

The background features a stylized profile of a human head facing right. Inside the head, there are abstract representations of neural pathways and brain structures in shades of purple, green, and blue. Small yellow triangles are scattered around the head, resembling sparks or light points. The title 'MARCADORES EN LCR' is centered in a bold, dark green font with a white outline and a slight drop shadow.

MARCADORES EN LCR

José Miguel Santonja Llabata

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Vigo 2-4/10/08, III Congreso Nacional de Alzheimer


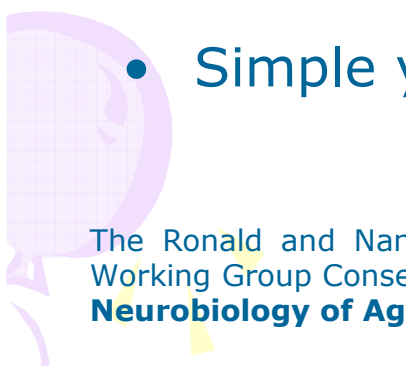


BIOMARCADORES

- Parámetros medibles a nivel molecular o bioquímico que indican que el organismo ha estado expuesto a una sustancia que ha producido un daño.
- Puede indicar que ha habido una exposición o medir el daño que ha producido dicha exposición



CARACTERÍSTICAS

- Capacidad para detectar algún dato fisiopatológico
 - Estar validado
 - Preciso
 - Fiable
 - No invasivo
 - Simple y barato
- 
- 

The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and, National Institute on Aging Working Group Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's disease"
Neurobiology of Aging 1998;19:109-116.


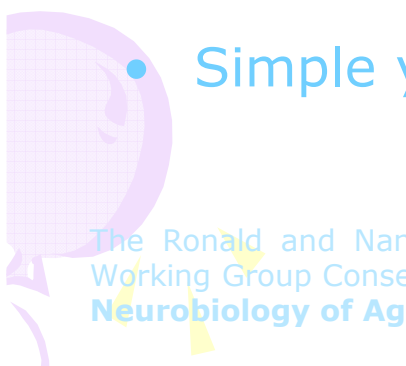


CARACTERISTICAS

- Ayuda diagnóstica
- Posible realizar estudios epidemiológicos
- Capacidad predictiva
- Valoración de respuesta al tratamiento



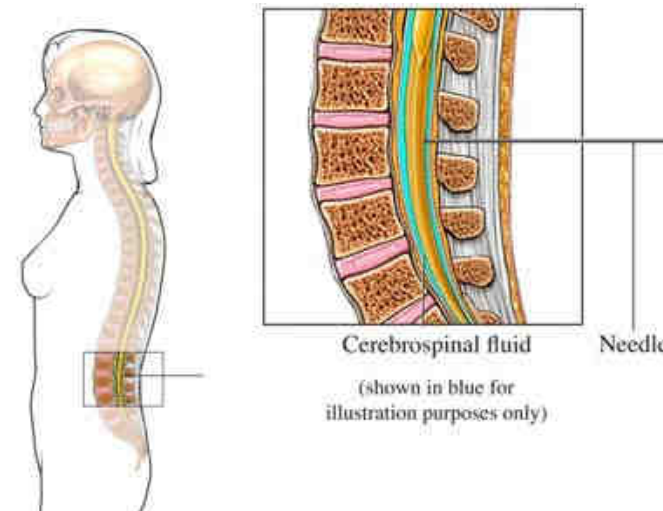
CARACTERÍSTICAS

- Capacidad para detectar algún dato fisiopatológico
 - Estar validado
 - Preciso
 - Fiable
 - **No invasivo**
 - Simple y barato
- 
- 

The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and, National Institute on Aging Working Group Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's disease" **Neurobiology of Aging 1998;19:109-116.**


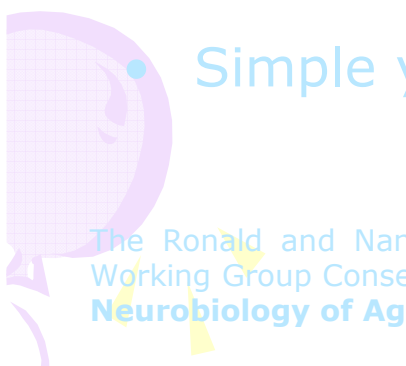
¿POR QUÉ EN LCR?

- Es el fluido biológico más directamente relacionado con el SNC
- Su extracción a través de una punción lumbar por especialistas presenta mínimas complicaciones
- Los hallazgos de los biomarcadores en plasma no ofrecen resultados consistentes





