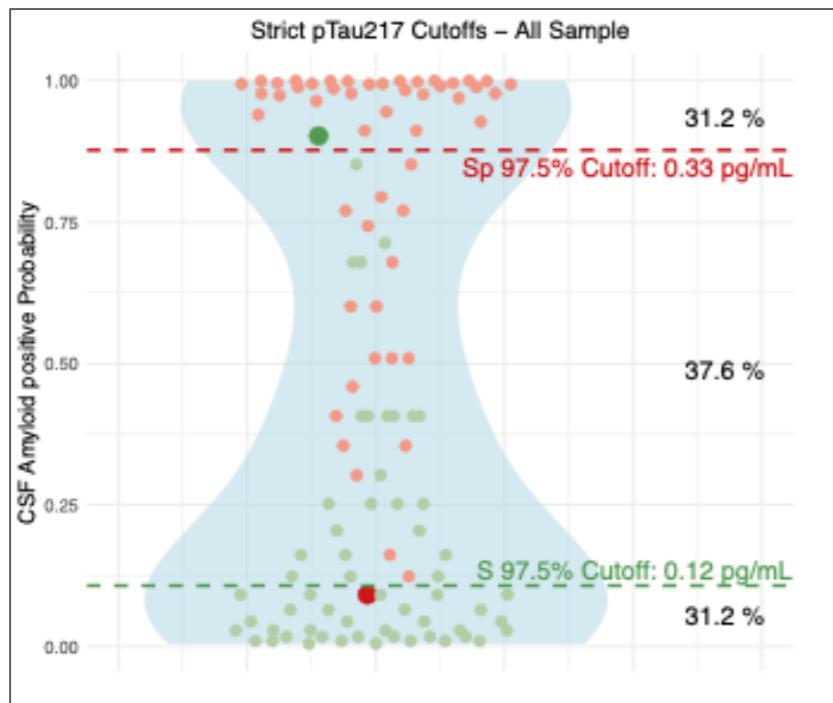
Diagnostic performance of plasma pTau₂₁₇, pTau₁₈₁, Aβ₁₋₄₂ and Aβ₁₋₄₀ in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease

Javier Arranz^{1,2,3}, Nuole Zhu^{1,3,4}, Sara Rubio-Guerra^{1,3}, Iñigo Rodríguez-Baz^{1,2}, Rosa Ferrer⁵, María Carmona-Iragui^{1,2,4}, Isabel Barroeta^{1,2,4}, Ignacio Illán-Gala^{1,4}, Miguel Santos-Santos^{1,4}, Juan Fortea^{1,2,4}, Alberto Lleó^{1,4}, Mireia Tondo^{5,6} and Daniel Alcolea^{1,4*}

