

Malaltia d'Alzheimer: biomarcadors en LCR i plasma

La malaltia d'Alzheimer és un trastorn neurodegeneratiu progressiu que representa la causa més freqüent de demència a nivell mundial. Es caracteritza per una deterioració progressiva de les funcions cognitives, especialment de la memòria, i condueix a una pèrdua d'autonomia funcional i a canvis en el comportament i la personalitat de la persona afectada.

Els biomarcadors de la malaltia d'Alzheimer permeten el diagnòstic en fases preclíniques i de clínica lleu de la malaltia, i en el futur seran imprescindibles per a monitoritzar els canvis neurològics dels fàrmacs que impedeixin la progressió de la malaltia.

Epidemiologia mundial i a Espanya

L'Alzheimer afecta actualment més de 55 milions de persones a tot el món, segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), essent responsable del 60-70 % dels casos de demència als països desenvolupats. S'estima que aquesta xifra es duplicarà en els pròxims anys a causa de l'envelliment progressiu de la població.

A Espanya, es calcula que aproximadament 800.000 persones pateixen aquesta malaltia, especialment en les edats més avançades. La prevalença augmenta notablement a partir dels 65 anys i afecta més del 40% dels majors de 85 anys.

Factors de risc de la malaltia d'Alzheimer

Els factors de risc de l'Alzheimer es poden dividir en dos grans grups: els modificables i els no modificables.

Entre els factors de risc modificables hi ha la inactivitat física, l'obesitat, l'HTA, la inactivitat cognitiva, uns nivells elevats de colesterol, la diabetis, els traumatismes cranials, el son inadequat o de mala qualitat i l'exposició a tòxics del medi ambient.

Entre els factors no modificables, el més important és l'edat. El risc augmenta exponencialment a partir dels 65 anys. Un altre factor rellevant és la genètica. Existeixen formes familiars de la malaltia, associades a mutacions en gens com APP, PSEN1 i PSEN2, que provoquen una malaltia d'Alzheimer d'aparició precoç. Tanmateix, aquestes formes genètiques són rares (<1%). La forma d'aparició tardana (>65 anys) és la més freqüent i pot involucrar a l'al·lel APOE-ε4, el qual incrementa el risc de desenvolupar la malaltia d'Alzheimer, especialment en els individus homozigots.

Catlab Informa

Fisiopatologia de l'Alzheimer

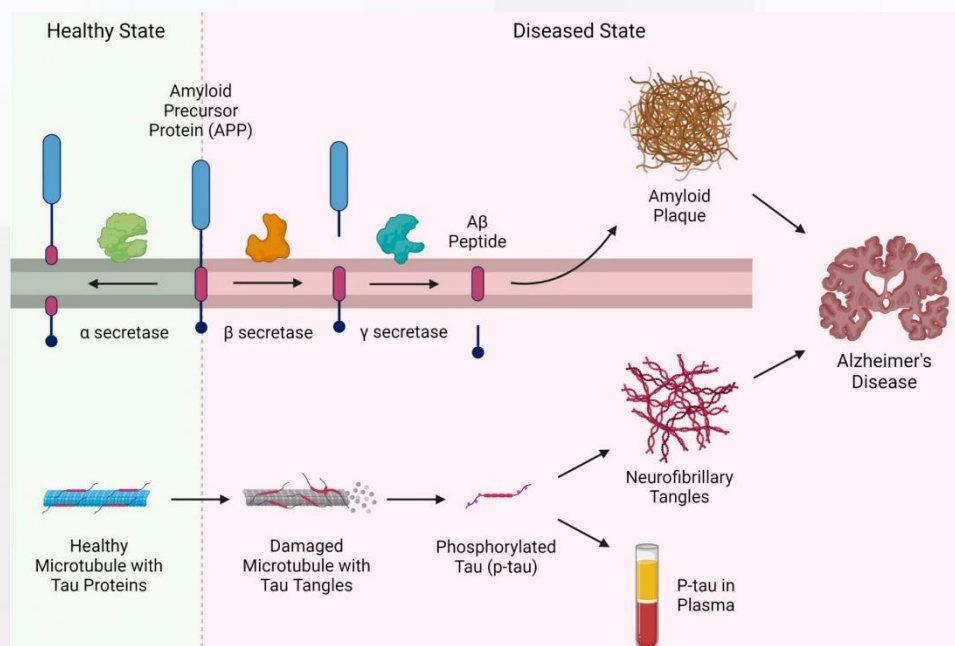
La malaltia d'Alzheimer es caracteritza per dues lesions cerebrals principals: les plaques de beta-amiloide i els cabdells neurofibril·lars.

