

Biomarcadores para detectar tempranamente la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

Jesús Flórez

Introducción y justificación

Sabemos muy bien que la demencia, elemento característico de la enfermedad de Alzheimer, puede surgir en la evolución natural de las personas con síndrome de Down, y que la frecuencia de aparición aumenta notablemente a partir de los 50-55 años. Esto se debe a la presencia del gen generador de la proteína precursora de amiloide (*APP*) en el cromosoma 21 que, al estar triplicado, genera un exceso de la proteína APP la cual es patológicamente procesada (troceada) para originar productos de β -amiloide ($A\beta$) que resultan lesivos para la vida de las neuronas, formando las llamadas placas amiloideas en el cerebro. A la acción lesiva de los $A\beta$ se suman las proteínas tau en sus diversas formas que originan los ovillos neurofibrilares, también lesivos para las neuronas. Tanto las placas amiloideas como los ovillos neurofibrilares se encuentran presentes en todos los cerebros de las personas con síndrome de Down a partir de los 40 años.

Desconocemos, sin embargo, por qué algunas personas con síndrome de Down no muestran signo alguno de demencia en su ancianidad, pese a presentar dichas lesiones cerebrales. Desconocemos también quién o quiénes van a desarrollar la demencia, a qué edad lo harán y con qué velocidad evolucionará. Y, finalmente, el diagnóstico de demencia es un diagnóstico clínico basado en la puntuación conseguida mediante respuestas a unos test y escalas previamente adaptados a las condiciones naturales de las personas con síndrome de Down. Pero dadas las diferencias cognitivas que existen en estas personas, y su tendencia a desarrollar un envejecimiento más precoz que incluye a su capacidad cognitiva, no resulta fácil establecer cuándo y cómo aparece realmente la demencia determinante de la enfermedad de Alzheimer.

En este sentido, se van generalizando con éxito programas que evalúan periódicamente la evolución cognitiva y conductual de los adultos con síndrome de Down a partir de los 35-40 años, de modo que el seguimiento permita detectar los descensos en el rendimiento de alguna o algunas dimensiones de cada persona (ver: **PDF Cambios cognitivos, emocionales y sociales en la vida adulta de las personas con síndrome de Down**).

De lo expuesto se comprende el deseo de disponer de algún rasgo biológico fácilmente detectable y asequible que sea definitorio de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. Es decir, disponer de un biomarcador que nos asegure con suficiente confianza que la persona va evolucionando hacia la demencia o la tiene ya establecida en mayor o menor grado. Ese biomarcador debe ser fácilmente obtenible, por ejemplo, mediante un análisis en sangre o plasma, o si acaso, en el líquido cefalorraquídeo que baña los hemisferios cerebrales y la médula espinal. Algo así como conocer la cifra de glucosa en sangre para establecer el diagnóstico de una diabetes. Como es natural, dicho biomarcador ha de ser fiable y sensible para que no dé lugar a dudas; es decir, exige establecer una cifra o rango por encima del cual podamos deducir con relativa seguridad, junto con los datos clínicos obtenidos en un determinado paciente, que realmente tiene enfermedad de Alzheimer.

Conocer el diagnóstico de la enfermedad, o la tendencia a tenerla, ofrece grandes ventajas para establecer las medidas oportunas de intervención. Ya no digamos cuando se disponga de remedios eficaces para prevenir, interrumpir o revertir la propia patología de la

demencia, porque conociendo la presencia de los biomarcadores podremos establecer cuándo y cuánta medicación podremos proporcionar.

Desarrollo de biomarcadores

El intento por detectar y evaluar biomarcadores fiables y determinantes de demencia Alzheimer en el síndrome de Down está siendo largo, difícil y tortuoso. Los primeros y más lógicos que fueron propuestos corresponden a los productos de transformación de la proteína PPA, antes señalada, y concretamente los A β 1-40 y A β 1-42. Pero sus concentraciones en sangre o en líquido cefalorraquídeo, ciertamente superiores a las encontradas en la población general, no diferencian para nada entre las personas con síndrome de Down que tienen enfermedad de Alzheimer y quienes no la tienen. No sirven, pues, como biomarcadores.

Otro biomarcador propuesto es la presencia en el líquido cefalorraquídeo de altas concentraciones de la proteína tau total (**t-tau**) y su forma fosforilada (**p-tau**) junto con bajas concentraciones de A β 1-42. Son denominados los biomarcadores nucleares (core) de la enfermedad de Alzheimer.

