



**integrando la
Innovación**

**X Congreso Nacional de
ALZHEIMER**
GIJÓN. 8, 9, 10 y 11 /NOV/ 2023

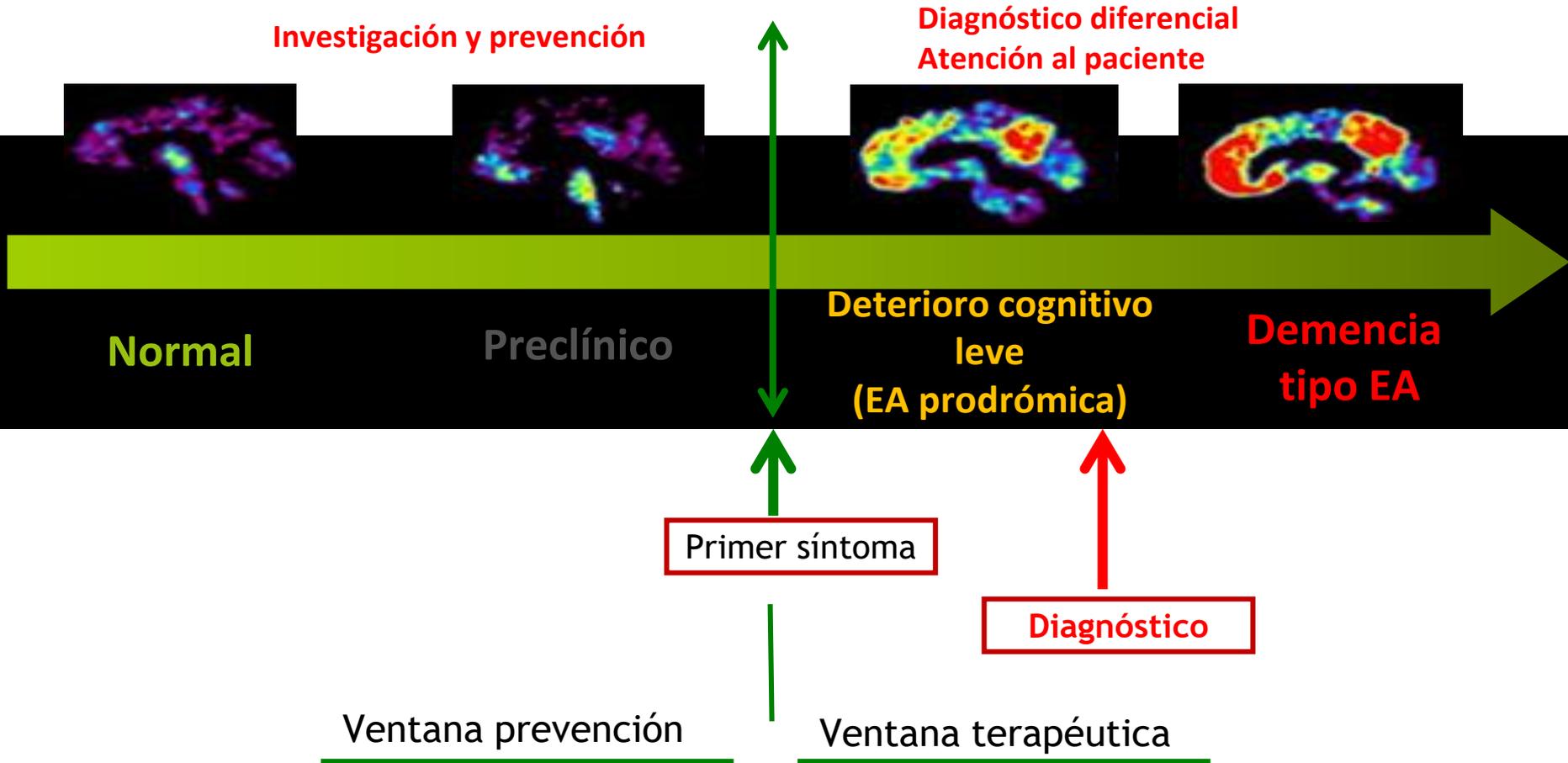
**Presente y futuro del uso de biomarcadores en el diagnóstico precoz de la
enfermedad de Alzheimer
Futuro próximo: Marcadores en sangre**

Mircea Balasa

Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos

Hospital Clínic Barcelona





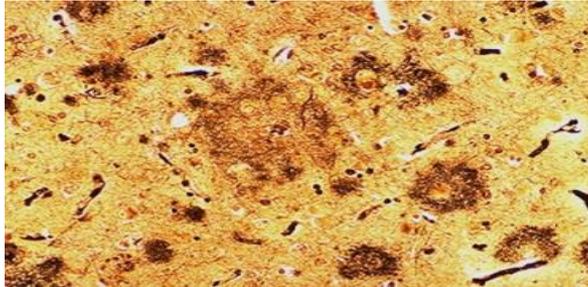


- Un diagnóstico exclusivamente clínico fallará en un número relevante de personas (variabilidad síntomas, síntomas iniciales inespecíficos o superpuestos a otras enfermedades, coexistencia de dos enfermedades, etc.)
- Un diagnóstico precoz y certero permitirá instauración de tratamientos sintomáticos y modificadores de enfermedad (próximamente)
- Un diagnóstico precoz y certero permitirá una planificación adecuada de cuidados y evitará complicaciones
- Un diagnóstico precoz y certero es probablemente coste-efectivo incluso en ausencia de tratamientos modificadores de la enfermedad