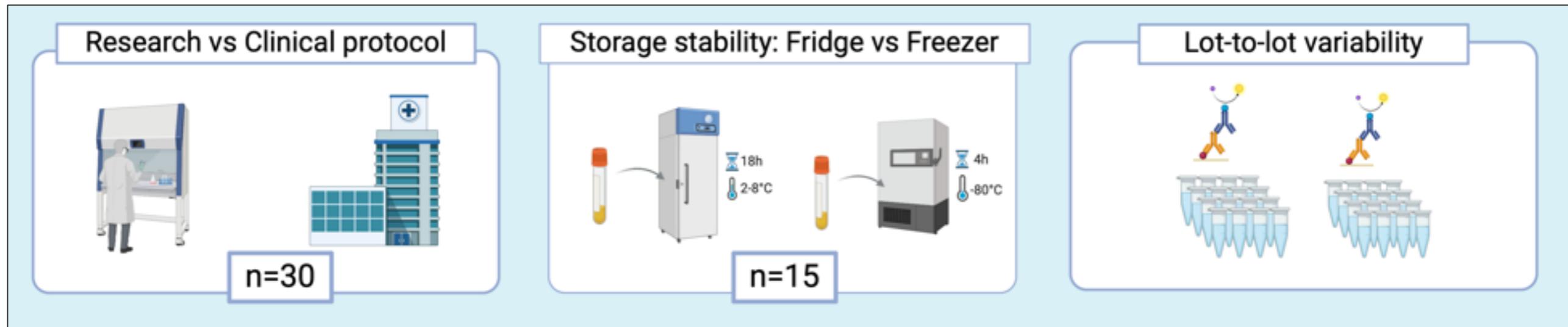


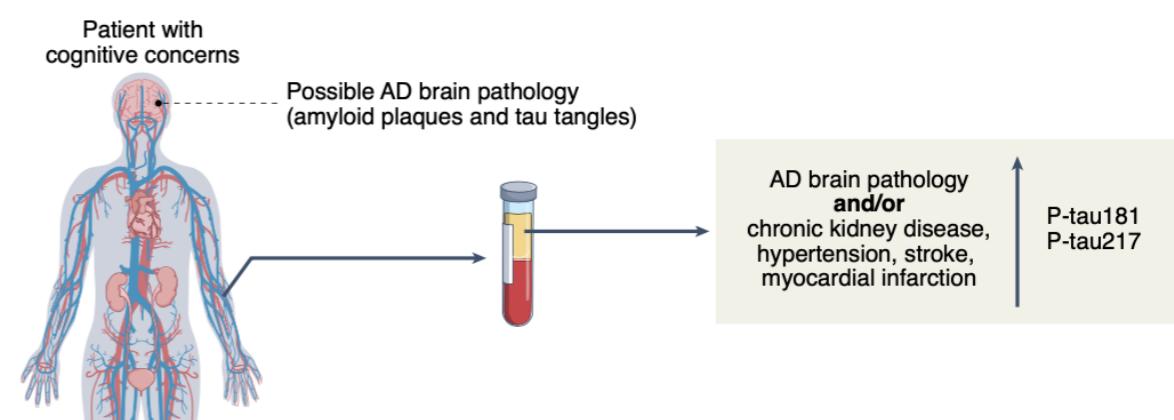
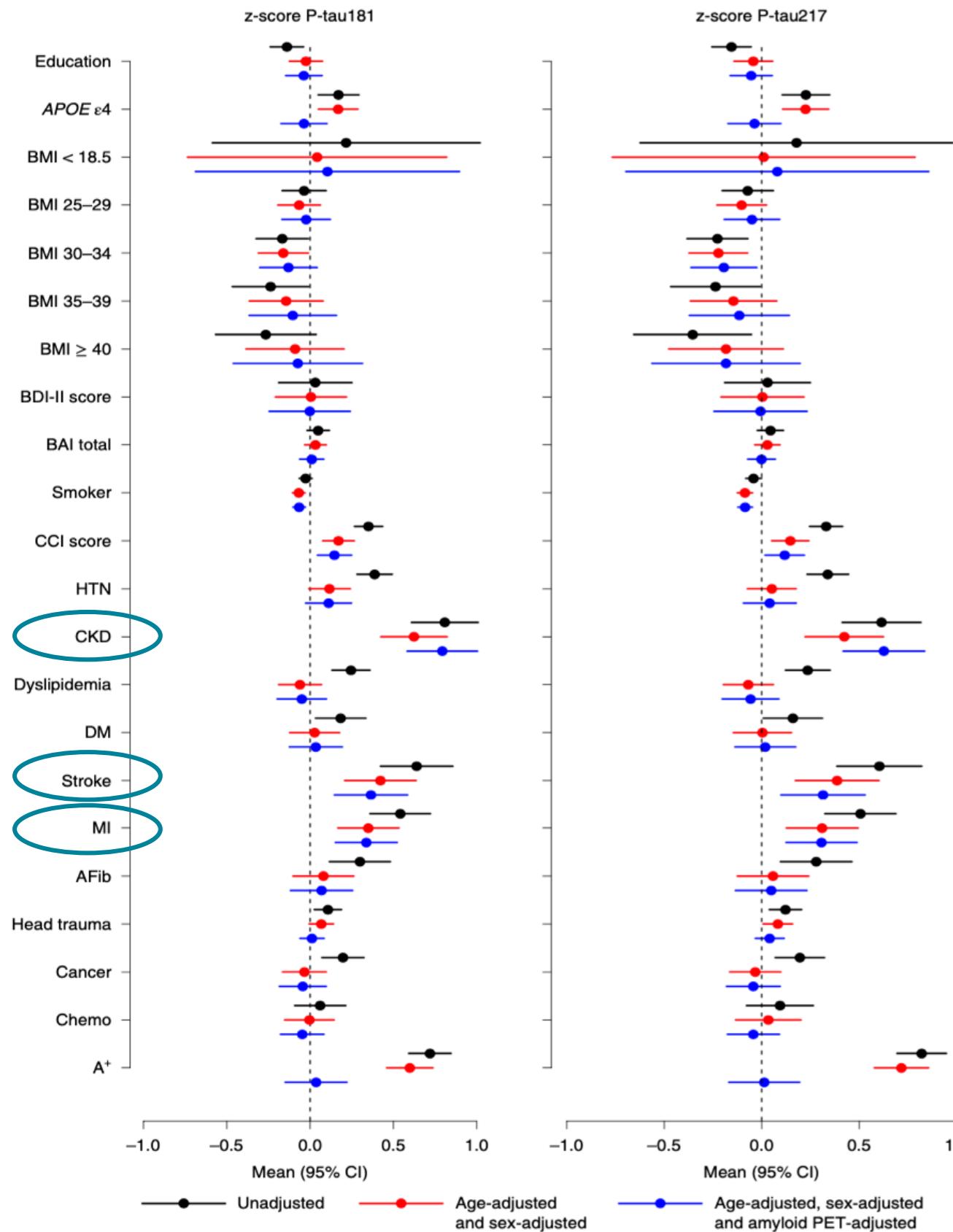


