



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

MENOS INVASIVO

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

Predice la cantidad de proteína beta amiloide acumulada en el cerebro a partir de unos pocos signos de la enfermedad

La Comisión Europea autoriza finalmente el lecanemab, el fármaco que ralentiza el deterioro del alzhéimer

- La EMA aprobó el tratamiento en noviembre, pero faltaba que el órgano ejecutivo firmara la autorización de comercialización a escala de la UE

NO LOGRA FRENAR LA ENFERMEDAD

Fracasa un fármaco contra el alzheimer en un gran ensayo clínico

Un nou marcador de l'Alzheimer deteriorament més

- Aquesta troballa d'investigadors com un «marcador» de l'evolució

A la caza de la huella oculta del alzhéimer

Investigadores de Madrid y Japón combinan el estudio de marcadores bioquímicos en sangre y cerebro para encontrar la huella oculta de la enfermedad

LA LUCHA CONTRA LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Descubierta una proteína clave en el alzheimer

- Ya se han empezado 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

GENTE

Bill Gates invierte 100 millones contra el alzhéimer tras revelar que su padre lo padece

"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

ENSAYADA EN ANIMALES

Descubierta una estrategia que podría prevenir el alzheimer

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

Deterioro cognitivo

Pérdida de memoria

Demencia

Demencia senil

Alzheimer

Demencia vascular

Demencia con cuerpos de
Lewy

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

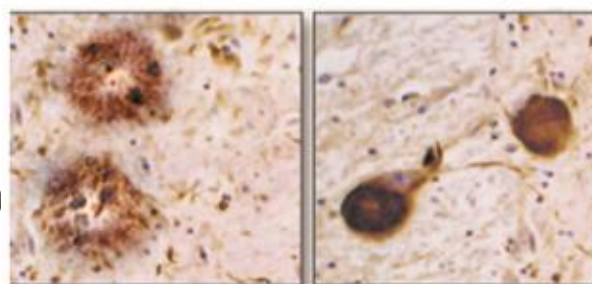
1906

1910

2025

1900 1910 1960 1970 1980 1990 1995 2000 2005 2010 2015

El Dr. Alzheimer describe
una "enfermedad peculiar"



Placas
amiloide

Ovillos neurofibrilares

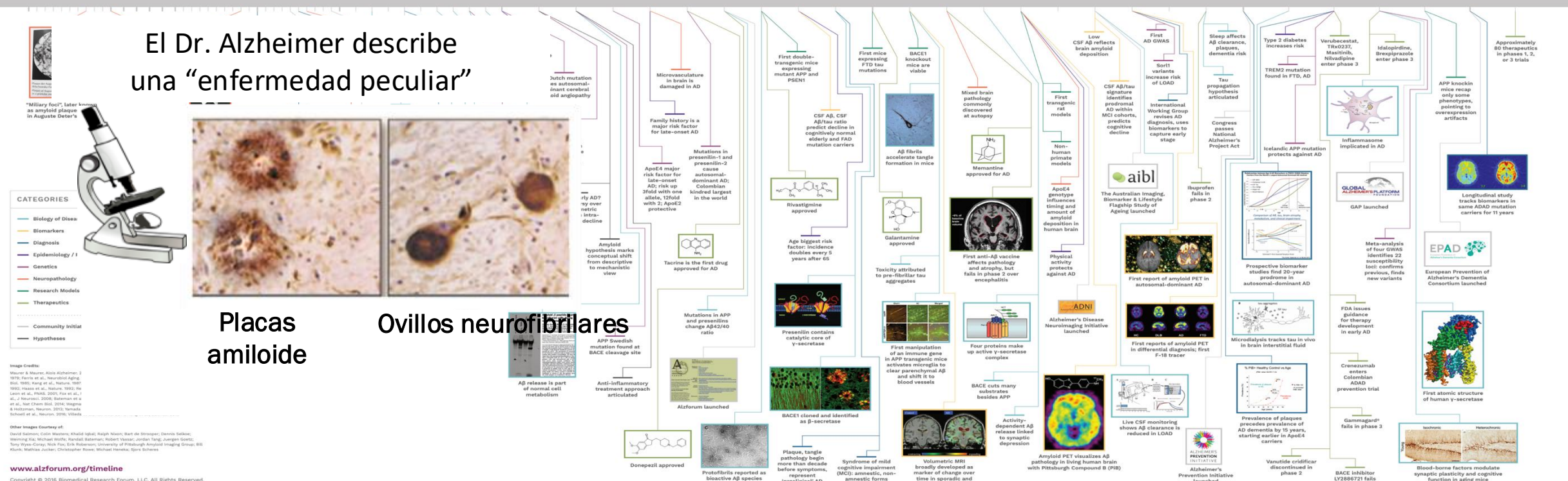
CATEGORIES

- Biology of Disease
- Biomarkers
- Diagnosis
- Epidemiology / 1
- Genetics
- Neuropathology
- Research Models
- Therapeutics
- Community Initiatives
- Hypotheses

Image Credits:
Alzheimer's Disease: David S. Bates, David S. Bates, Khalid Iqbal, Ralph Nixon, Bart de Strooper, Dennis Selkoe, Werning Koo, Michael Wolfe, Randall Bateman, Robert Vassar, Jordan Tang, Jurgens Goetz, Tony Wyss-Coray, Nick Fox, Erik Roberson, University of Pittsburgh Medical Center, Amyloid Imaging Group, Raj Kulkarni, Matthias Jucker, Christopher Rowe, Michael Heneka, Sören Schmechel, et al., Nature, 2010, Wiley.

Other Images Courtesy of:
David Bates, David S. Bates, Khalid Iqbal, Ralph Nixon, Bart de Strooper, Dennis Selkoe, Werning Koo, Michael Wolfe, Randall Bateman, Robert Vassar, Jordan Tang, Jurgens Goetz, Tony Wyss-Coray, Nick Fox, Erik Roberson, University of Pittsburgh Medical Center, Amyloid Imaging Group, Raj Kulkarni, Matthias Jucker, Christopher Rowe, Michael Heneka, Sören Schmechel, et al., Nature, 2010, Wiley.

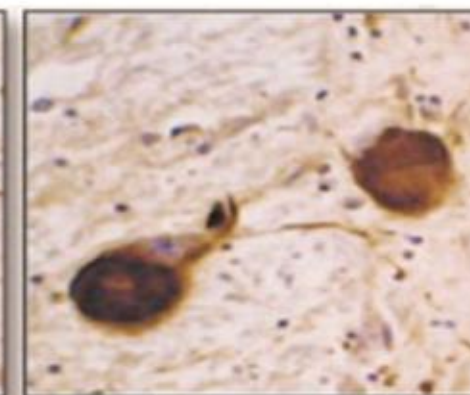
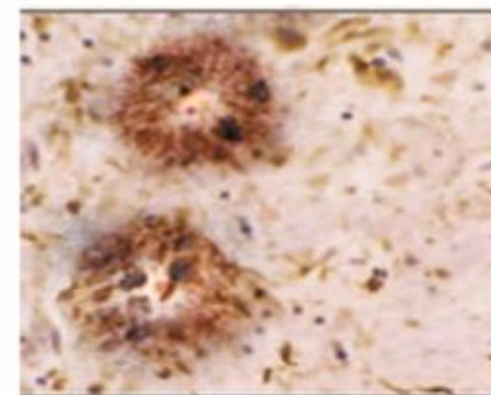
www.alzforum.org/timeline
Copyright © 2016 Biomedical Research Forum, LLC. All Rights Reserved.



Cognición normal

Deterioro cognitivo leve

Demencia



Placas
de amiloide

Ovillos neurofibrilares



β -amiloide

tau

$A\beta$ 1-42

Tau Total

$A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40

P-Tau



Stage I and II

Stage III and IV

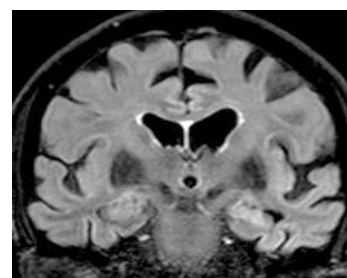
Stage V and VI

Pacientes con problemas cognitivos

Valoración inicial



Confirmar déficit cognitivo



Descartar causas estructurales o metabólicas

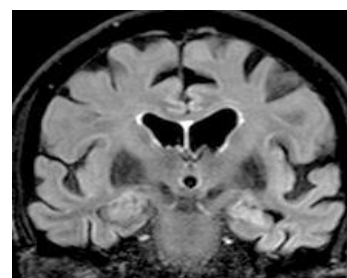


Pacientes con problemas cognitivos

Valoración inicial



Confirmar déficit cognitivo



Descartar causas estructurales o metabólicas



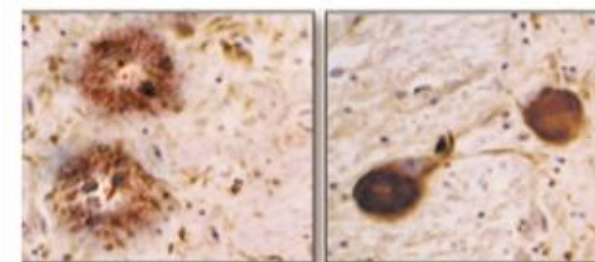
Seguimiento para ver la evolución clínica