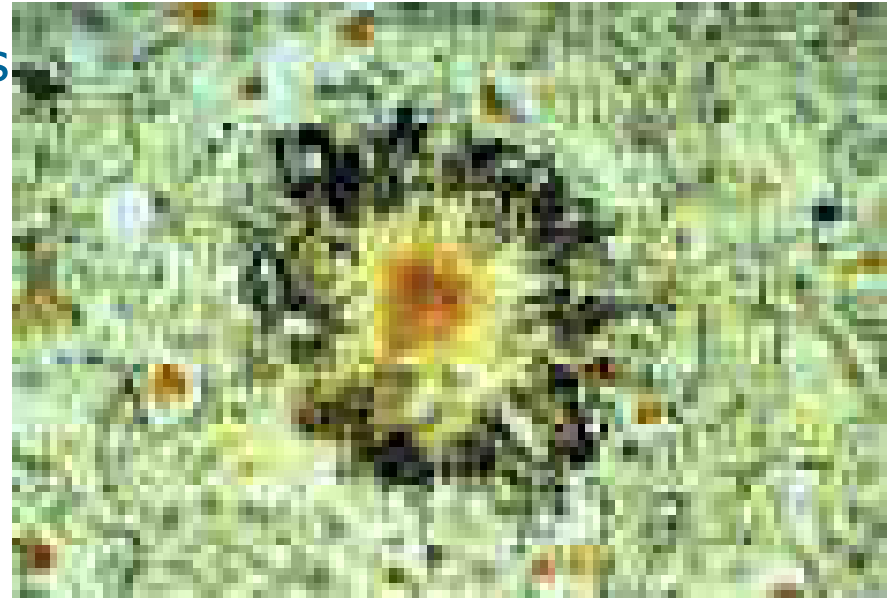
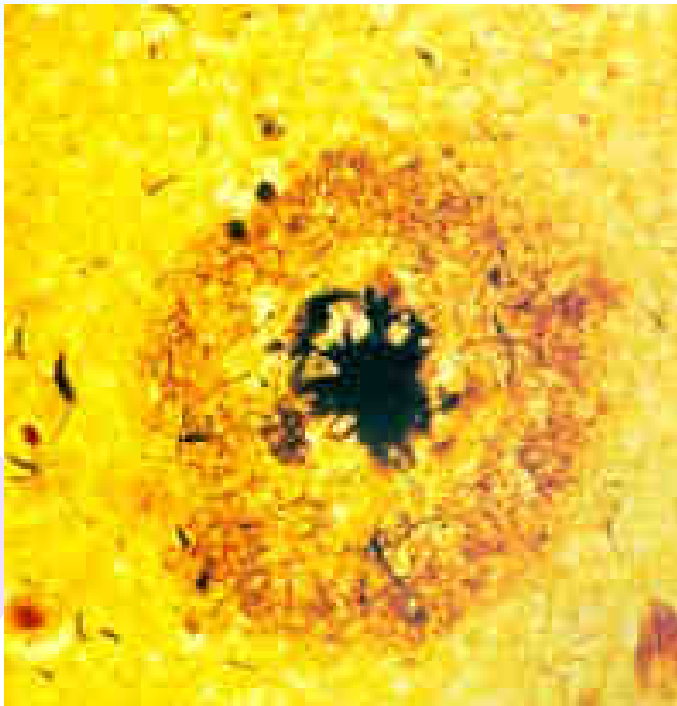
CARACTERÍSTICAS

- **Capacidad para detectar algún dato fisiopatológico**
 - Estar validado
 - Preciso
 - Fiable
 - No invasivo
 - Simple y barato
- 
- 

The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and, National Institute on Aging Working Group Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's disease"
Neurobiology of Aging 1998;19:109-116.