Por último, se ha comprobado también el papel importante de otra proteína llamada **neurofilamento ligero** (NfL o NF-L): es una de las proteínas que delimitan el citoesqueleto o andamiaje que mantiene bien conformados los axones mielinizados de las neuronas. Cuando hay una degeneración de las neuronas y sus axones, aumenta la concentración de la NfL en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre, existiendo una buena relación entre ambas; de modo que los niveles alcanzados en sangre reflejan bien el grado de daño o lesión producido en los axones neuronales subcorticales en diversos trastornos neurológicos, incluida la enfermedad de Alzheimer (Khalil et al., 2018). Si esto sucediera también en la enfermedad de Alzheimer que aparece en el síndrome de Down, la determinación de NfL en sangre podría convertirse en un buen biomarcador para tal situación.

Esta apasionante posibilidad ha sido abordada muy recientemente por dos grupos investigadores, en Inglaterra y en España, utilizando un método de medición ultrasensible de cuarta generación que permite medir concentraciones muy pequeñas del producto: tecnología SIMOA. El grupo inglés, liderado por el Dr. Andre Strydom, se centró exclusivamente en el análisis de las concentraciones sanguíneas de NF-L en 100 adultos con síndrome de Down, sin y con enfermedad de Alzheimer previamente diagnosticada por métodos clínicos (Strydom et al., 2018). Pocos meses después, el grupo español, liderado por el santanderino Dr. Juan Fortea (Fortea et al., 2018), acaba de exponer sus resultados en un estudio más completo: analiza no sólo el NfL en sangre sino también en el líquido cefalorraquídeo de 282 participantes con síndrome de Down, al tiempo que analiza también otros biomarcadores como son los biomarcadores nucleares, y relaciona las concentraciones obtenidas con tres grupos con síndrome de Down: 194 que no mostraban síntomas de Alzheimer, 39 que mostraban síntomas prodrómicos (iniciales) de Alzheimer y 49 con demencia clara), y con 67 participantes controles.

El estudio de Strydom et al.

Afronta la posibilidad de que la medición de NF-L en sangre sea un biomarcador fiable de enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down, debido a su asociación con la lesión de axones en enfermedades neurodegenerativas. Para ello, midieron las concentraciones en sangre de NF-L (tecnología SIMOA ultrasensible) de 100 adultos con síndrome de Down, y las relacionaron con su edad así como con diagnósticos de demencia obtenidos de manera transversal y longitudinal. Las concentraciones de NF-L aumentaron con la edad, con un escarpado incremento a partir de los 40 años, y resultaron

ser predictivas de un estado de demencia: Los niveles de NF-L en los casos con demencia fueron (mediana) 63,76 (15-21-136,91) ng/L y en quienes no mostraban demencia fueron 19,96 ng/L. En los casos en que se hizo un estudio longitudinal, la concentración basal de NF-L estuvo asociada con el estado longitudinal de su demencia. En la figura 1 se aprecia el incremento de valores en relación con la edad, y el mayor aumento en los casos diagnosticados de Alzheimer (puntos rojos) frente a los que no lo tienen (puntos verdes). Obsérvese que para una misma edad (p ej., superior a los 60 años), los puntos rojos en conjunto están en un nivel superior a los puntos verdes.