Si hay progresión, asumimos que es
neurodegenerativo

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

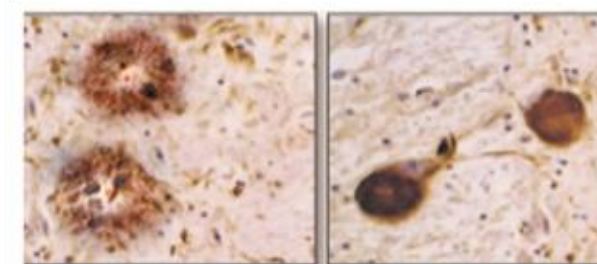


Criterios clínicos
Probable / Posible

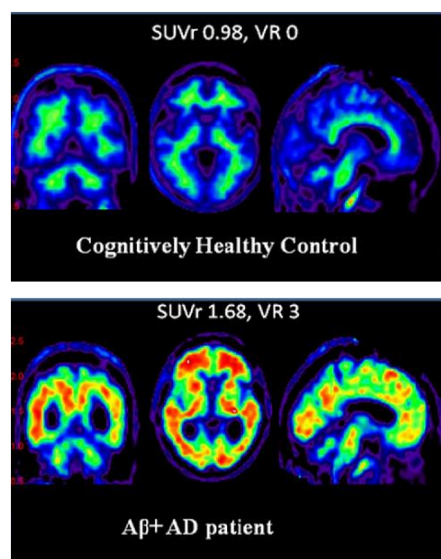
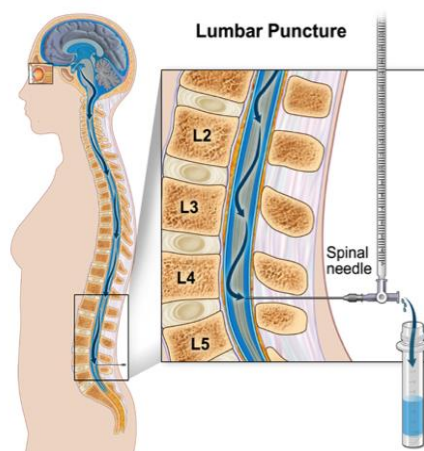


Neuropatológico
Definitivo

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



Actualmente, tenemos acceso a los biomarcadores



Diagnóstico clínico – biológico

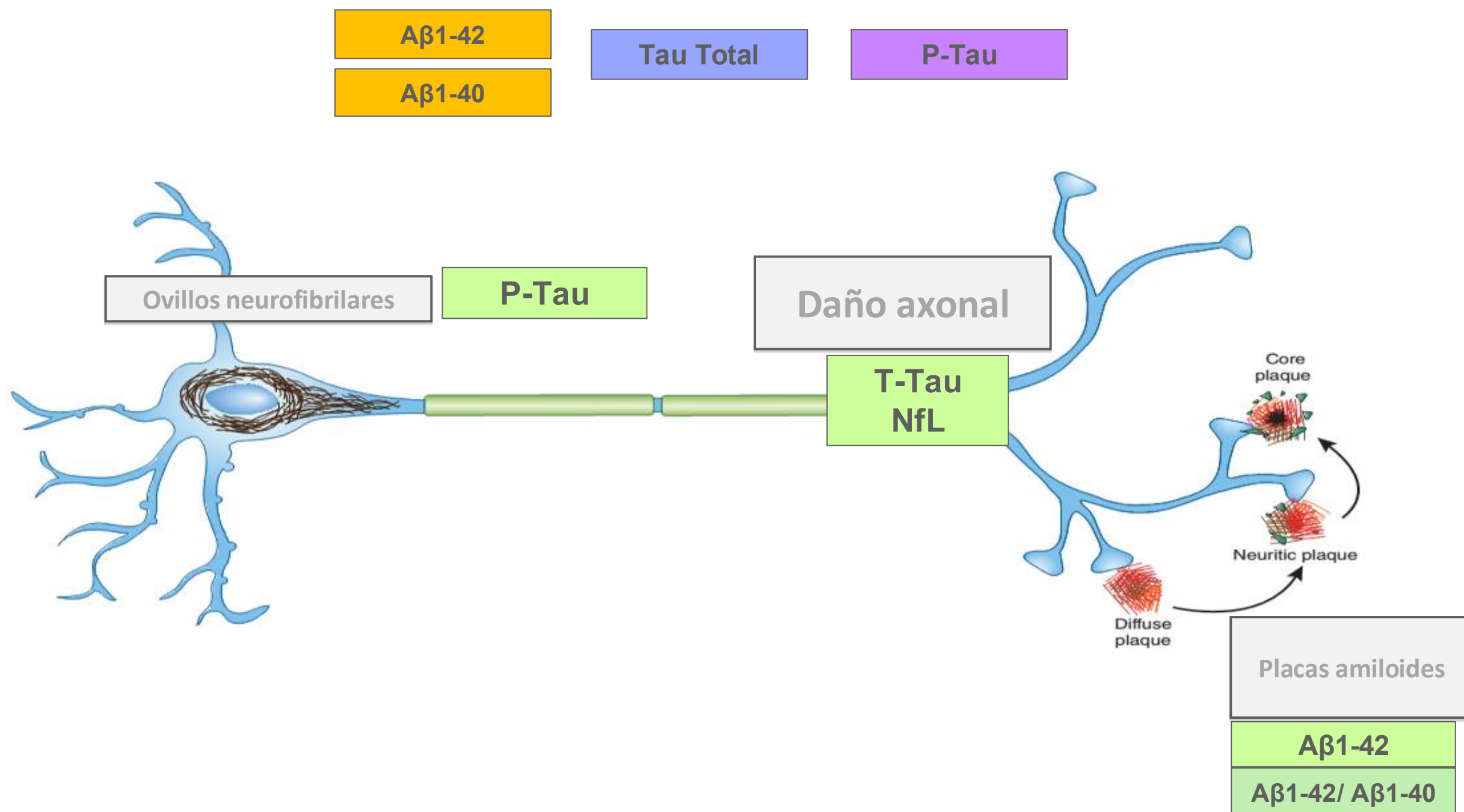
Diagnóstico más temprano y preciso

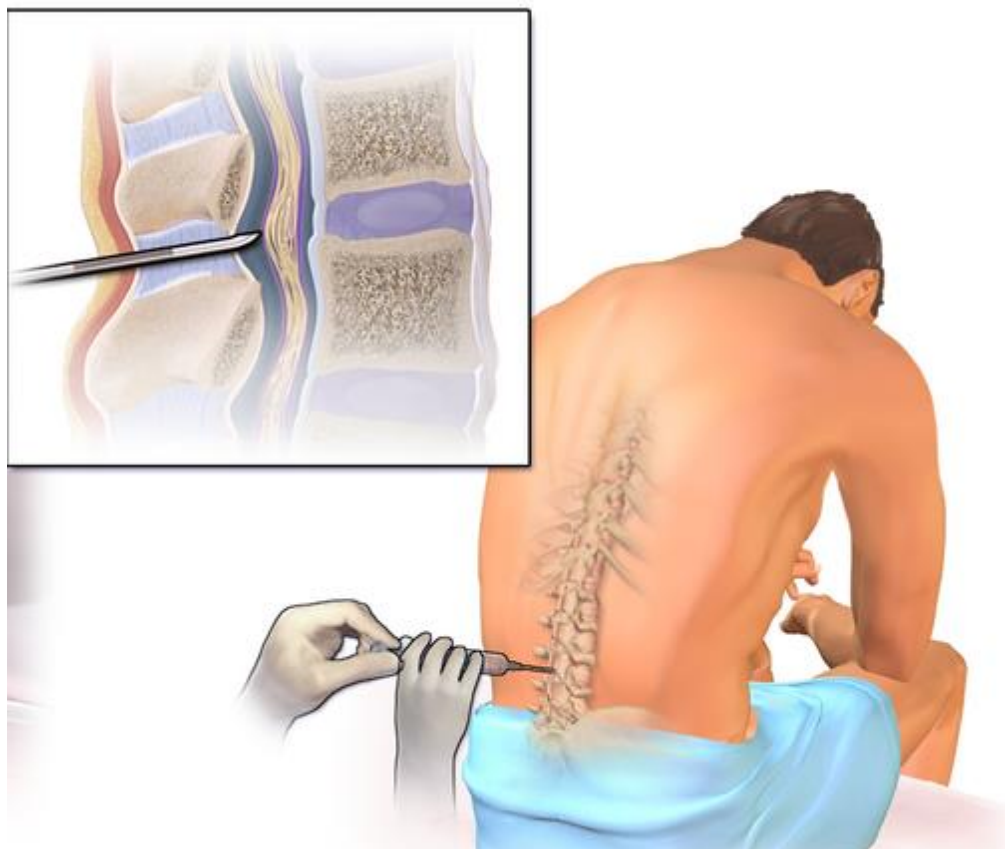
Biomarcadores son parámetros que
pueden ser medidos *in vivo*
reflejan aspectos específicos de la fisiopatología de la enfermedad