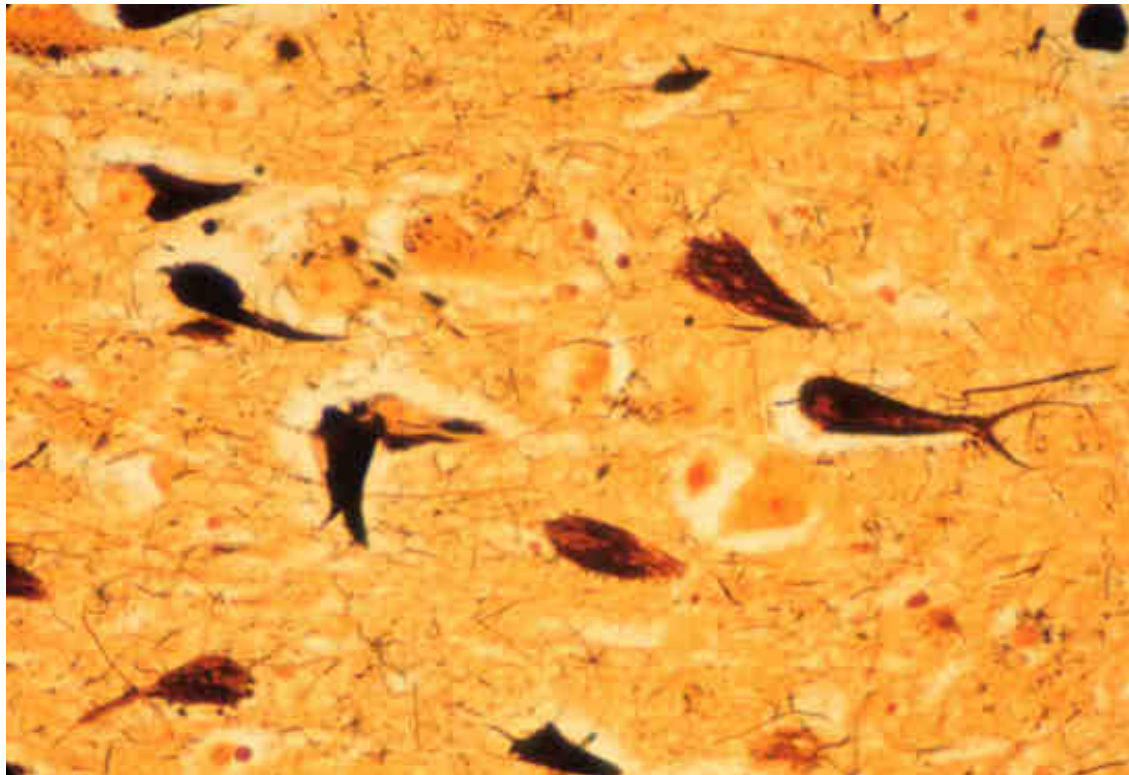
ANATOMÍA PATOLÓGICA

- Placas seniles extraneuronales
 - Centro de amiloide
 - Halo neuritas



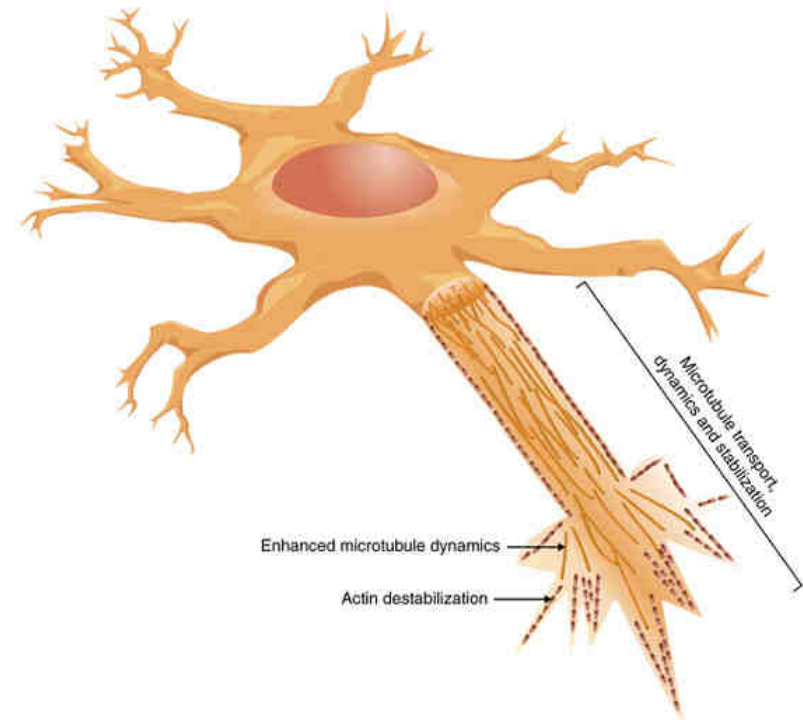
ANATOMÍA PATOLÓGICA

- Ovillos neurofibrilares intraneuronales



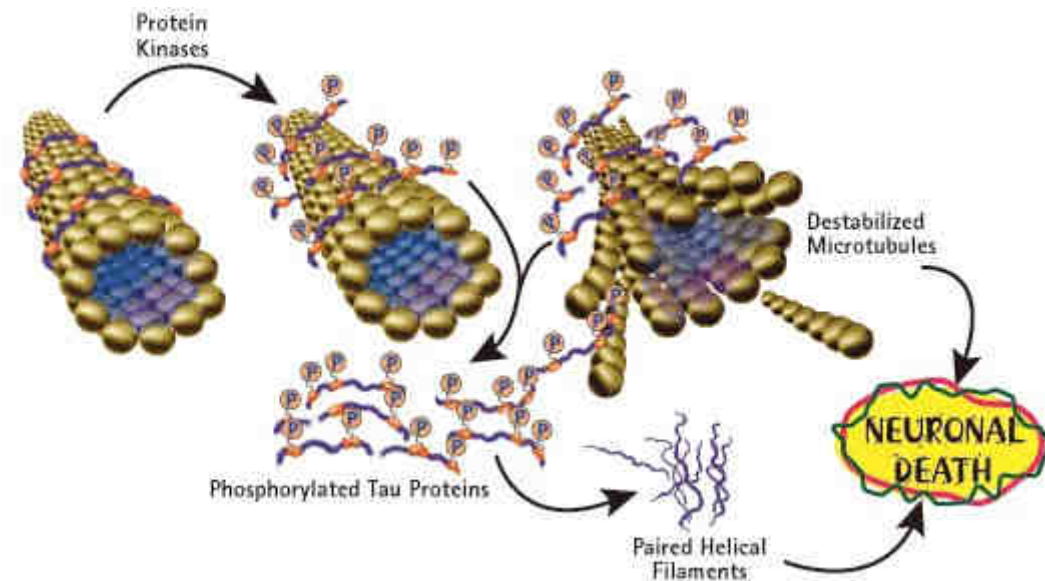
PROTEÍNA TAU

- Es un componente fundamental de los microtúbulos
- Los microtúbulos mantienen el citoesqueleto
- El citoesqueleto de los axones determina la sinapsis
- La proteína tau favorece la conexión interneuronal




OVILLOS NEUROFIBRILARES

- Proteína tau hiperfosforilada
- Altera microtúbulos
- Daña el flujo axonal
- Pares forma helicoidal
- Intraneuronal



