

Enfermedad de Alzheimer: biomarcadores en LCR y plasma

La enfermedad de Alzheimer es un progresivo trastorno neurodegenerativo que representa la causa más frecuente de demencia a nivel mundial. Se caracteriza por un progresivo deterioro de las funciones cognitivas, especialmente de la memoria, y conduce a una pérdida de autonomía funcional ya cambios en el comportamiento y la personalidad de la persona afectada.

Los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer permiten el diagnóstico en fases preclínicas y de clínica leve de la enfermedad, siendo imprescindibles en el futuro para monitorizar los cambios neurológicos de los fármacos que impidan la progresión de la enfermedad.

Epidemiología mundial y en España

El Alzheimer afecta actualmente a más de 55 millones de personas en todo el mundo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo responsable del 60-70% de los casos de demencia a los países desarrollados. Se estima que ésta cifra se duplicará en los próximos años debido al envejecimiento progresivo de la población.

En España, se calcula que aproximadamente 800.000 personas sufren esta enfermedad, especialmente en las edades más avanzadas. La prevalencia aumenta notablemente a partir de los 65 años y afecta a más del 40% de los mayores de 85 años.

Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer

Los factores de riesgo del Alzheimer se pueden dividir en dos grandes grupos: los modificables y los no modificables.

Entre los factores de riesgo modificables están la inactividad física, la obesidad, la HTA, la inactividad cognitiva, unos niveles elevados de colesterol, la diabetes, los traumatismos craneales, el sueño inadecuado o de mala calidad y la exposición a tóxicos del medio ambiente.

Entre los factores no modificables, lo más importante es la edad. El riesgo aumenta exponencialmente a partir de los 65 años. Otro factor relevante es la genética. Existen formas familiares de la enfermedad, asociadas a mutaciones en genes como APP, PSEN1 y PSEN2, que provocan una enfermedad de Alzheimer de aparición precoz. Sin embargo, estas formas genéticas son raras (<1%). La forma de aparición tardía (>65 años) es la más frecuente y puede involucrar al alelo APOE-ε4, el cual incrementa el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, especialmente en los individuos homocigotos.

Catlab Informa

Fisiopatología del Alzheimer

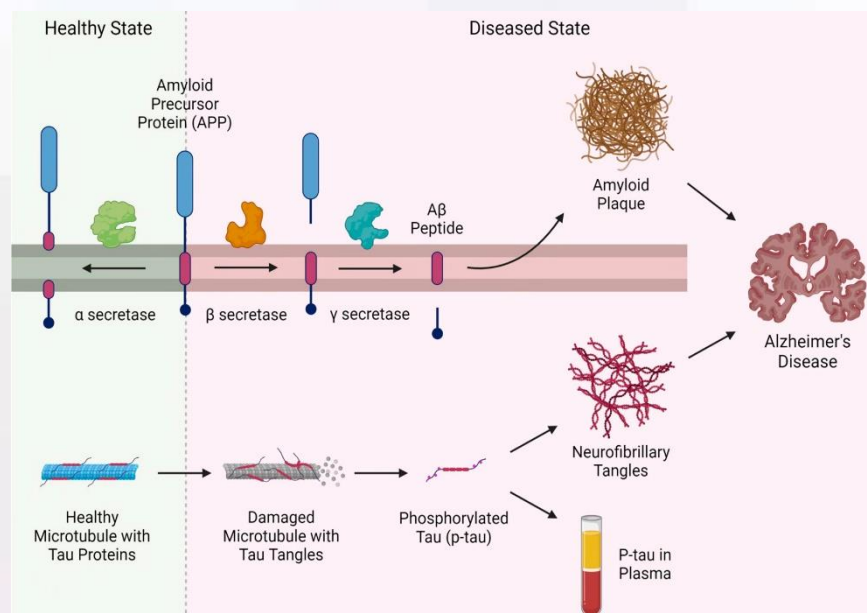
La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos lesiones cerebrales principales: las placas de beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares.

Las placas de beta-amiloide son depósitos extracelulares formados por la acumulación de péptidos beta-amiloide ($A\beta$), especialmente la forma insoluble $A\beta$ 1-42. Esta proteína deriva de la rotura anormal de la proteína precursora amiloide (APP). La acumulación de $A\beta$ 1-42 es neurotóxica e interfiere con la comunicación sináptica, provoca una respuesta inflamatoria microglial y activa procesos de estrés oxidativo. Mediante esta vía también se forma el péptido $A\beta$ 1-40, el cual es biológicamente más abundante. Estas placas se acumulan principalmente en la corteza cerebral y en el hipocampo, áreas implicadas en la memoria y las funciones cognitivas.