Marcadores bioquímicos:
Sangre / Líquido cefalorraquídeo

Marcadores de imagen:
Resonancia magnética cerebral
Técnicas de Medicina Nuclear





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

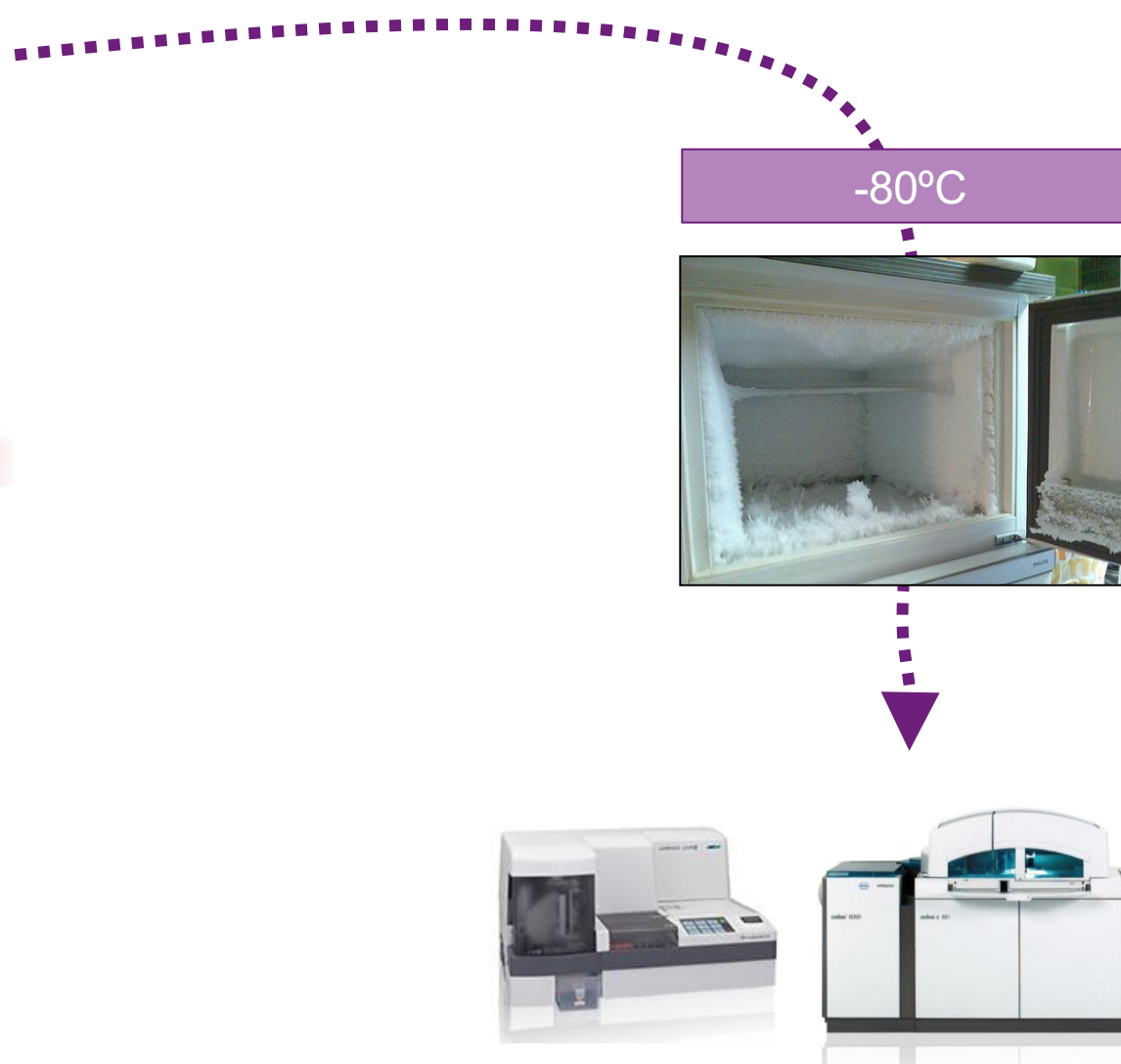
Tubo estándar

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

Tau & P-Tau

A β 42, A β 42/40, Tau total y P-Tau

Concentración en LCR



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



Signalstudy

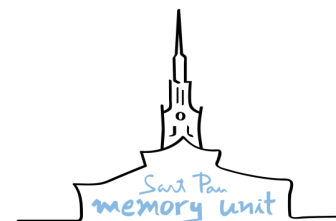
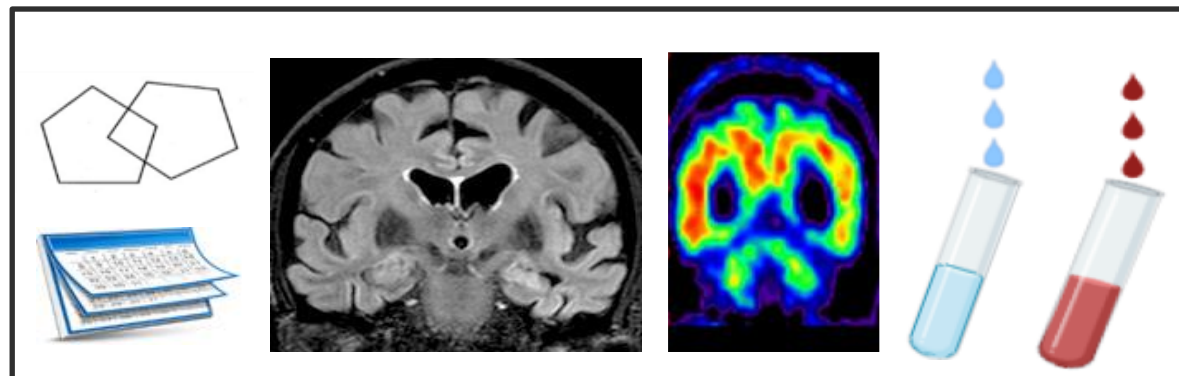


Cohort SPIN

Sant Pau Initiative on Neurodegeneration



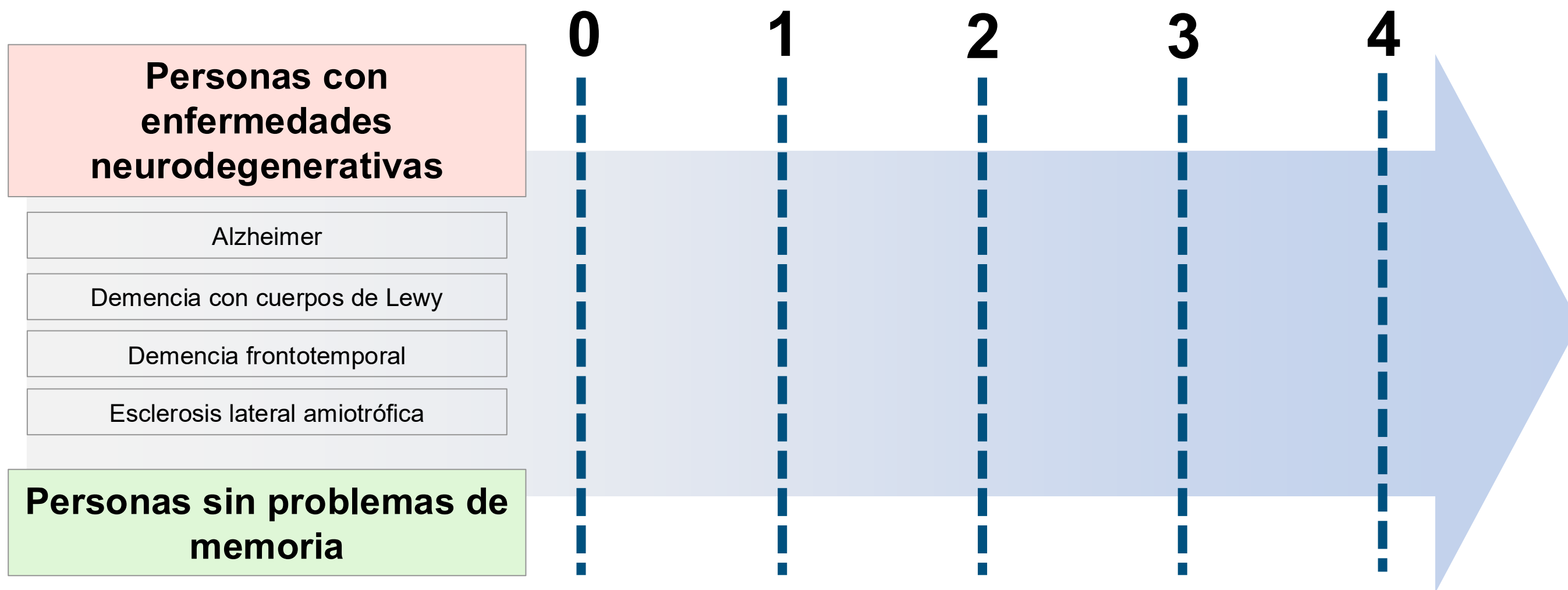
UNIVERSITY OF GOTHENBURG



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?