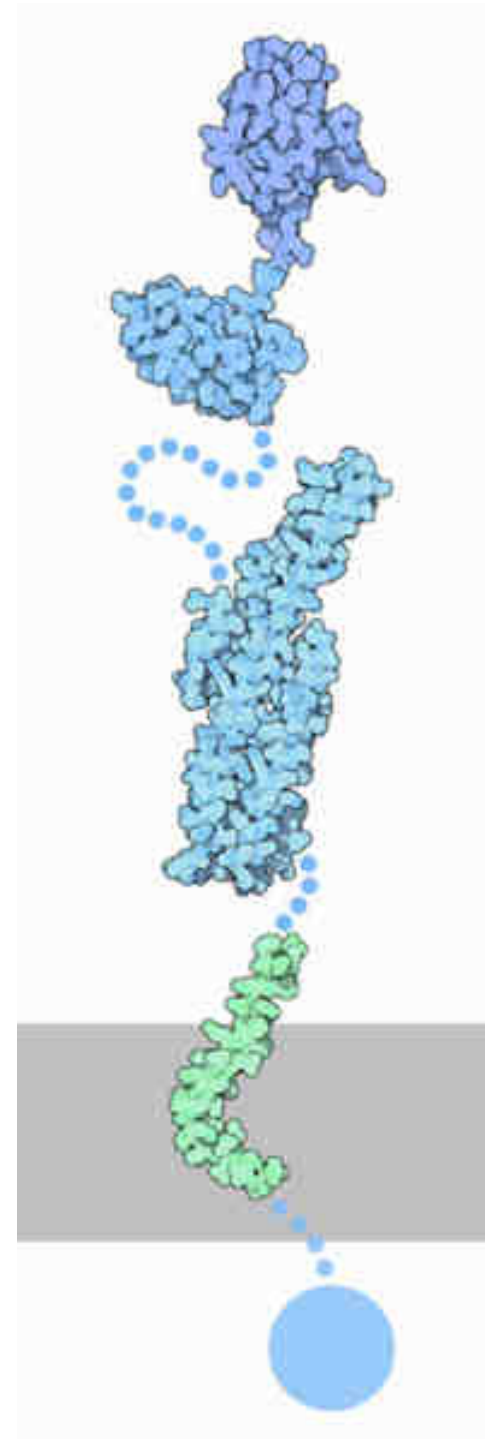


GENÉTICA

- Gen de la proteína precursora del amiloide (PPA)
 - Cromosoma 21
 - Gen de la presenilina 1
 - Cromosoma 14
 - Gen de la presenilina 2
 - Cromosoma 1
 - Gen de la apolipoproteína E (apoE)
 - Cromosoma 19
- 

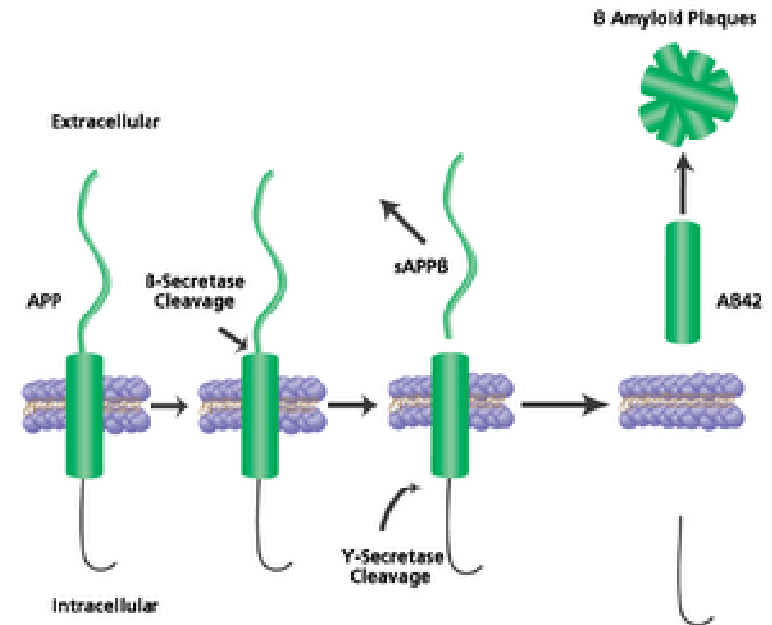
PPA

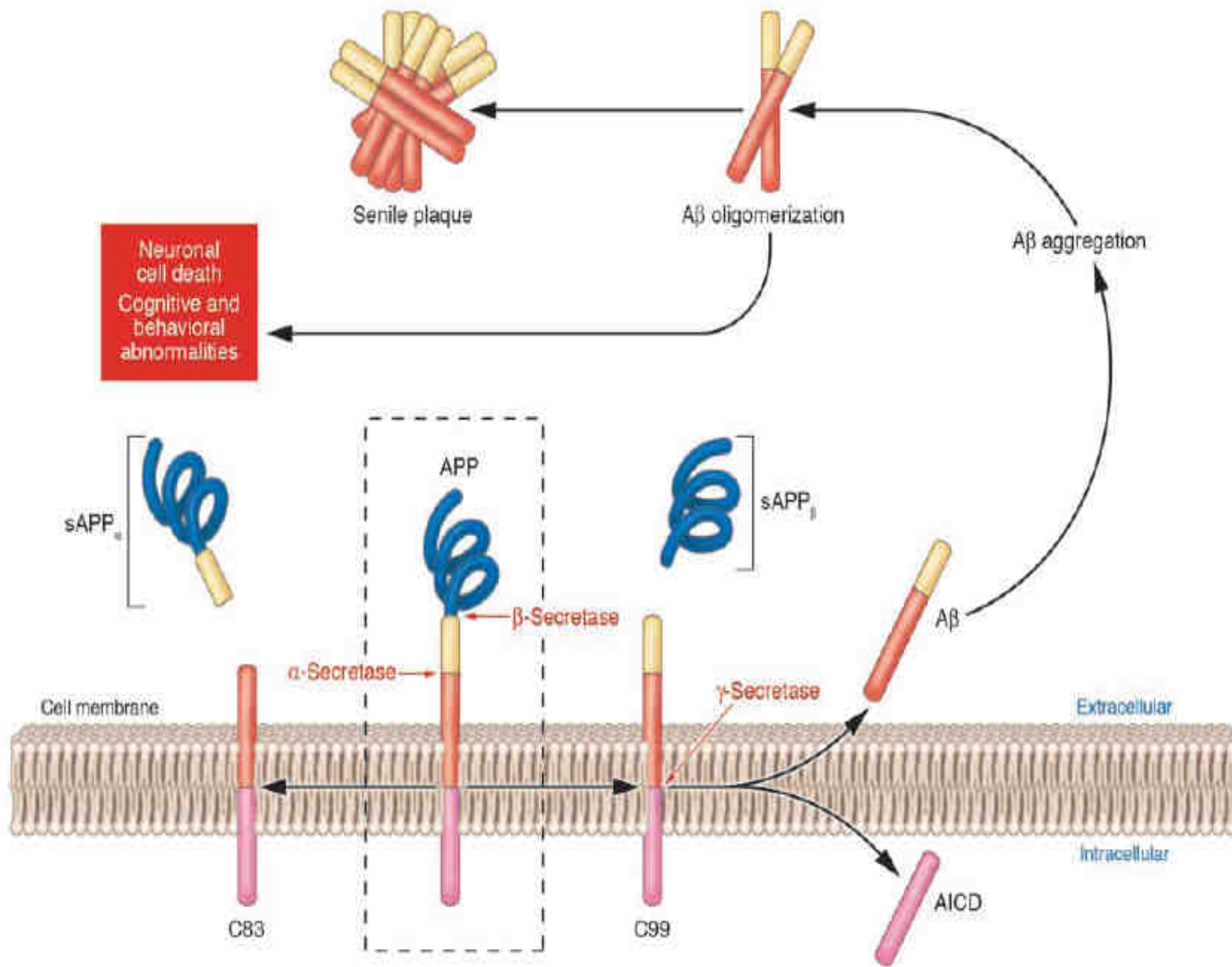
- Glicoproteína transmembrana
- Proteólisis por alfa secretasa:
 - fragmento soluble
 - Neuroplasticidad
 - Estabiliza la homeostasis del calcio
 - Protege de los efectos tóxicos del glutamato y el A β