Los ovillos neurofibrilares se forman dentro de las neuronas a partir de la proteína Tau hiperfosforilada (pTau). Normalmente, la proteína Tau estabiliza los microtúbulos intracelulares, pero en el Alzheimer hay una hiperfosforilación aberrante de la proteína Tau y se forman agregados insolubles que desestabilizan el citoesqueleto neuronal. La presencia de ovillos de Tau está altamente correlacionada con la degeneración neuronal y la severidad clínica de la enfermedad.

Éstas dos alteraciones desencadenan una cascada de procesos patológicos: disfunción sináptica, muerte neuronal, neuroinflamación y atrofia cerebral progresiva. Todo junto conlleva la pérdida de función cognitiva y el desarrollo de síntomas clínicos.

En las últimas décadas, se ha propuesto un modelo secuencial de la enfermedad, “la cascada amiloide”, donde primero aparece la acumulación de amiloide, seguida por la taupatía y finalmente la neurodegeneración clínica. Éste modelo ha permitido el establecimiento de biomarcadores específicos por cada etapa fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer. Además, en edades avanzadas donde muchos pacientes pueden presentar una demencia mixta, los biomarcadores permiten diferenciar entre las múltiples patologías presentes.



Lai R, Li B, Bishnoi R. P-tau217 as a Reliable Blood-Based Marker of Alzheimer's Disease. *Biomedicines*. 2024; 12(8):1836.

Catlab Informa

Biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

En cada fase de la “cascada amiloide” los biomarcadores presentan un perfil determinado y se relacionan con un aspecto de la fisiopatología de la enfermedad. Actualmente para el diagnóstico se utilizan los biomarcadores en LCR beta- amiloide 1-42 ($A\beta_{42}$), beta- amiloide 1-40 ($A\beta_{40}$), ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, proteína Tau total y proteína Tau fosforilada en el residuo de treonina 181 (pTau 181).

$A\beta_{42}$: sus niveles en LCR disminuyen a medida que se agrega la proteína formando los depósitos insolubles de amiloide . Los niveles se correlacionan con la carga amiloide cerebral medida por PET-amiloide.

$A\beta_{40}$ y ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$: $A\beta_{40}$ se encuentra en cantidades 10 veces superiores a $A\beta_{42}$ y tiene un efecto protector en la formación de la placa amiloide. Sus niveles no varían en la enfermedad de Alzheimer, pero la medida de la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ tiene un rendimiento diagnóstico mayor que cada biomarcador por separado. Esto es debido a que hay pacientes con más producción de beta-amiloide. La ratio $A\beta$ permite diferenciar los individuos con niveles normales de $A\beta_{40}$ y niveles disminuidos de $A\beta_{42}$ de aquellos con los 2 péptidos disminuidos.

Tau total y ratio Tau total/ $A\beta_{42}$: niveles elevados de Tau total se asocian a presencia de ovillos neurofibrilares, pero su elevación no es específica del Alzheimer. También se elevan en casos de lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La ratio Tau total/ $A\beta_{42}$ mejora el rendimiento diagnóstico respecto a cada biomarcador por separado.

pTau 181: niveles aumentados se asocian a la presencia de ovillos neurofibrilares específicos de la enfermedad de Alzheimer.

En LCR, la combinación de $A\beta_{42}$ y ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ bajos, y de Tau total y pTau 181 elevados, tiene una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras demencias.

En los últimos años se han desarrollado **biomarcadores en plasma**, siendo la proteína **pTau 217** el biomarcador emergente más prometedor. Los biomarcadores plasmáticos permiten diagnósticos menos invasivos, más coste-efectivos y en fases más precoces, mejorando la accesibilidad en fases iniciales a las nuevas terapias modificadoras de la enfermedad.

En Catlab, recientemente se han incorporado el biomarcador pTau 217 en plasma, que tiene una precisión diagnóstica elevada en contexto de clínica de pérdida de memoria. Se correlaciona directamente con la pérdida de células neuronales y con la formación de ovillos neurofibrilares. Presenta una fuerte correlación con otros marcadores de la enfermedad de Alzheimer, como los biomarcadores en LCR, PET-amiloide y PET-Tau.