Les plaques de beta-amiloide són dipòsits extracel·lulars formats per l'acumulació de pèptids beta-amiloide (A β), especialment la forma insoluble A β 1-42. Aquesta proteïna deriva del trencament anormal de la proteïna precursora amiloide (APP). L'acumulació d'A β 1-42 és neurotòxica i interfereix amb la comunicació sinàptica, provoca una resposta inflamatòria microglial i activa processos d'estrès oxidatiu. Mitjançant aquesta via també es forma el pèptid A β 1-40, el qual és el biològicament més abundant. Aquestes plaques s'acumulen principalment a l'escorça cerebral i a l'hipocamp, àrees implicades en la memòria i les funcions cognitives.

Els cabdells neurofibril·lars es formen dins les neurones a partir de la proteïna Tau hiperfosforilada (pTau). Normalment, la proteïna Tau estableix els microtúbuls intracel·lulars, però en l'Alzheimer hi ha una hiperfosforilació aberrant de la proteïna Tau i es formen agregats insolubles que desestabilitzen el citoesquelet neuronal. La presència de cabdells de Tau està altament correlacionada amb la degeneració neuronal i la severitat clínica de la malaltia.

Aquestes dues alteracions desencadenen una cascada de processos patològics: disfunció sinàptica, mort neuronal, neuroinflamació i atrofia cerebral progressiva. Tot plegat comporta la pèrdua de funció cognitiva i el desenvolupament de símptomes clínics.

En les darreres dècades, s'ha proposat un model seqüencial de la malaltia, "la cascada amiloide", on primer apareix l'acumulació d'amiloide, seguida per la taupatia i finalment la neurodegeneració clínica. Aquest model ha permès l'establiment de biomarcadors específics per cada etapa fisiopatològica de la malaltia d'Alzheimer. A més a més, en edats avançades on molts pacients poden presentar una demència mixta, els biomarcadors permeten diferenciar entre les múltiples patologies presents.



Lai R, Li B, Bishnoi R. P-tau217 as a Reliable Blood-Based Marker of Alzheimer's Disease. *Biomedicine*. 2024; 12(8):1836. <https://doi.org/10.3390/biomedicine12081836>

Catlab Informa

Biomarcadors per al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer

En cada fase de la “cascada amiloide” els biomarcadors presenten un perfil determinat i es relacionen amb un aspecte de la fisiopatologia de la malaltia. Actualment per al diagnòstic s'utilitzen els biomarcadors en LCR beta-amiloide 1-42 (A β 42), beta-amiloide 1-40 (A β 40), rati A β 42/A β 40, proteïna Tau total i proteïna Tau fosforilada al residu de treonina 181 (pTau 181).

A β 42: els seus nivells en LCR disminueixen a mesura que s'agrega la proteïna formant els dipòsits insolubles d'amiloide. Els nivells es correlacionen amb la càrrega amiloide cerebral mesurada per PET-amiloide.

A β 40 i rati A β 42/A β 40: A β 40 es troba en quantitats 10 vegades superiors a A β 42 i té un efecte protector en la formació de la placa amiloide. Els seus nivells no varien en la malaltia d'Alzheimer, però la mesura del rati A β 42/A β 40 té un rendiment diagnòstic major que cada biomarcador per separat. Això és degut a que hi ha pacients amb més producció de beta-amiloide. El rati A β permet diferenciar els individus amb nivells normals d'A β 40 i nivells disminuïts de A β 42 d'aquells amb els 2 pèptids disminuïts.

Tau total i rati Tau total/A β 42: nivells elevats de Tau total s'associen a presència de cabdells neurofibril·lars, però la seva elevació no es específica de l'Alzheimer. També s'eleva en casos de lesió cerebral traumàtica, accident cerebrovascular i malaltia de Creutzfeldt-Jakob. El rati Tau total/A β 42 millora el rendiment diagnòstic respecte cada biomarcador per separat.

pTau 181: nivells augmentats s'associen a la presència de cabdells neurofibril·lars específics de la malaltia d'Alzheimer.

En LCR, la combinació de A β 42 i rati A β 42/A β 40 baixos, i de Tau total i pTau 181 elevats, té una elevada sensibilitat i especificitat diagnòstiques per diferenciar la malaltia d'Alzheimer d'altres demències.

En els últims anys s'han desenvolupat **biomarcadors en plasma**, essent la proteïna **pTau 217** el biomarcador emergent més prometedor. Els biomarcadors plasmàtics permeten diagnòstics menys invasius, més cost-efectius i en fases més precoces, millorant l'accessibilitat en fases inicials a les noves teràpies modificadores de la malaltia.

A Catlab, recentment s'han incorporat el biomarcador pTau 217 en plasma, el qual té una precisió diagnòstica elevada en context de clínica de pèrdua de memòria. Es correlaciona directament amb la pèrdua de cèl·lules neuronals i amb la formació de cabdells neurofibril·lars. Presenta una forta correlació amb altres marcadors de la malaltia d'Alzheimer, com els biomarcadors en LCR, el PET-amiloide i el PET-Tau.