VÍA AMILOIDOGENICA

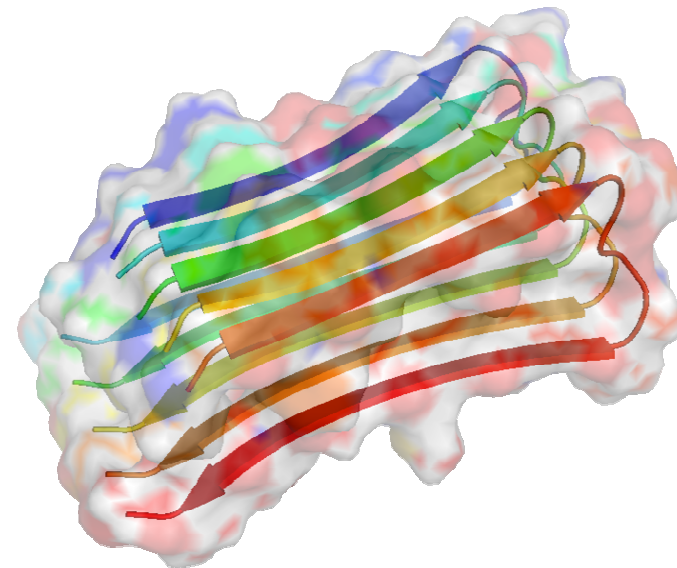
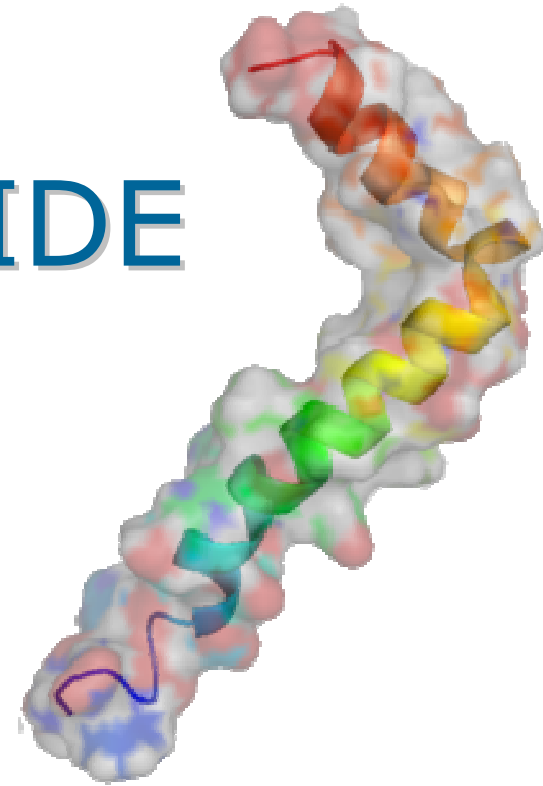
- Proteólisis por β -secretasa (BACE 1)
 - fragmento de 99aa.
 - Proteólisis γ -secretasa:
 - β -amiloide de 40 ó 42aa
 - Agregación extracelular
 - Placa senil





BETA AMILOIDE

- Monómeros solubles de Beta amiloide 42
- Oligómeros insolubles
- Agregación fibrilar
- Neurotoxicidad:
 - Liberación de radicales libres
 - Neuroinflamación
 - Daño celular directo
 - Fosforilación proteína tau