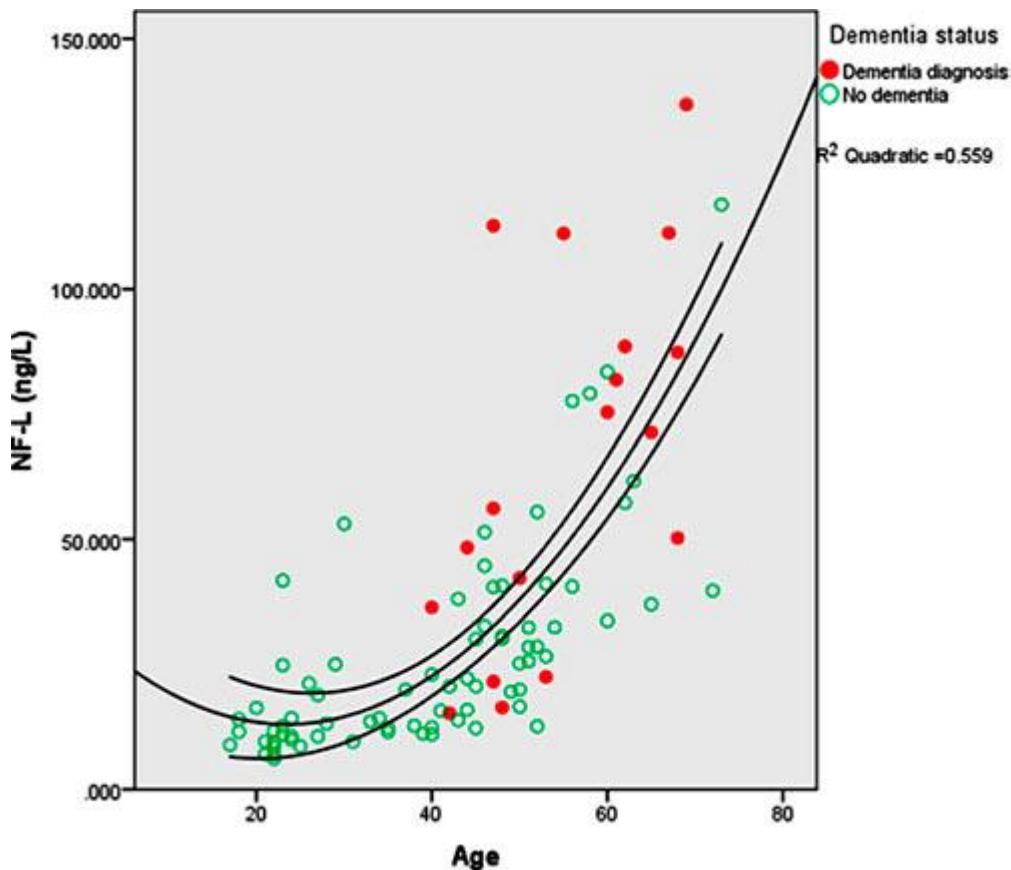


Figura 1. Concentración de Neurofilamento ligero en función de la edad y del estado de demencia en personas con síndrome de Down. Según Strydom et al. (2018)

No hubo relación entre la funcionalidad cognitiva (grado de discapacidad mental) de las personas con síndrome de Down, previa a la aparición del Alzheimer, y los niveles de NF-L.

Los autores concluyen que el análisis de NF-L es un biomarcador de neurodegeneración en el síndrome de Down que puede ser utilizado en el futuro para prevenir o retrasar la demencia.

El estudio de Fortea et al.

El estudio aborda el problema con una gran amplitud. En primer lugar, el total de la muestra en la que se analiza en NfL sanguíneo es muy amplia y está dividida en grupos según las características de presencia o no de Alzheimer, evaluado por el propio grupo investigador con métodos de gran solvencia (), capaces de diferenciar en el síndrome de Down entre normal (194 participantes), Alzheimer prodrómico (sugerente de inicio) (39), Alzheimer pleno (49) y controles sin síndrome de Down (67). En segundo lugar, el análisis

de NfL (con tecnología ultrasensible SIMOA) se realiza no sólo en sangre en las personas antes indicadas, sino también en el líquido cefalorraquídeo (un menor número de casos: 54 en síndrome de Down sin Alzheimer, 18 con Alzheimer prodrómico, 22 con Alzheimer comprobado, y en los 67 controles). En tercer lugar, además de analizar el posible biomarcador NfL se analizan también los otros posibles marcadores: A β 1-40 y A β 1-42, t-tau, p-tau, tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo. Dado el gran número de posibles marcadores estudiados, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, en los cuatro grupos de participantes, los resultados son numerosísimos. Para no perdernos, exponemos los más significativos.

1. Como era de esperar, las puntuaciones del CAMCOG total fueron inferiores en los grupos de Alzheimer prodrómico y comprobado que en el asintomático, indicando un mayor grado de alteración cognitiva. También como era de esperar, los niveles plasmáticos de A β 1-40 y A β 1-42 fueron mayores en los grupos con síndrome de Down que en el grupo control. La concentración plasmática de t-tau fue mayor en el grupo con demencia comprobada que en el grupo control. Las concentraciones plasmáticas de NfL fueron significativamente mayores en todos los grupos con síndrome de Down que en el grupo control.

