

Asociaciones longitudinales de biomarcadores plasmáticos con la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer

ARTÍCULOS científicos



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



Asociaciones longitudinales de biomarcadores plasmáticos con la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer

Resumen elaborado sobre la base de Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain With Neurodegeneration in Alzheimer Disease

De Moscoso A, Grothe M, Schöll M y colaboradores; integrantes de University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia

El artículo original fue publicado en JAMA Neurology 78(4):1-12, Abr 2021

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la acumulación de placas de amiloide beta (Abeta) y ovillos neurofibrilares de tau hiperfosforilada en el cerebro, y estos cambios neuropatológicos forman parte de una cascada de eventos que dan lugar a un patrón de neurodegeneración característico, seguido de un deterioro cognitivo progresivo. Las pruebas recientes indican que los biomarcadores sanguíneos podrían ser útiles para detectar la patología de la EA. La tau fosforilada en la treonina 181 (p-tau181) en plasma se propuso como un biomarcador de fácil acceso para la detección de la patología de la EA, pero su capacidad para determinar la progresión de la enfermedad sigue sin estar clara. En concreto, sigue sin estar claro: 1) cómo la p-tau181 plasmática basal y longitudinal se asocia con la neurodegeneración progresiva específica de la EA; 2) si la p-tau181 plasmática proporciona información complementaria a los biomarcadores plasmáticos de neurodegeneración no específicos de la enfermedad, como los neurofilamentos de cadena ligera (NfL), y 3) cómo los marcadores de neurodegeneración por imagen median la asociación entre la p-tau181 plasmática y el deterioro cognitivo. El objetivo de este estudio fue determinar el potencial de los niveles longitudinales de p-tau181 en plasma para evaluar la progresión de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en la EA, en comparación con NfL en plasma, un marcador de lesión neuronal no específico de la enfermedad.

Métodos

Este estudio de cohorte longitudinal obtuvo la información de las base de datos *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) desde el 1 de febrero de 2007 hasta el 6 de junio de 2016. Se recolectaron muestras de sangre para un seguimiento de hasta 8 años. Las mediciones de p-tau181 se realizaron en 2020. El diseño del estudio fue de observación y multicéntrico, participaron

1113 participantes, con la inclusión de individuos sin deterioro cognitivo, así como pacientes con deterioro cognitivo (deterioro cognitivo leve y demencia por EA). Los participantes fueron elegibles para su inclusión si presentaron mediciones plasmáticas de p-tau181 y NfL y, al menos, una tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) con fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18 (FDG) o una resonancia magnética estructural realizada en la misma visita del estudio. Los criterios de exclusión comprendieron cualquier trastorno neurológico significativo que no fuera la presunción de EA; presencia de infección, infarto o lagunas múltiples detectadas por resonancia magnética, y cualquier enfermedad sistémica significativa que pudiera dificultar el cumplimiento del protocolo. Se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de p-tau181 y NfL en plasma con tecnología de matriz de moléculas individuales.

Se investigaron las asociaciones entre los niveles de biomarcadores plasmáticos basales y longitudinales y el cambio longitudinal en el hipometabolismo, la atrofia y la cognición.

Los criterios principales de valoración fueron los marcadores longitudinales por imágenes de neurodegeneración (PET FDG y resonancia magnética estructural) y los puntajes de los test cognitivos (*Preclinical Alzheimer Cognitive Composite* y *Alzheimer Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale*).

Resultados

De los 1113 participantes (edad promedio 74 ± 7.6 años; 600 hombres [53.9%]; 992 participantes blancos no hispanos [89.1%]), un total de 378 individuos (34%) no presentaron deterioro cognitivo y 735 (66%) tuvieron deterioro cognitivo. Del grupo con deterioro cognitivo, 537 (73.1%) tuvieron deterioro cognitivo leve y 198, (26.9%) demencia por EA. Los niveles plasmáticos más altos de p-tau181 se asociaron con una progresión longitudinal más rápida del hipometabolismo y la atrofia entre los individuos con deterioro cognitivo en zonas vulnerables a la EA. Los cambios longitudinales de la p-tau181 en plasma se asociaron con el deterioro cognitivo (sin deterioro cognitivo: $r = -0.24$, $p < 0.001$; deterioro cognitivo: $r = 0.34$, $p < 0.001$) y con una disminución prospectiva del metabolismo de la glucosa (sin deterioro cognitivo: $r = -0.05$, $p = 0.48$; deterioro cognitivo: $r = -0.27$, $p < 0.001$) y del volumen de la materia gris (sin deterioro cognitivo: $r = -0.19$, $p < 0.001$; deterioro cognitivo: $r = -0.31$, $p < 0.001$) en regiones cerebrales muy características de la EA (Figura 1).