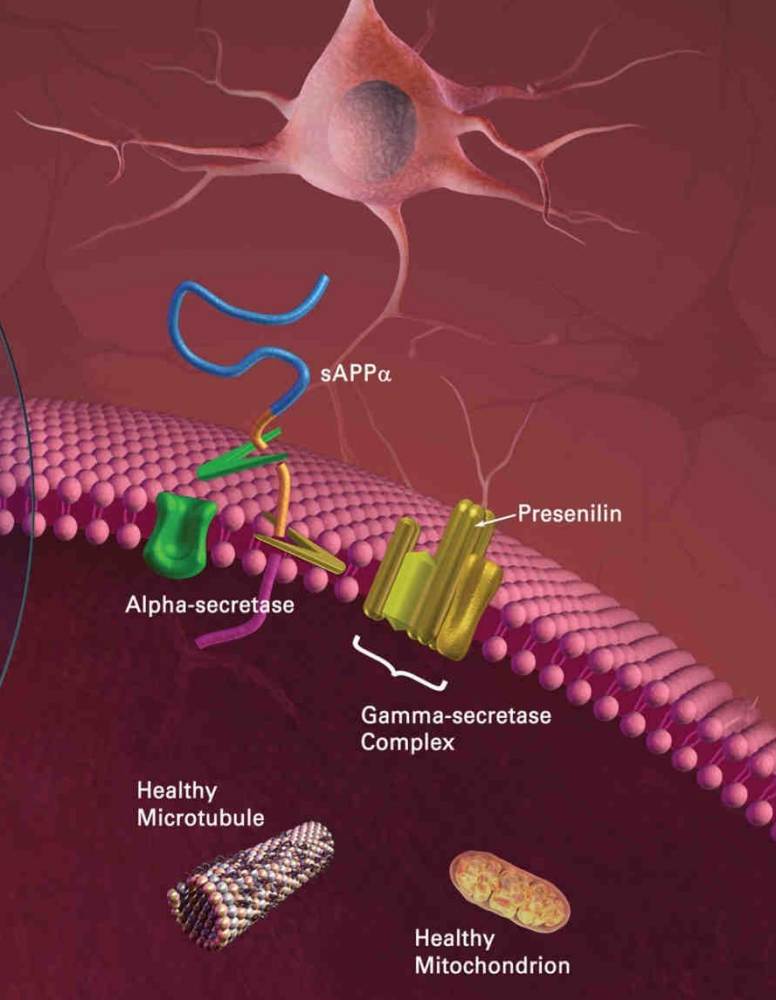
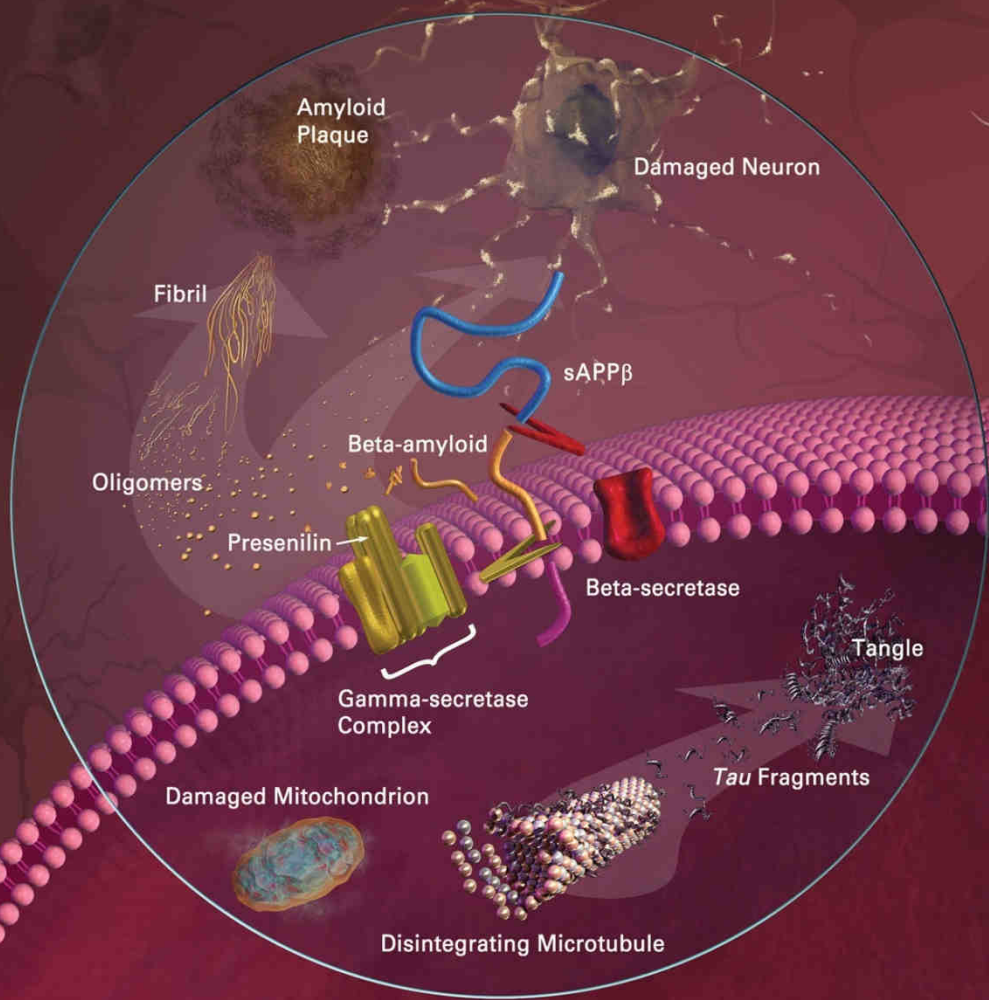