2. Al establecer comparaciones entre las concentraciones plasmáticas de biomarcadores en los tres grupos con síndrome de Down, sólo las concentraciones plasmáticas de NfL fueron capaces de diferenciar de manera estadísticamente clara entre las personas con síndrome de Down asintomáticas y las personas con síndrome de Down con demencia prodrómica y demencia comprobada: las concentraciones de NfL en las asintomáticas fueron claramente más bajas que en los otros dos grupos (**fig. 2**):

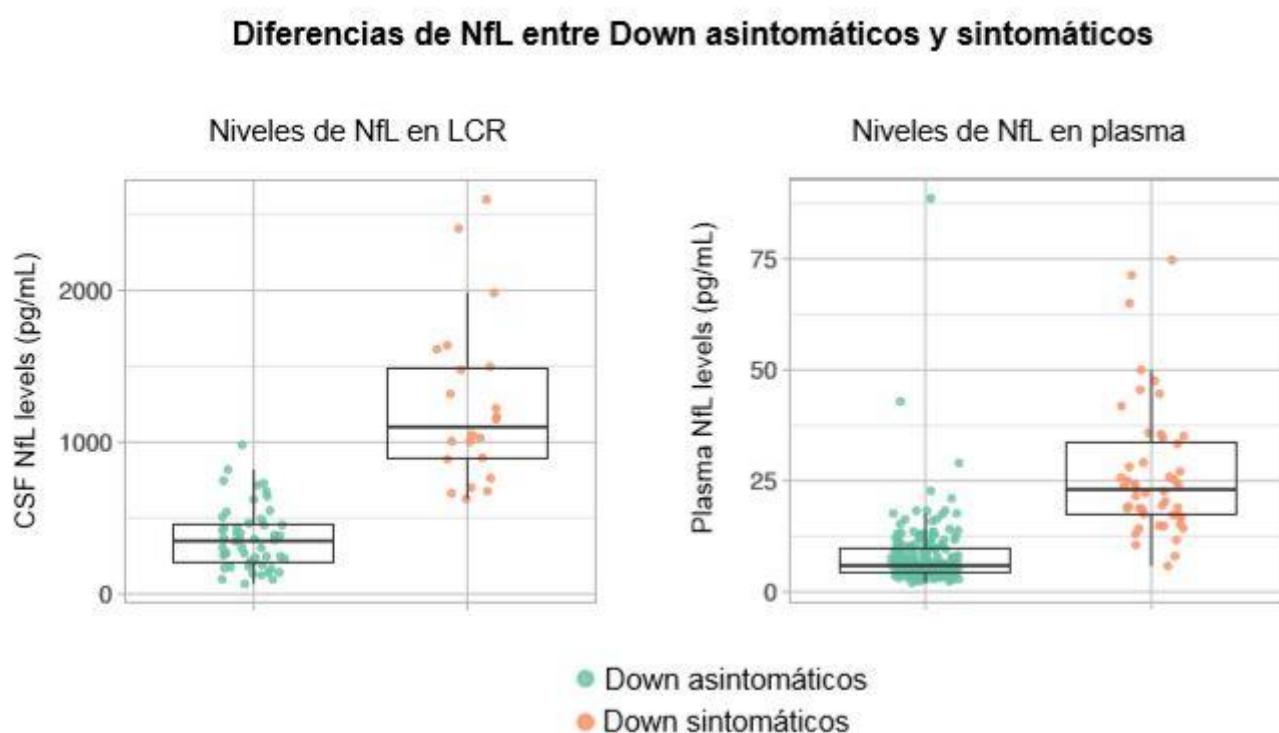


Figura 2: Diferencias de niveles de NfL entre personas con síndrome de Down asintomáticas y con síntomas de enfermedad de Alzheimer

3. En cuanto a las concentraciones de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo, el comportamiento de los biomarcadores nucleares (A β 1-42, t-tau y p-tau) y del NfL fue similar al que ocurre en la enfermedad de Alzheimer en la población general. Se observó

un decremento de aproximadamente un 50% en los valores de A β 1-42 ya desde la fase prodrómica y un incremento a medida que progresamos en el “continuum” de la enfermedad de Alzheimer desde las fases prodrómicas a las de demencia establecida. Las concentraciones de NfL, t-tau y p-tau fueron mayores en el grupo Alzheimer prodrómico y en el grupo con demencia que en el grupo control, pero sus concentraciones fueron bajas y similares en el grupo asintomático y en el grupo control. Es decir, que, dentro de los grupos con síndrome de Down, las concentraciones de t-tau, p-tau y NfL fueron mayores en el grupo con Alzheimer prodrómico y Alzheimer confirmado que en el grupo asintomático (ver fig. 2 para los datos de NfL en plasma y líquido cefalorraquídeo).