Estas asociaciones se limitaron a los individuos con Abeta positivo. Tanto la p-tau181 en plasma como los NfL se relacionaron de forma independiente con la cognición y la neurodegeneración en las regiones cerebrales típicamente afectadas en la EA. Sin embargo, los NfL también se asociaron con la neurodegeneración en regiones cerebrales que excedieron este patrón espacial típico de la EA en los participantes con Abeta negativo. Los análisis de mediación descubrieron que aproximadamente entre el 25% y el 45% de los resultados de la p-tau181 en plasma sobre las medidas de cognición estaban mediados por los marcadores de neurodegeneración derivados de las neuroimágenes, lo que indica vínculos entre la p-tau181 en plasma y la cognición independientes de estas medidas.

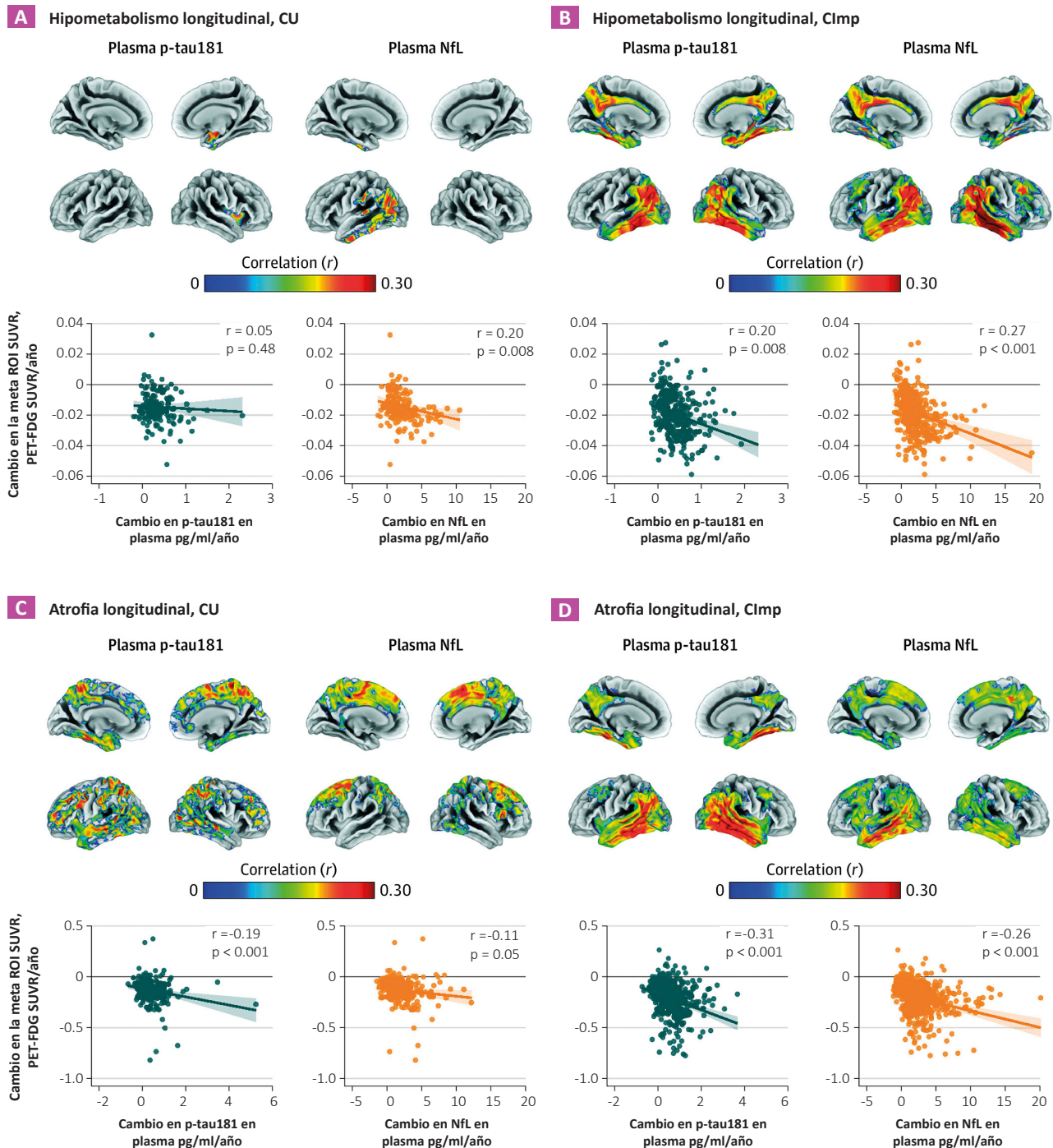


Figura 1. Asociaciones de los cambios de la Tau fosforilada en la treonina 181 (P-tau181) y los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) en el plasma con la disminución del metabolismo de la glucosa y el aumento de la atrofia. Las líneas de regresión mostradas en los gráficos se calcularon mediante el ajuste de las covariables en el modelo lineal a los niveles promedios del grupo (sin deterioro cognitivo [CU] o con deterioro cognitivo [Clmp]) y las variables categóricas a la referencia (sexo femenino y, para las medidas de atrofia, intensidad de campo 3-T). Se muestran las asociaciones ajustadas por edad y sexo del cambio de p-tau181 y NfL en plasma con la progresión del hipometabolismo a nivel de vóxel (fila superior) y de metarregión de interés (ROI) de la enfermedad de Alzheimer (fila inferior) en individuos con CU (A) y Clmp (B). Para tener en cuenta la diferencia en el tamaño de las muestras, los resultados de los análisis por vóxeles se ajustaron al nivel de vóxeles a $p < 0.01$ (no corregido) para el grupo CU y a $p < 0.001$ (no corregido) para Clmp. Todos los mapas se limitaron aún más a nivel de grupos, con restricción de los resultados a los grupos con un número de vóxeles mayor que el número esperado de vóxeles predicho según la teoría del campo aleatorizado. Las asociaciones ajustadas por edad y sexo de los cambios plasmáticos de p-tau181 y NfL con la progresión de la atrofia se muestran a nivel de vóxel (fila superior) y de ROI de la señal de EA (fila inferior) en individuos con CU (C) y Clmp (D). Los resultados de los análisis por vóxel se ajustaron a $p < 0.01$ (sin corregir) para el grupo de CU y a $p < 0.001$ (sin corregir) para Clmp. Todos los mapas se ajustaron a $p < 0.05$ (error corregido por familia) a nivel de grupo. La tabla electrónica del Suplemento 1 muestra los análisis de ROI mediante el volumen del hipocampo.