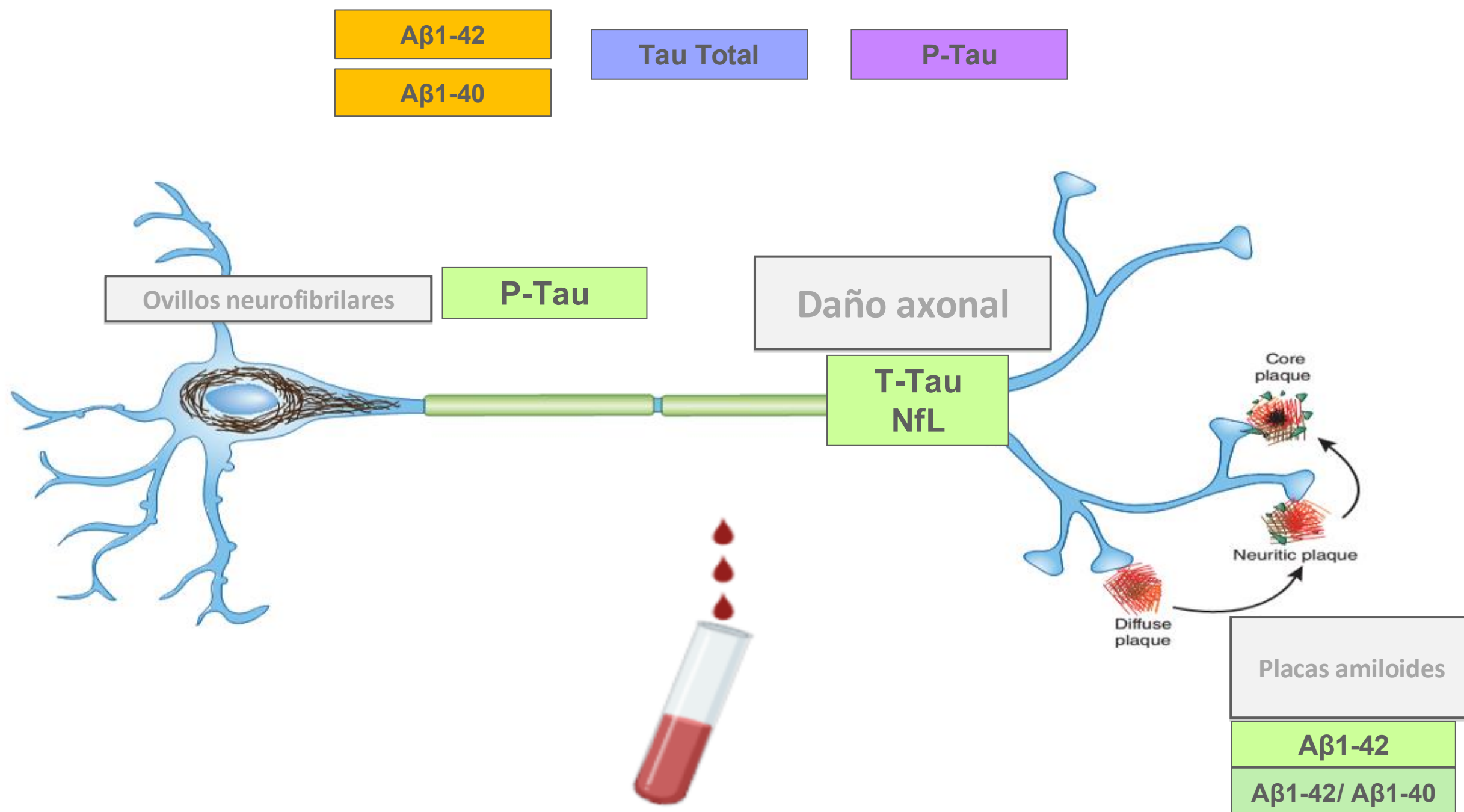
- (EA probable con edad de inicio típica)
- Para evaluar la gravedad de la demencia
- Sujetos asintomáticos o sin déficit cognitivo objetivado en la exploración
- Cuando el único motivo es la presencia de historia familiar de EA, la positividad para APOE4 o la sospecha de ser portador de una mutación 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>





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 x 10.000.000.000

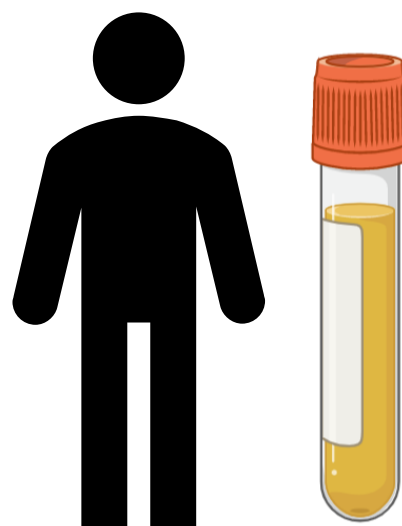
Contaminación por expresión periférica

Efecto de variaciones en pre-procesamiento de las muestras

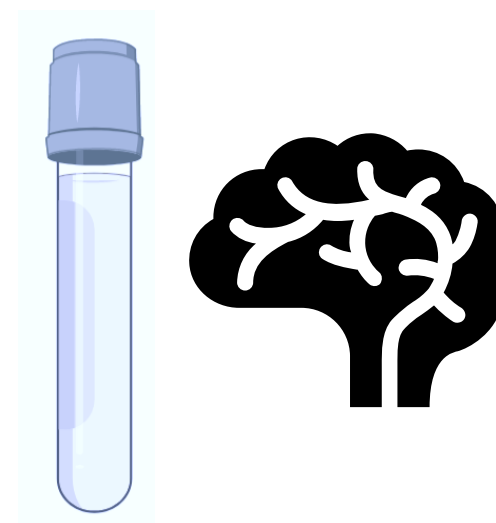
Reciente desarrollo de técnicas ultrasensibles