4. Hubo una óptima relación entre los niveles de NfL en plasma y en líquido cefalorraquídeo en todos los participantes con síndrome de Down.

5. Los estudios estadísticos correspondientes indicaron que las concentraciones de NfL en plasma y las de t-tau, p-tau, A β 1-42 y NfL en líquido cefalorraquídeo mostraban una alta capacidad diagnóstica (por sensibilidad y especificidad) para diferenciar entre el síndrome de Down asintomático y el síndrome de Down con Alzheimer clínicamente confirmado; algo menor para diferenciar entre el asintomático y el prodrómico.

Conclusiones

El estudio de Fortea et al., en especial, demuestra el alto valor diagnóstico que posee la medición de las concentraciones de NfL en plasma, por lo que apoya su uso como biomarcador fácilmente accesible para detectar de forma temprana la enfermedad de Alzheimer en adultos con síndrome de Down, formando parte del protocolo de seguimiento. Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo también facilitan el diagnóstico, especialmente en los casos prodrómicos.

Es importante comprobar la buena capacidad diagnóstica del NfL plasmático para diferenciar entre el grupo con síndrome de Down asintomático y el que tiene enfermedad de Alzheimer, lo que tiene alto valor: ayuda a valorar en una población con discapacidad intelectual, de por sí problemática, si el deterioro cognitivo va asociado al inicio y progresión de la enfermedad de Alzheimer sobreañadida.

Observaciones

(Comunicación personal del Dr. Fortea). No quedan todavía bien establecidos los valores de corte en las concentraciones de los diversos biomarcadores, incluidas las de NfL. Varían mucho según las condiciones de manipulación de las muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo por parte de los diversos laboratorios y las técnicas empleadas, por lo que los valores de corte no son todavía generalizables. La tecnología SIMOA para analizar el biomarcador NfL es muy reciente: la máquina está todavía patentada, pero es de esperar que el precio de diagnóstico del biomarcador NfL resulte barato, y siempre más barato que los estudios de neuroimagen en sus diversas formas.

Quedan por hacerse estudios similares de confirmación por parte de otros grupos investigadores. Y, sobre todo, hacer estudios longitudinales de seguimiento en las mismas personas en las que se analicen, simultáneamente, la evolución neurocognitiva y la evolución de las concentraciones de los biomarcadores. Estos estudios están en marcha.

Recomendaciones

El seguimiento de las cualidades neurocognitivas y conductuales de los adultos con síndrome de Down a partir de los 35-40 años es altamente recomendable, con el fin de detectar los declives que se vayan instaurando. Sin duda, la aplicación de técnicas de estimulación cognitiva y la promoción de una vida activa ayudan a mantener la calidad del estado psicosocial (ver: **Estimulación cognitiva en personas con síndrome de Down Programa NeuronUp en Aura Fundación**).

Según sea la evolución, deberán aplicarse pruebas psicológicas especializadas (CAMDEX-DS/CAMCOG) que orienten el diagnóstico de una posible fase prodrómica de demencia o de una demencia ya establecida. La utilización de biomarcadores constituye un fuerte apoyo diagnóstico, siempre y cuando los análisis sean realizados por laboratorios solventes que posean datos validados y valores de corte bien establecidos y fiables. Además, serán indispensables para estudiar el efecto real de las medidas terapéuticas que se tomen para prevenir, enlentecer o reducir la patología cerebral y sus consecuencias, propias de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down.

Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam, B. et al. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet Neurology* (August 29, 2018). [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30285-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30285-0)

Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* (Aug 31, 2018).

Strydom A, Heslegrave A, Starin CM, et al. Neurofilament light as a blood biomarker for neurodegeneration in Down syndrome. *Alzheimer's Research & Therapy* (2018) 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0367-x>

Artículo preparado por Down21. 3 de septiembre de 2018.