Implementación en nuestra rutina clínica
Abril 2024 → Noviembre 2024



Implementación en nuestra rutina clínica
Abril 2024 → Noviembre 2024





Blood test result		
No comorbidities		
AD pathology present	+	
No AD pathology	-	
Comorbidities		
AD pathology present	+	
No AD pathology	+ or -	
Possible false positive		

Mielke MM, Dage JL, Frank RD, et al. Nat Med. 2022;28:1398–1405.
Schindler SE, Karikari TK. Nat Med. 2022 Jul;28(7):1349-1351.

Beneficios potenciales

- Agilizar el proceso diagnóstico y el acceso a tratamientos modificadores
- Ahorro de costes en el reclutamiento de ensayos clínicos
- Mejorar la precisión diagnóstica y agilizar las derivaciones a atención especializada
- Su escalabilidad y rentabilidad los hacen ideales para el cribado

Contexto de uso



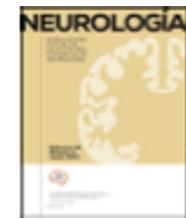
Desafíos

- **Mayor conocimiento en el mundo real** (poblaciones diversas)
- **Necesidad de guías clínicas** para su integración en el proceso diagnóstico
- **Marcadores de respuesta al tratamiento** son áreas de investigación en curso
- **Falta de experiencia** de los médicos en el uso e interpretación de los biomarcadores de la EA
- **Possible sobrediagnóstico** de EA en poblaciones mayores con alta prevalencia de comorbilidades
- **Necesidad de directrices claras**
- El cribado poblacional depende de la **disponibilidad de opciones de tratamiento**
- Conocimientos sobre robustez analítica, procedimientos armonizados, puntos de corte validados



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



DOCUMENTO DE CONSENSO

Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología

M. Suárez-Calvet ^{a,b,c,*}, C. Abelnour ^d, D. Alcolea ^{e,f,g}, M. Mendióroz-Iriarte ^{h,i}, M. Balasa ^j, E. Morenas-Rodríguez ^{k,l}, A. Puig-Pijoan ^{b,c}, P. Sánchez-Juan ^m, A. Villarejo-Galende ^{k,l}, R. Sánchez-Valle ^{j,n,*} y por el Grupo de trabajo en biomarcadores en sangre del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología¹

1. Promover su uso para diagnóstico temprano

Clave para iniciar tratamiento precoz y orientar mejor a pacientes y familias.

2. Validación frente a estándares actuales

Alta concordancia con LCR, PET amiloide o neuropatología. Cohortes comparables.