Uso de dianas más específicas

Aprendizaje de biomarcadores en LCR

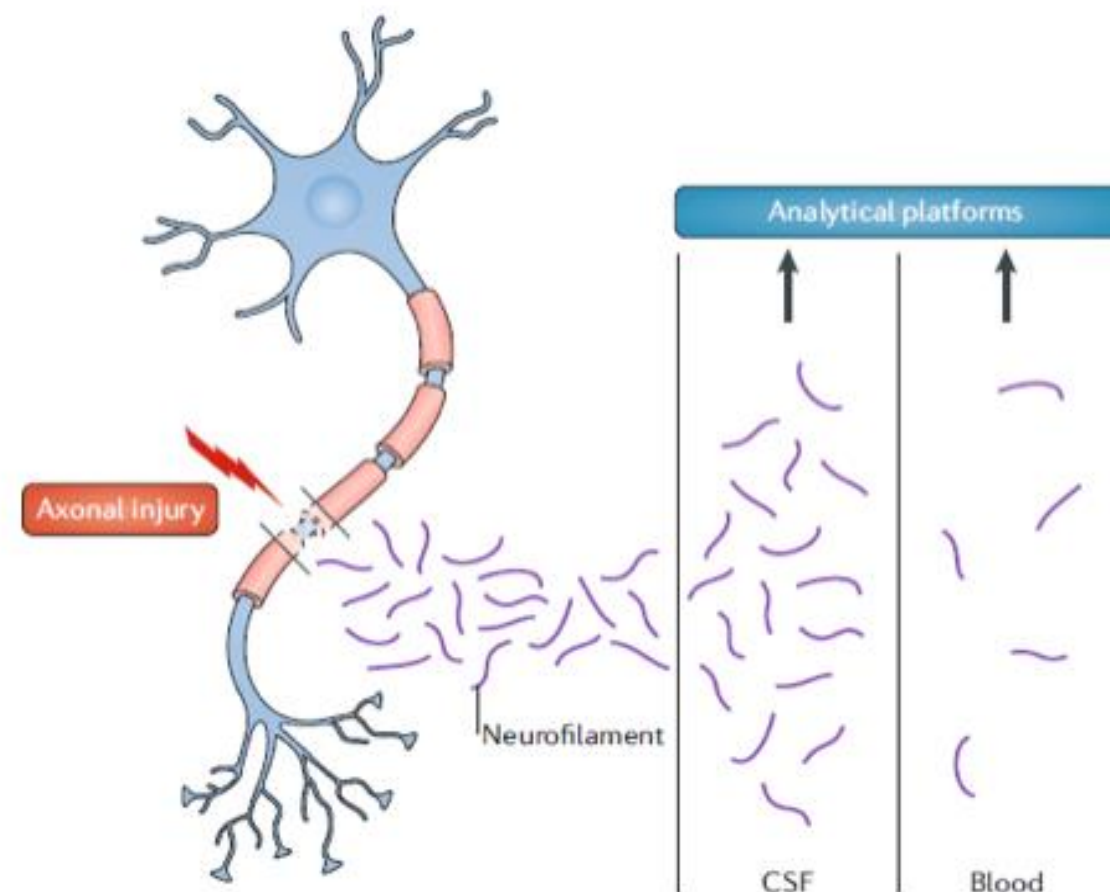


Plasma vs.
LCR



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



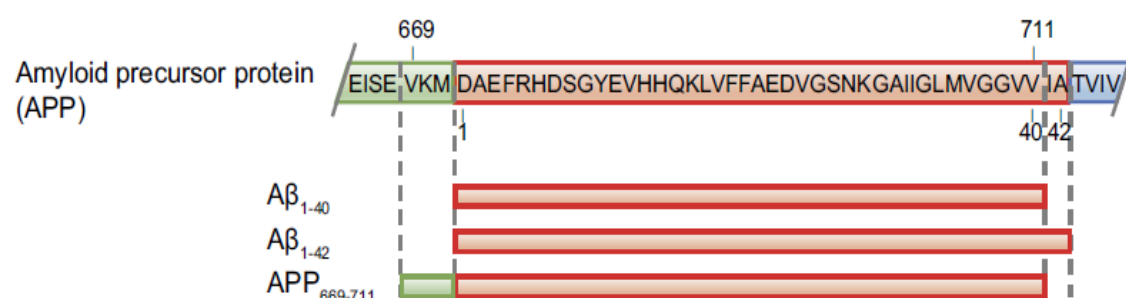
β -Amiloide

LETTER

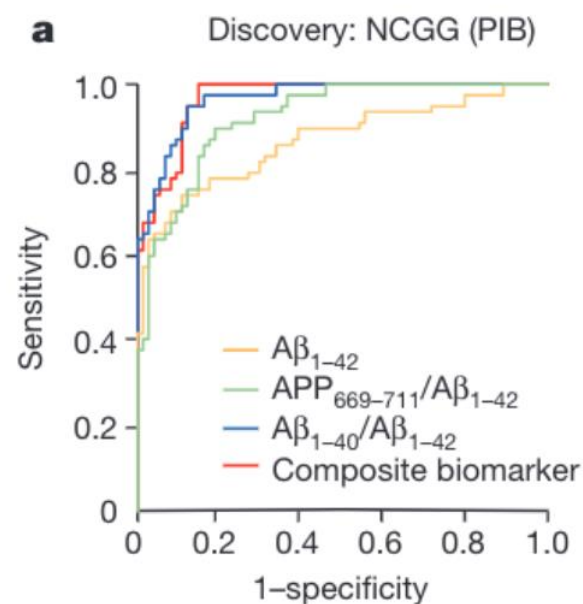
doi:10.1038/nature25456

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 Arahata⁵, Shinichi Iwamoto², Kengo Ito^{1,5}, Koichi Tanaka², Colin L. Masters⁴ & Katsuhiko Yanagisawa¹



Inmunopurificación seguida de espectrometría de masas (IP-MS)



AUC 0.84-0.96
(PET amiloide)

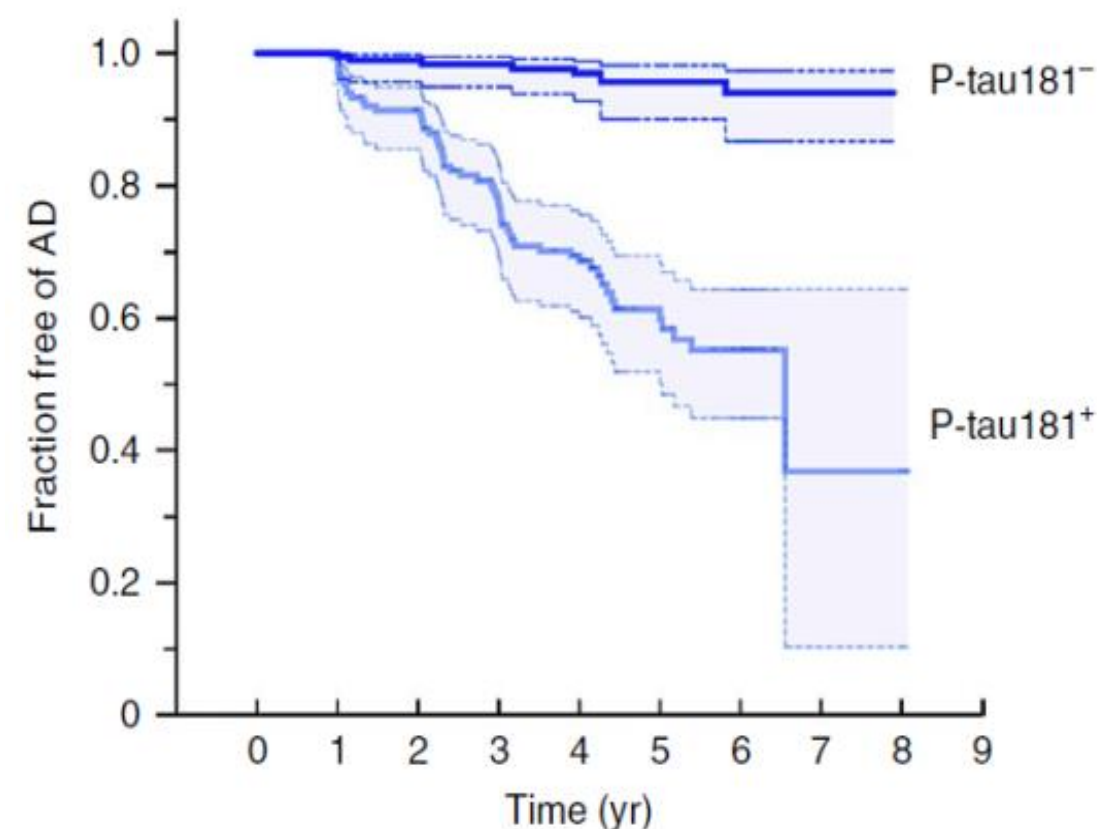
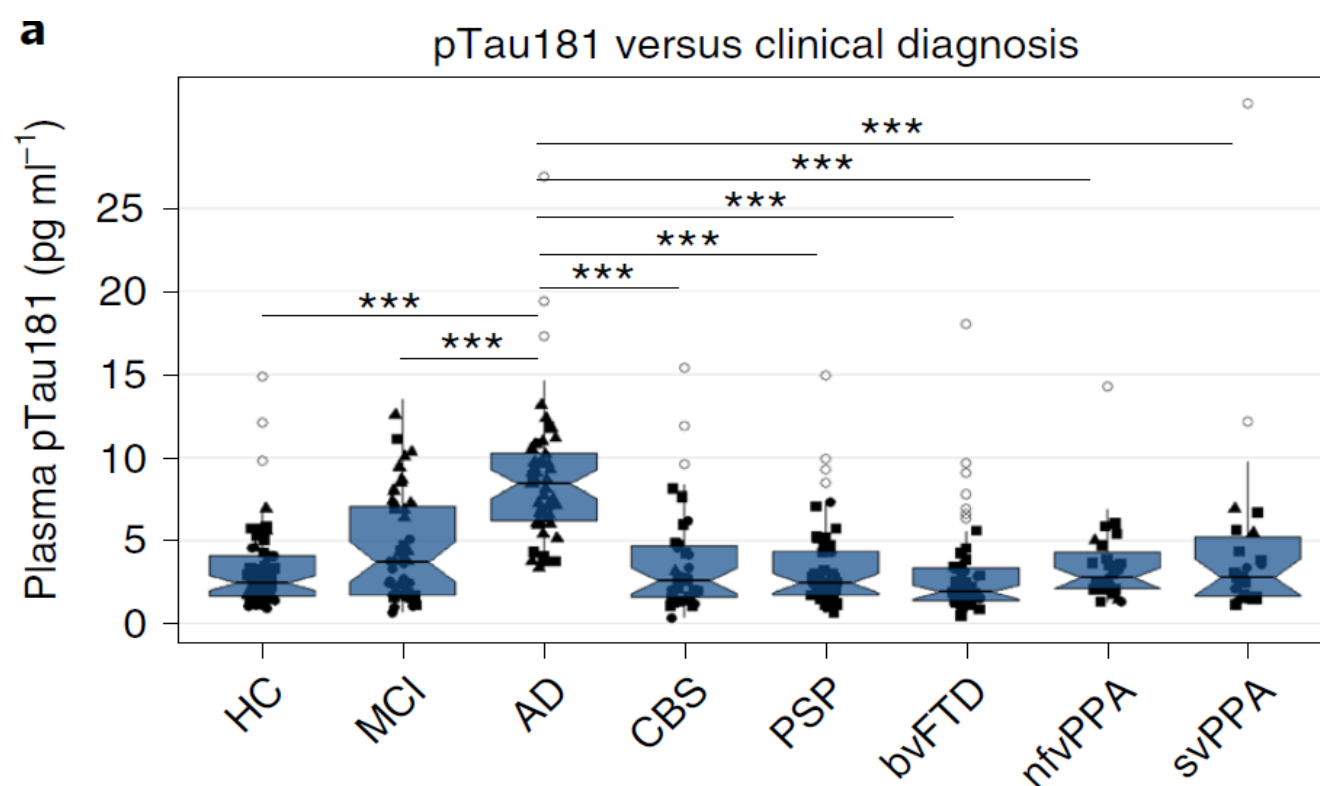
- Técnica laboriosa y poco escalable para su uso generalizado
- Disponible comercialmente pero restringido a laboratorios específicos (EEUU) y alto coste económico