En nuestro laboratorio se han definido los siguientes puntos de corte para pTau 217 en plasma, con una sensibilidad y especificidad del 97.5% según los datos del estudio de *J Arranz et al* (2024):

Catlab Informa

> 0.550 pg/mL	Compatible con enfermedad de Alzheimer.
0.550 - 0.129 pg/mL	Zona gris.
< 0.129 pg/mL	No sugestivo de enfermedad de Alzheimer.

Los pacientes con valores en zona gris, serán los candidatos a ampliar el estudio de los biomarcadores en LCR, PET-amiloide o PET-Tau para confirmar o descartar el diagnóstico.

Tanto los biomarcadores en LCR como en plasma, en Catlab se miden por quimioluminiscencia mediante el analizador Lumipulse® (Fujirebio). Cabe destacar la importancia de la fase preanalítica de la técnica: utilizar tubos con baja adhesión de proteínas a su superficie (normalmente de polipropileno), conservar correctamente la muestra y evitar los ciclos de congelación y descongelación.

Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

El diagnóstico de Alzheimer se basa en una combinación de elementos clínicos y pruebas complementarias. Es necesario realizar una historia clínica detallada y una exploración neurológica y cognitiva. Se pueden utilizar instrumentos como el MMSE (Mini mental State examination) o el MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

Los principales biomarcadores de imagen están basados en las técnicas PET con trazadores de depósitos de A β (PET-amiloide) o Tau (PET-Tau). También puede realizarse un PET cerebral para valorar el metabolismo cerebral (PET-FDG). La RM permite diferenciar la atrofia asociada a la enfermedad de Alzheimer de la de otras patologías. El diagnóstico puede complementarse con biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), actualmente los más utilizados, o en plasma.

Los criterios diagnósticos más utilizados actualmente son los del National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) de 2018. Estos definen al Alzheimer como un proceso biológico que se identifica por biomarcadores tanto de imagen como de LCR. Utilizan el sistema de clasificación AT(N) que según la presencia o ausencia de 3 biomarcadores definen 8 perfiles biológicos, de los cuales 4 se asocian a la enfermedad de Alzheimer. La presencia de estos biomarcadores puede evidenciarse mediante pruebas de imagen o bien el análisis del LCR:

A: biomarcadores de depósito A β : PET amiloide, A β 1-42 o ratio A β 1-42/A β 1-40 en LCR.

B: biomarcadores de patología Tau: PET Tau o pTau en LCR.

N: biomarcadores de neurodegeneración/lesión neuronal: Tau total en LCR, PET-FDG o RM.

Catlab Informa

Perfiles AT(N)		
AT-(N)-	Biomarcadores de Alzheimer normales	
A+T-(N)-	Cambio patológico del Alzheimer	Espectro continuo del Alzheimer
A+T+(N)-	Enfermedad de Alzheimer	
A+T+(N)+	Enfermedad de Alzheimer	
A+T-(N)+	Enfermedad de Alzheimer y sospecha de cambios patológicos no asociados al Alzheimer	
A-T+(N)-	Cambio patológico no relacionado con el alzhéimer.	
AT-(N)+	Cambio patológico no relacionado con el alzhéimer.	
A-T+(N)+	Cambio patológico no relacionado con el alzhéimer.	

Tratamiento

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer no tiene cura. El tratamiento incluye estrategias no farmacológicas y farmacológicas. El tratamiento no farmacológico incluye la estimulación cognitiva, la actividad física, modificaciones en la dieta y el soporte emocional. El tratamiento farmacológico incluye los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y la memantina. En los últimos años han aparecido nuevas terapias modificadoras de la enfermedad como el anticuerpo monoclonal lecanemab (aprobado por la EMA) y donanemab (en fase de estudio, útil en fases iniciales con poca carga de Tau), los cuales actúan contra la beta-amiloide, pero su uso todavía es limitado debido a que presentan efectos adversos graves en pacientes portadores del alelo E4 del gen APOE.

Mireia Fonolleda Ramboux

FEA Inmunología

Mireia Pallarés Borràs

FEA Análisis Clínicos

Núria Pacheco

Residente Análisis Clínicos

CATLAB

www.catlab.cat

Catlab Informa

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization . Dementía . 2023. Disponible en: <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: Recomendaciones from the NIA-AA workgroups. *Alzheimers Demente*. 2011;7(3):263-269.
4. Jack CR Jr., et al. NIA-AA Research Framework: Toward en biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Demente*. 2018;14(4):535-562.
5. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Interno 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. Diagnóstico performance of plasma pTau217, pTau181, A β 1-42 y A β 1-40 en LUMIPULSE automated platform for the detección of Alzheimer disease . *Alzheimer's Research & Therapy* 2024; 16:139.