CASCADA AMILOIDE



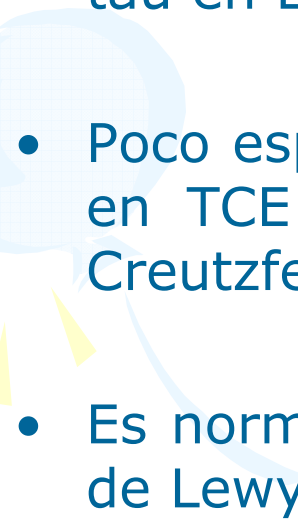

Alzheimer's Disease

Healthy Neuron



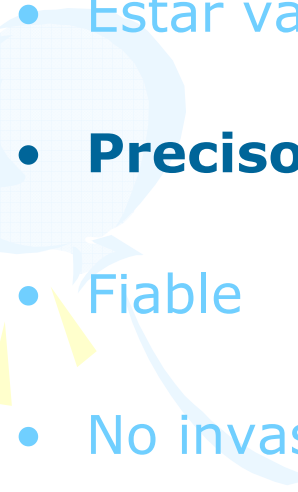
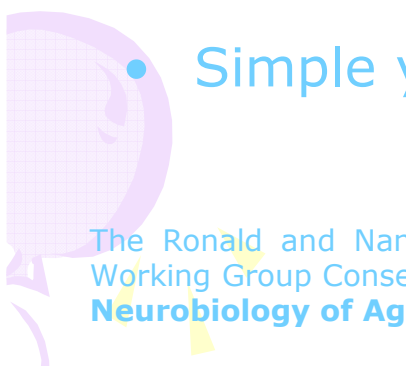


PROTEÍNA TAU ($T\tau$)

- Todos los estudios indican un claro aumento de la proteína tau en LCR de EA con respecto a lo sujetos sanos
 - Poco específico ya que aumenta también en el ictus agudo, en TCE y de forma muy marcada en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
 - Es normal en demencia vascular, frontotemporal o cuerpos de Lewy
 - Indica un daño neuronal axonal
- 
- 



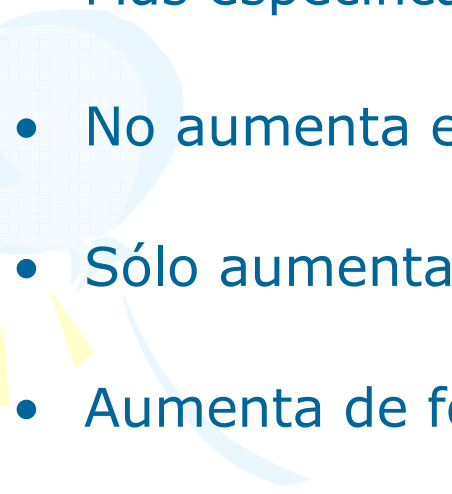

CARACTERÍSTICAS

- Capacidad para detectar algún dato fisiopatológico
 - Estar validado
 - **Preciso**
 - Fiable
 - No invasivo
 - Simple y barato
- 
- 

The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and, National Institute on Aging Working Group Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's disease"
Neurobiology of Aging 1998;19:109-116.


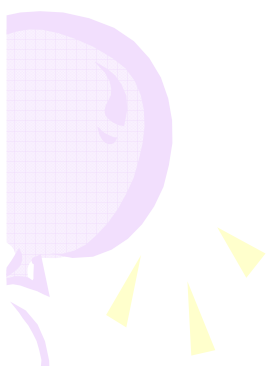


TAU FOSFORILADA (P_{τ})

- Más específica
 - No aumenta en el ictus agudo
 - Sólo aumenta ligeramente en la ECJ
 - Aumenta de forma marcada en la EA
 - Indica el estado de hiperfosforilación de la proteína tau
- 
- 

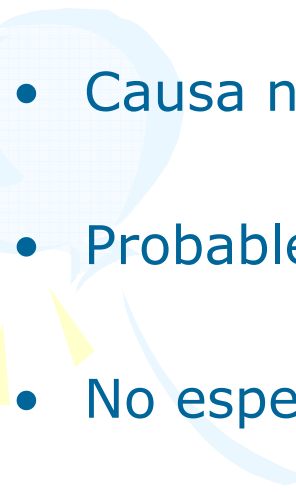



PROTEÍNA BETA AMILOIDE (A β)

- Los primeros estudios cuantificaban el amiloide total
 - No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con EA u otras demencias y sujetos sanos
 - El siguiente paso fue intentar medir el contenido de péptidos de 40 ó 42 aminoácidos
- 
- 

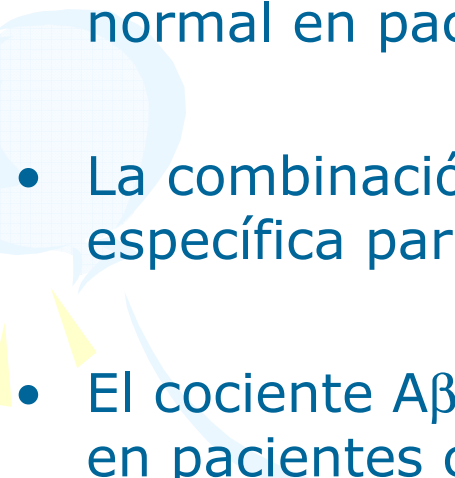
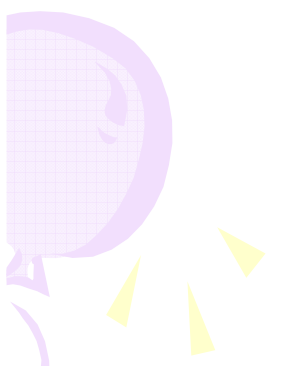


BETA AMILOIDE 42 (A β 42)

- Disminución de hasta el 50% de A β 42 en LCR de pacientes con EA frente a sujetos sanos
 - Causa no del todo aclarada
 - Probable descenso por depósito en las placas de amiloide
 - No específico
 - También disminuido en ECJ, ELA y otras enfermedades neurodegenerativas
- 
- 




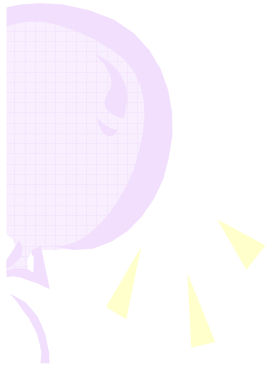
COCIENTE $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