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

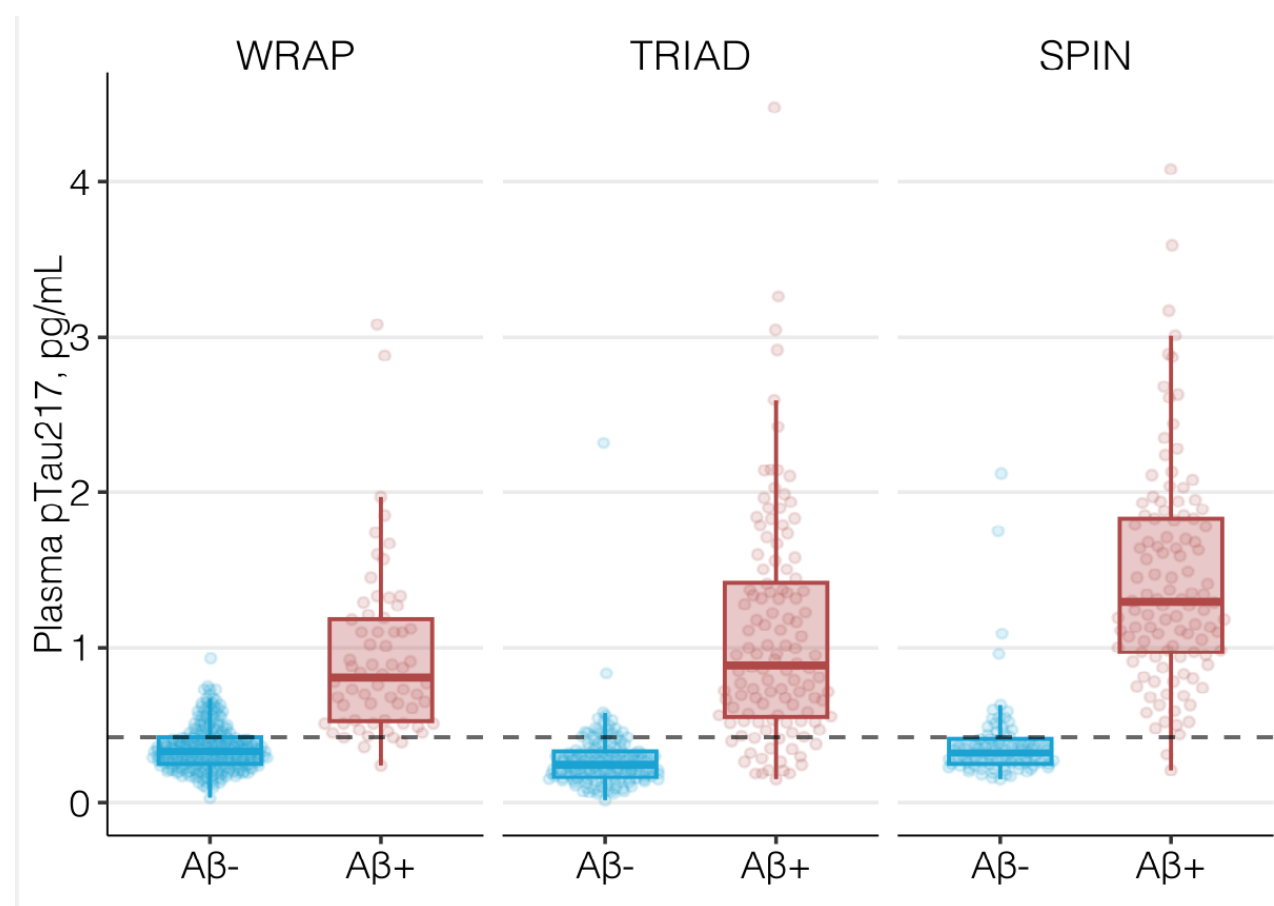
pTau181

Muy específico de enfermedad de Alzheimer

Permite distinguir quién empeorará



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

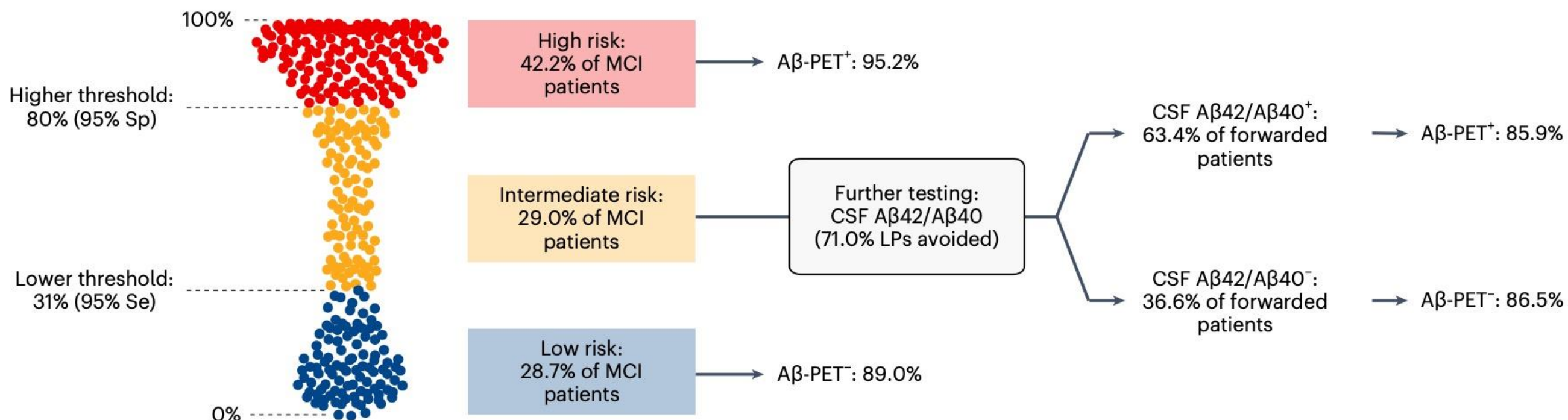
nature aging



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>