3. Siempre en contexto clínico

Interpretar tras anamnesis, exploración y descarte de causas reversibles.

4. Marcadores más útiles: A β 42/40 y p-tau

p-tau217, el más prometedor por precisión, automatización y escalabilidad.

5. Implementación progresiva

No sustituir aún a LCR o PET, que siguen siendo referencia.

6. Uso ya viable en unidades especializadas

Siempre con control de calidad e investigación continua.

7. Faltan recursos en niveles asistenciales generales

Se necesita formación, datos e infraestructura en neurología general y AP.

8. No usar en personas asintomáticas

Ni como cribado poblacional, salvo en investigación.

9. No como prueba directa al consumidor

Solo debe ser prescrita, interpretada y comunicada por profesionales.

10. El SNS debe liderar su implementación

Incluirlos en cartera de servicios para garantizar equidad.



Disponemos de marcadores muy buenos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

- LCR: ya implementados
- Plasma: implementación progresiva en circuitos asistenciales



Fundamental conocer bien cuándo y cómo utilizarlos

- Distintos contextos de uso:
 - evaluación inicial de deterioro cognitivo
 - seleccionar potenciales candidatos/as a tratamientos antiamiloide
- Confirmación por LCR/PET en algunos casos



Necesitamos conocer mejor su uso en el mundo real

- Cómo afectan los posibles confusores / comorbilidades / medicaciones (datos de práctica clínica en poblaciones reales)



SANT PAU
 Campus Salut
 Barcelona



**Institut
 de Recerca
 Sant Pau**

CLINICAL TEAM

Neurology
 Alberto Lleó
 Juan Fortea
 Daniel Alcolea
 María Carmona
 Ignacio Illán
 Roser Ribosa
 Isabel Barroeta
 Miguel Santos
 Nuole Zhu
 Javier Arranz
 Íñigo Rodríguez
 Sara Rubio
 Lucía Maure
 Jesús García
 Susana Fernández

Neuropsychology
 Mª Belén Sánchez
 Isabel Sala
 Laura Videla
 Bessy Benejam
 Sílvia Valldeneu
 Elena Vera
 Ana Cánovas
 Laura del Hoyo
 Judit Selma
 María Flores

Nursing
 Oriol Lorente
 Manuel Cabezas
 Núria Ibáñez
 Aida Sanjuan

Speech Therapists
 Júlia Filella
 Estefania Garcia

LABORATORY

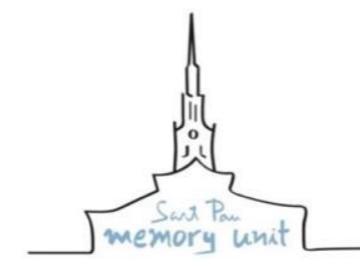
Olivia Belbin
 Oriol Dols
 Sònia Sirisi
 Laia Lidón
 Constance Delaby
 Natalia Valle
 Alba Cervantes
 Érika Sánchez Aced
 Danna Perlaza
 Soraya Torres
 Oriol Sánchez
 Berta Gallardo
 Joaquim Aumatell
 Laia Muñoz
 Esther Alvarez
 Borja Moya
 Xuanyang Bai

NEUROIMAGE

Alexandre Bejanin
 Mateus Aranha
 Sára Zsadányi
 Alejandra Morcillo-Nieto
 Lídia Vaqué
 Zili Zhao

**ADMINISTRATIVE AND
 TECHNICAL SUPPORT**

Marisa Palmieri
 Francesca Imbastari
 Cecilia Mota
 Andrea Topanta
 Ruth Rosa
 Núria Ibáñez
 Daniel Reyes
 Ana Bueno



www.santpaumemoryunit.com



[@SantPauMemory](https://www.instagram.com/santpaumemory)



BIOCHEMISTRY DEPARTMENT

Mireia Tondo
 Rosa Ferrer



ciberned

PERIS 2016
 2020
 FUNDACIÓ CATALANA SÍNDROME DE DOWN



Fundació
 La Marató de TV3



FONDATION
 Jérôme Lejeune
 chercher, soigner, défendre