- Se analizó también el contenido en proteína $A\beta_{40}$ que es normal en pacientes con EA
 - La combinación en cociente de ambas proteínas resulta más específica para el diagnóstico
 - El cociente $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ muestra una reducción muy marcada en pacientes con EA
- 
- 



COMBINACIÓN

- 
- El estudio combinado de los marcadores descritos anteriormente mejora la sensibilidad y especificidad para discriminar entre EA y otras demencias
 - La combinación de Aumento de $T\tau$ y disminución de $A\beta_{42}$ consigue una sensibilidad del 89% y una especificidad del 90% aprox según diversos estudios







BACE 1

- El complejo de enzimas proteolíticos llamado Beta secretasa
- Junto con la gamma secretasa/presenilina son necesarios para la producción del péptido beta amiloide
- Aumentados los niveles y su actividad (medida por cambios en su conformación) en pacientes con EA

Zetterberg H, Andreasson U, Hansson O, Wu G, Sankaranarayanan S, Andersson ME, et al. Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. **Arch Neurol** 2008;**65**:1102-7




CARACTERÍSTICAS

- **Ayuda diagnóstica**
 - Posible realizar estudios epidemiológicos
 - Capacidad predictiva
 - Valoración de respuesta al tratamiento
- 
- 



DETERIORO COGNITIVO LIGERO

- Aumento de Proteína Tau y fosfotau
- Disminución de A β 42
- Aumento De BACE 1
- Disminución del cociente Tau/A β 42



Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP, Verbeek MM, Jansen RW, Beijnen JH. Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. **Curr Clin Pharmacol.** 2008;3:123-31.




CARACTERISTICAS

- Ayuda diagnóstica
- Posible realizar estudios epidemiológicos
- **Capacidad predictiva**
- Valoración de respuesta al tratamiento



DETERIORO COGNITIVO LIGERO

- 
- **IMPORTANTE:** Estos hallazgos aparecen en:
 - 90% conversores EA
 - Sólo 10% estables
 - Sensibilidad casi 100% y especificidad de 90% para predecir la evolución de deterioro cognitivo ligero a EA



Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP, Verbeek MM, Jansen RW, Beijnen JH. Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. **Curr Clin Pharmacol. 2008;3:123-31.**



EA PRECLÍNICO

- En un estudio reciente en sujetos mayores de 60 años con un seguimiento a 4 años
- Se realizó estudio con PET amiloide y los sujetos con depósito amiloide in vivo, presentaban \downarrow A β 42 y aumento del cociente tau/A β 42 en LCR
- El cociente proteína tau($T\tau$ o $P\tau$)/A β 42 podía predecir la conversión a deterioro cognitivo ligero y demencia



Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal Fluid tau/-Amyloid42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. **Arch Neurol.** 2007;64:343-349



EA PRECLÍNICO APOE ϵ 4

- Estudios transversales con sujetos sin deterioro cognitivo pero portadores de un alelo APOE ϵ 4
- No son totalmente consistentes
- \downarrow A β 42 pero normalidad de proteína tau
- Indicaría que la \downarrow A β 42 podría ser un marcador muy precoz del inicio de la EA
- Faltan estudios longitudinales




Sunderland T, Mirza N, Putnam KT, et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE ϵ 4 allele. ***Biol Psychiatry* 2004;56: 670–76.**



EA MUY PRECOZ

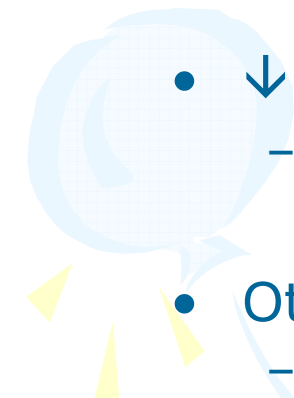
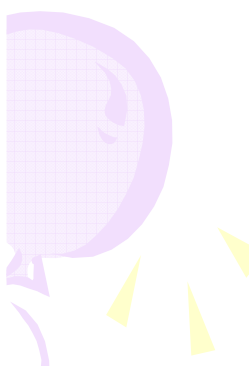
- En un reciente estudio de portadores de una mutación en el gen de la presenilina 1 y APP que produce EA de inicio tardío
- Encontraron niveles elevados de la proteína beta amiloide en plasma que disminuían cuando aparecía el deterioro cognitivo ligero
- También aumento tau y fosfotau en LCR
- Indicaría que en las fases muy precoces se produce un gran aumento de beta amiloide antes de agregarse en placas



Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. **Neurology. 2008;71:85-92.**



OTROS MARCADORES

- ↑ Isoprostano (en EA inicial y DCL)
 - Producto de la peroxidación lipídica
 - Faltan estudios longitudinales
 - ↓ Nephelina
 - Endopeptidasa neuronal implicada en el catabolismo de la A β .
 - Otros:
 - Interleukina 6
 - Agentes proinflamatorios
 - Moléculas promotoras de stress oxidativo
 - BDNF (Brain Derivatives Neurotrophic Factor)
 - Proteínas implicadas en la plasticidad sináptica (*sinapsinas*)
 - Proteómica
 - SAPP alfa y beta
- 
- 



CONCLUSIONES

- El aumento de la proteína tau total y fosforilada, la actividad de la enzima BACE 1 y la disminución del péptido A β 42 aparece desde fases muy precoces de la EA
- La combinación de estos hallazgos mejora claramente la sensibilidad y especificidad del diagnóstico
- Los biomarcadores en LCR son una herramienta diagnóstica muy útil para el diagnóstico precoz de la EA