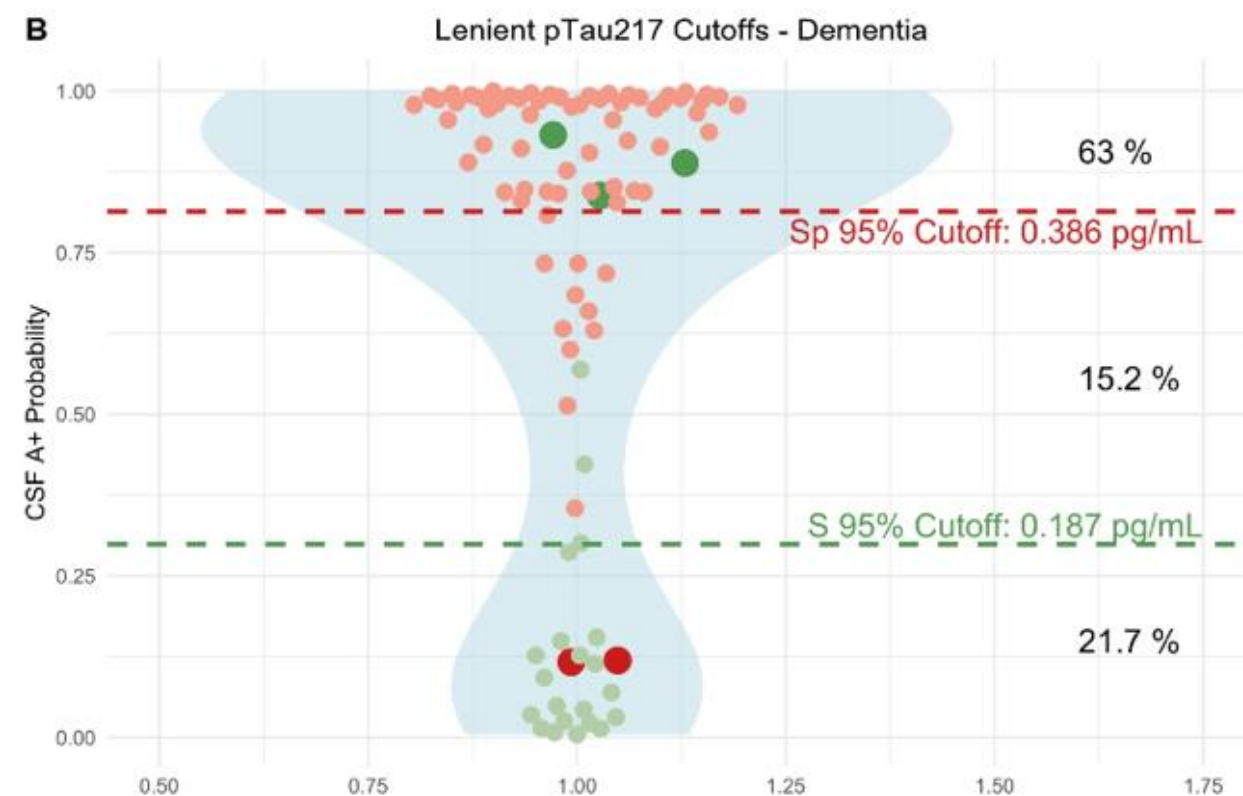
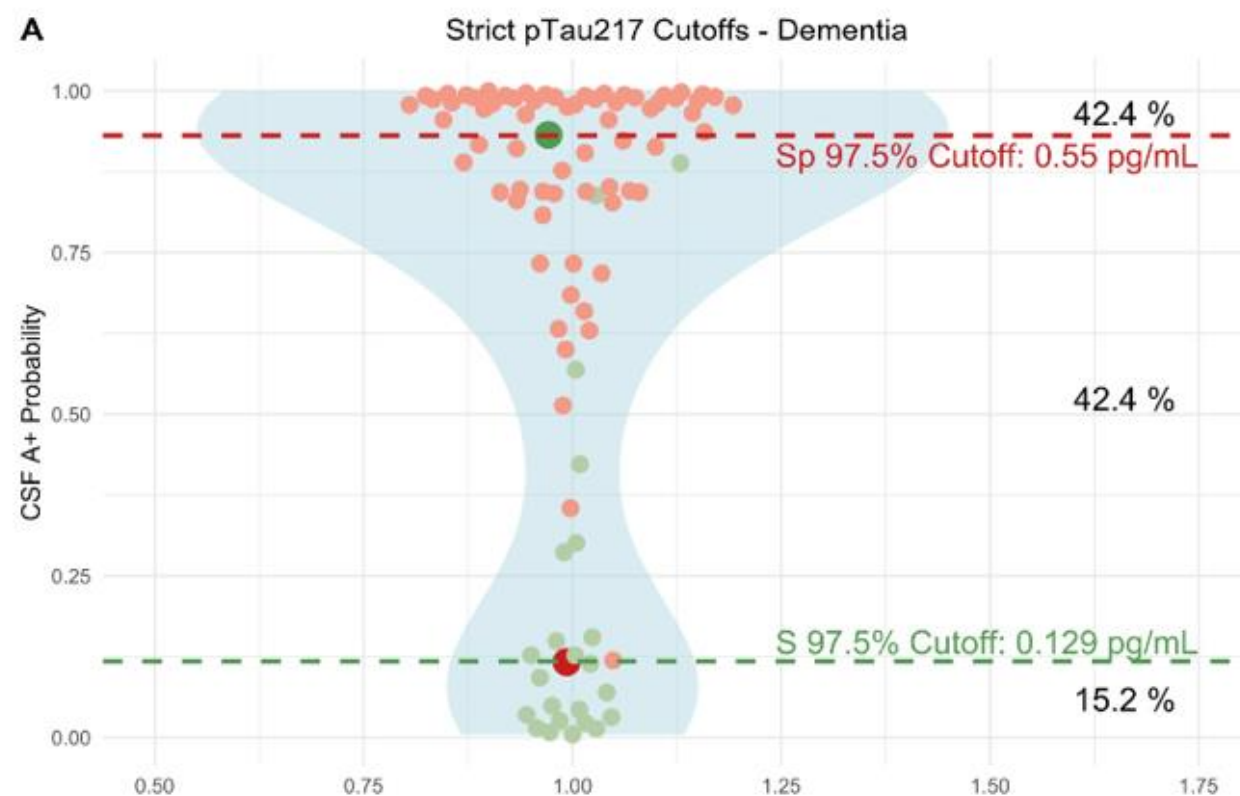
Alzheimer's
Research & Therapy

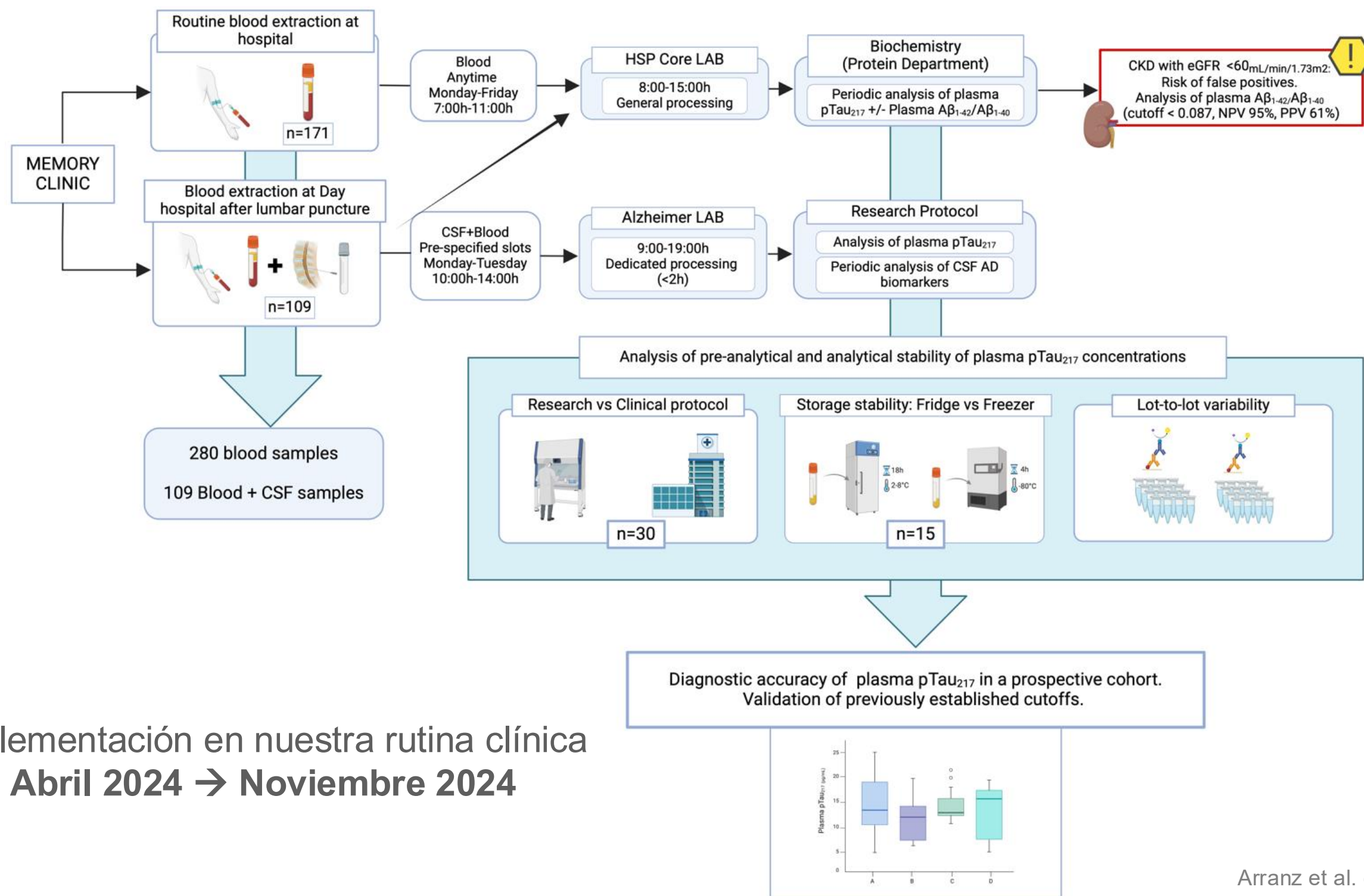
RESEARCH **Open Access**

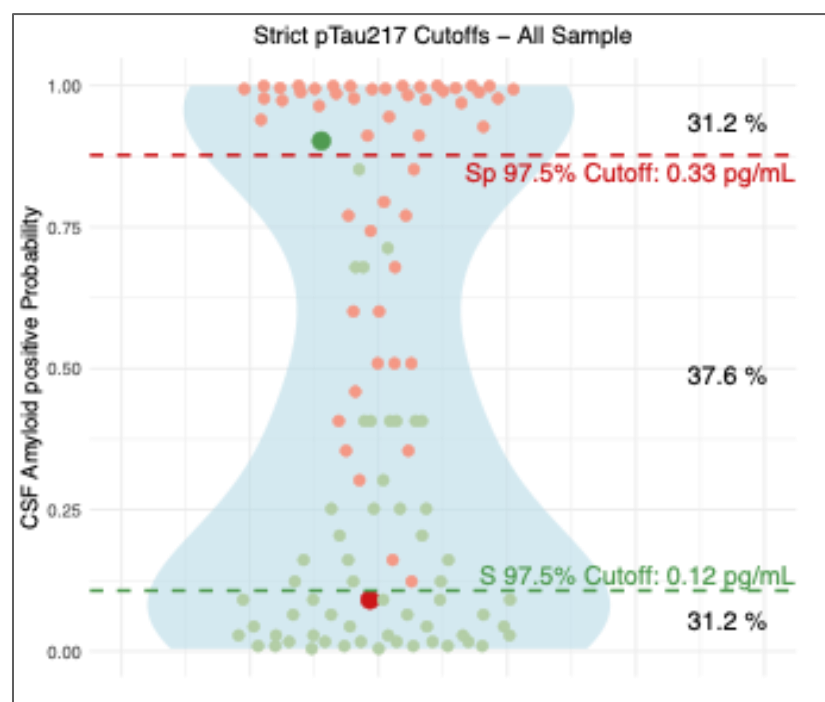
Diagnostic performance of plasma pTau₂₁₇, pTau₁₈₁, Aβ₁₋₄₂ and Aβ₁₋₄₀ in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease

Javier Arranz^{1,2,3}, Nuole Zhu^{1,3,4}, Sara Rubio-Guerra^{1,3}, Íñigo Rodríguez-Baz^{1,2}, Rosa Ferrer², 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*}

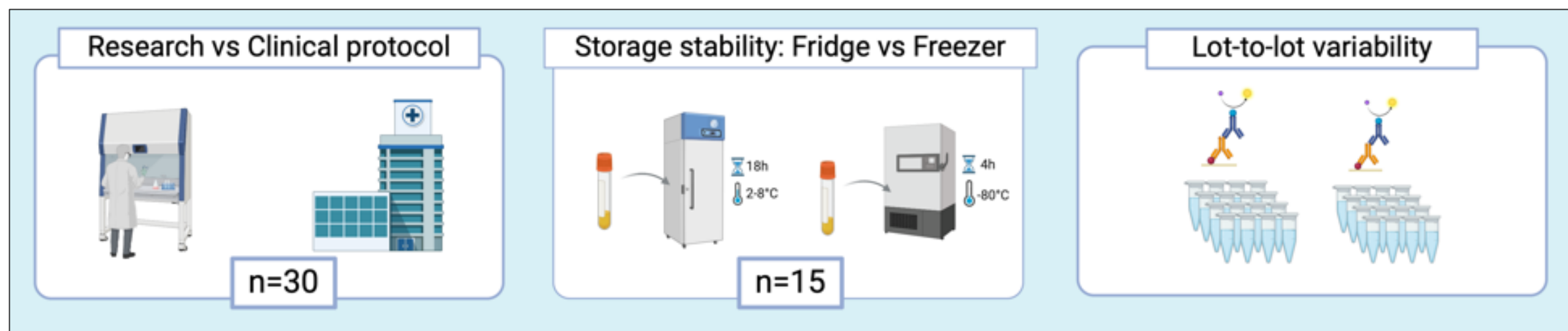
[Check for updates](#)

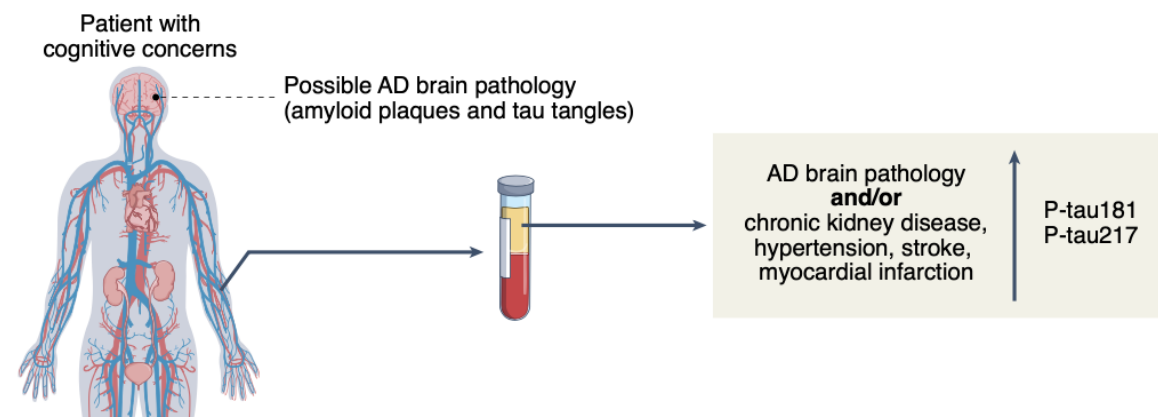
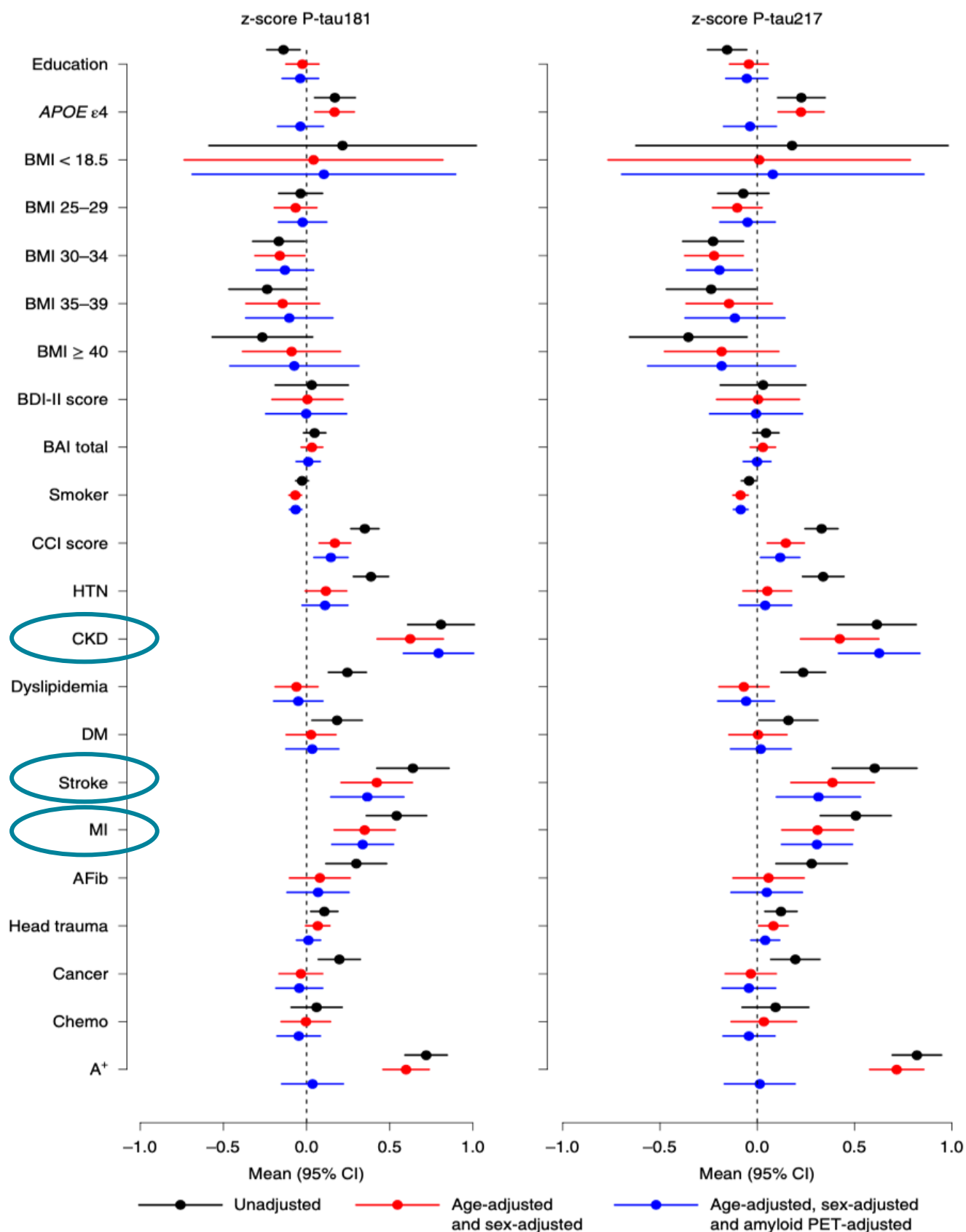






Implementación en nuestra rutina clínica
Abril 2024 → Noviembre 2024





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

Contexto de uso

Desafíos

- 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



- **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
- **Posible 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



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. Abdelnour^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 antiamiloides
- 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

M^a Belén Sánchez
Isabel Sala
Laura Videla
Bessy Benejam
Sílvia Valldeneu
Elena Vera
Ana Cánovas
Laura del Hoyo
Judith 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
Èrika 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 Zsadyani
Alejandra Morcillo-Nieto
Lidia 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

BIOCHEMISTRY DEPARTMENT

Mireia Tondo
Rosa Ferrer