Al nostre laboratori s'han definit els següents punts de tall per a pTau 217 en plasma, amb una sensibilitat i una especificitat del 97.5% segons les dades de l'estudi de *J Arranz et al* (2024):

> 0.550 pg/mL	Compatible amb malaltia d'Alzheimer.
0.550 - 0.129 pg/mL	Zona grisa.
< 0.129 pg/mL	No suggereix malaltia d'Alzheimer.

Catlab Informa

Els pacients amb valors en zona grisa, seran els candidats a ampliar l'estudi dels biomarcadors en LCR, PET-amiloide o PET-Tau per confirmar o descartar el diagnòstic.

Tant els biomarcadors en LCR com en plasma, a Catlab es mesuren per quimioluminescència mitjançant l'analitzador Lumipulse® (Fujirebio). Cal destacar la importància de la fase preanalítica de la tècnica: cal utilitzar tubs amb baixa adhesió de proteïnes a la seva superfície (normalment de polipropilè), conservar correctament la mostra i evitar els cicles de congelació i descongelació.

Diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer

El diagnòstic d'Alzheimer es basa en una combinació d'elements clínics i proves complementàries. Cal fer una història clínica detallada i una exploració neurològica i cognitiva. Es poden utilitzar instruments com el MMSE (Mini mental State examination) o el MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

Els principals biomarcadors d'imatge estan basats en les tècniques PET amb traçadors de dipòsits d'A β (PET-amiloide) o Tau (PET-Tau). També pot fer-se un PET cerebral per valorar el metabolisme cerebral (PET-FDG). La RM permet diferenciar l'atròfia associada a la malaltia d'Alzheimer de la d'altres patologies. El diagnòstic pot complementar-se amb biomarcadors en líquid cefalorraquidi (LCR), actualment els més utilitzats, o en plasma.

Els criteris diagnòstics més utilitzats actualment són els del National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) del 2018. Aquests defineixen l'Alzheimer com un procés biològic que s'identifica per biomarcadors tant d'imatge com de LCR. Utilitzen el sistema de classificació AT(N) que segons la presència o absència de 3 biomarcadors defineixen 8 perfils biològics, 4 dels quals s'associen a la malaltia d'Alzheimer. La presència d'aquests biomarcadors pot evidenciar-se mitjançant proves d'imatge o bé l'anàlisi del LCR:

A: biomarcadors de dipòsit A β : PET amiloide, A β 1-42 o rati A β 1-42 / A β 1-40 en LCR.

B: biomarcadors de patologia Tau: PET Tau o pTau en LCR.

N: biomarcadors de neurodegeneració/lesió neuronal: Tau total en LCR, PET-FDG o RM.

Perfils AT(N)			
A-T-(N)-	Biomarcadors d'Alzheimer normals		
A+T-(N)-	Canvi patològic de l'Alzheimer		Espectre continu de l'Alzheimer
A+T+(N)-	Malaltia d'Alzheimer		
A+T+(N)+	Malaltia d'Alzheimer		
A+T-(N)+	Malaltia d'Alzheimer i sospita de canvis patològics no associats a l'Alzheimer		
A-T+(N)-	Canvi patològic no relacionat amb l'Alzheimer.		
A-T-(N)+	Canvi patològic no relacionat amb l'Alzheimer.		
A-T+(N)+	Canvi patològic no relacionat amb l'Alzheimer.		

Catlab Informa

Tractament

Actualment, la malaltia d'Alzheimer no té cura. El tractament inclou estratègies no farmacològiques i farmacològiques. El tractament no farmacològic inclou l'estimulació cognitiva, l'activitat física, modificacions en la dieta i el suport emocional. El tractament farmacològic inclou els inhibidors de l'acetilcolinesterasa (donepezil, rivastigmina, galantamina) i la memantina. En els darrers anys han aparegut noves teràpies modificadores de la malaltia com l'anticòs monoclonal lecanemab (aprobat per la EMA) i donanemab (en fase d'estudi, útil en fases inicials amb poca càrrega de Tau), els quals actuen contra la beta-amiloide, però el seu ús encara és limitat degut a que presenten efectes adversos greus en pacients portadors de l'al·lel E4 del gen APOE.

Mireia Fonolleda Ramboux

FEA Immunologia

Mireia Pallarés Borràs

FEA Anàlisis Clíniques

Núria Pacheco

Resident Anàlisis Clíniques

www.catlab.cat

Referències bibliogràfiques

1. World Health Organization. Dementia. 2023. Disponible a: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Asociación Española de Neurología. Informe sobre la situación de la enfermedad de Alzheimer en España. 2022.
3. McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the NIA-AA workgroups. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-269.
4. Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535-562.
5. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-663.
6. Palmqvist S, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 2020;324(8):772-781.
7. Cummings J, et al. Aducanumab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(4):398-410.
8. Arranz J, et al. Diagnostic performance of plasma pTau217, pTau181, Aβ1-42 and Aβ1-40 in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy* 2024; 16:139.