PET, tomografía por emisión de positrones; FDG, fluorodesoxiglucosa marcada con flúor 18; SUVR, relación de valor de captación estandarizado.

Discusión y conclusión

En este estudio de cohorte, que incluyó a 1113 participantes del estudio multicéntrico ADNI, los aumentos basales y longitudinales de p-tau181 en el plasma se asociaron con la neurodegeneración progresiva y longitudinal en regiones cerebrales características de la EA, así como con el deterioro cognitivo, solo entre los participantes con Abeta cerebral elevado. Sin embargo, los NfL en plasma se asociaron con la progresión de la enfermedad independientemente del Abeta y de la p-tau181 plasmática. En conjunto, estos resultados indican el potencial de la p-tau181 en plasma como una herramienta rentable y accesible para estimar y monitorizar la progresión de la patología específica de la EA y amplían los resultados de estudios anteriores, que se centraron principalmente en la capacidad de la p-tau181 en plasma para establecer el grado de la enfermedad.

Uno de los principales hallazgos del presente estudio fue la observación de que los incrementos longitudinales de la p-tau181 en plasma fueron paralelos al empeoramiento del hipometabolismo, la atrofia y el deterioro cognitivo. Estas asociaciones, aunque generalmente más sustanciales en el grupo con deterioro cognitivo, también fueron significativas en los individuos sin deterioro cognitivo. Estos datos indican que los aumentos de p-tau181 en plasma podrían capturar los procesos neurodegenerativos relacionados con la EA, incluso en etapas tempranas y presintomáticas de la enfermedad y apoyan el uso de mediciones repetidas de los niveles del biomarcador p-tau181 en plasma a lo largo del tiempo para el seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, algunos de los tamaños de los efectos observados fueron relativamente pequeños, especialmente en el grupo sin deterioro cognitivo. Por lo tanto, es necesaria la realización de futuros estudios para dilucidar la importancia clínica de los biomarcadores plasmáticos longitudinales para el seguimiento de la enfermedad en diferentes poblaciones de riesgo.

En conclusión, los resultados del estudio indican que la p-tau181 plasmática es un marcador accesible, mínimamente invasivo, para predecir y monitorizar la neurodegeneración y el deterioro cognitivo, y, a diferencia de los NfL plasmáticos, es específico de la EA. Además, avalan el uso de biomarcadores plasmáticos como medidas para monitorizar la progresión de la EA en la práctica clínica y en los estudios clínicos sobre el tratamiento.