Diagnóstico precoz y certero

=

Diagnóstico biológico (apoyado por marcadores específicos)



Clasificación fisiopatológica:

Marcadores depósitos proteicos: amiloide y tau

Marcadores de disfunción neuronal: PET metabolismo glucosa, RM/TC, marcadores de muerte neuronal en LCR/plasma

Clasificación topográfica:

Marcadores fluido

LCR: beta-amiloide, tau, marcadores daño neuronal, inflamación etc

Plasma: beta-amiloide, tau, marcadores daño neuronal, inflamación etc

Marcadores neuroimagen

Estructural: TC /RMN

Funcional: PET FDG (metabolismo cerebral)

Acúmulos proteicos: PET amiloide, PET Tau



Marcadores LCR:

Más invasivos

Necesitan acceso a infraestructura hospitalaria para su extracción

Dificultad para realización de medidas repetidas

Marcadores sangre:

Extracción en cualquier centro de salud y envío al laboratorio de referencia

Medidas repetidas a discreción

Problemas: menor concentración que en LCR, mezcla con muchas otras proteínas que no provienen del SNC

Solución: nuevas tecnologías capaces de detectar concentraciones bajas proteínas en sangre

1. Diagnóstico en atención especializada (unidades demencia)

Ideal: reemplazar diagnóstico biológico actual PET/LCT

Usuario «experto». Prevalencia EA alta pretest

2. Cribado en atención primaria

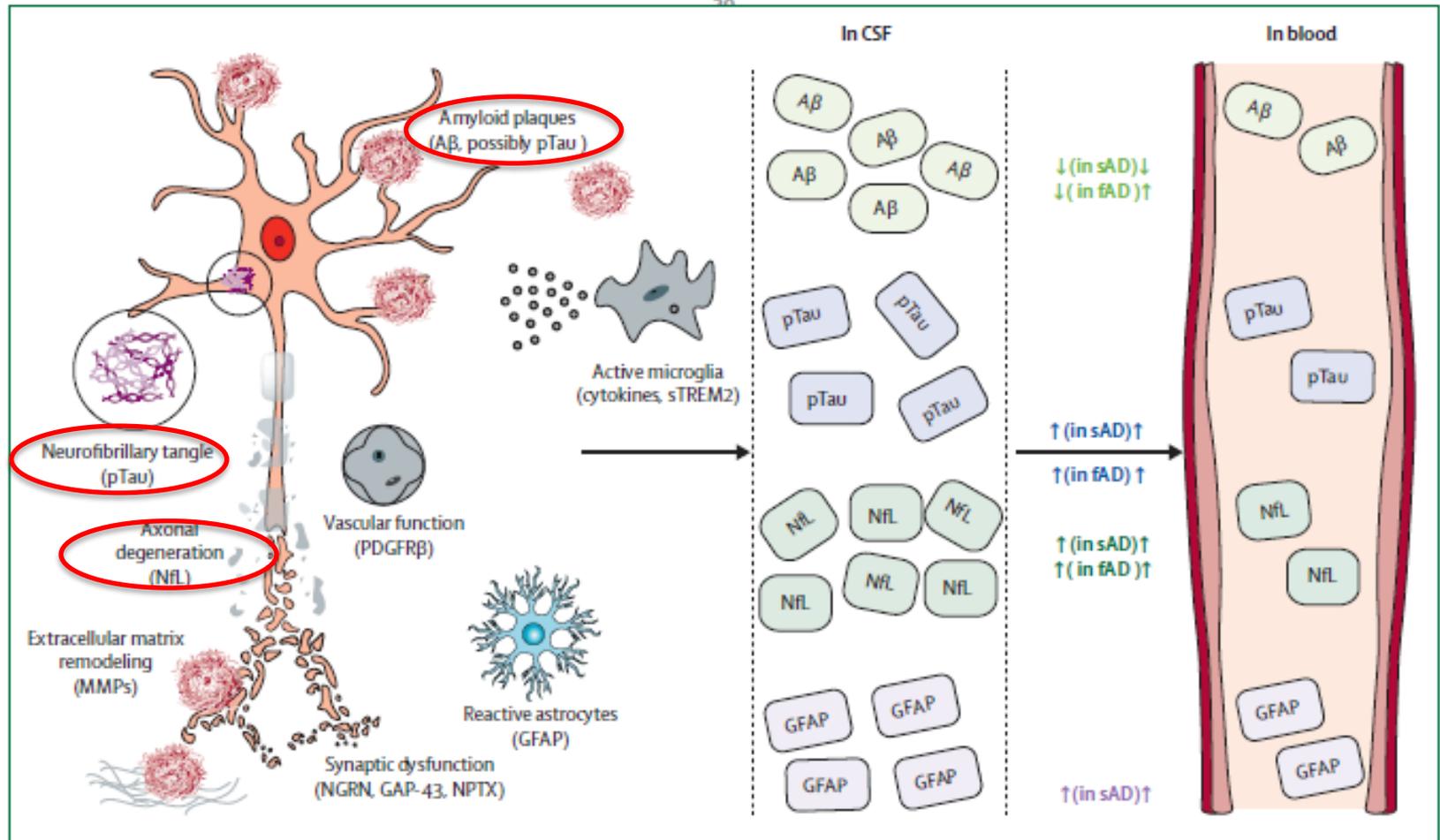
Usuario «no experto», población heterogénea, prevalencia EA pretest baja

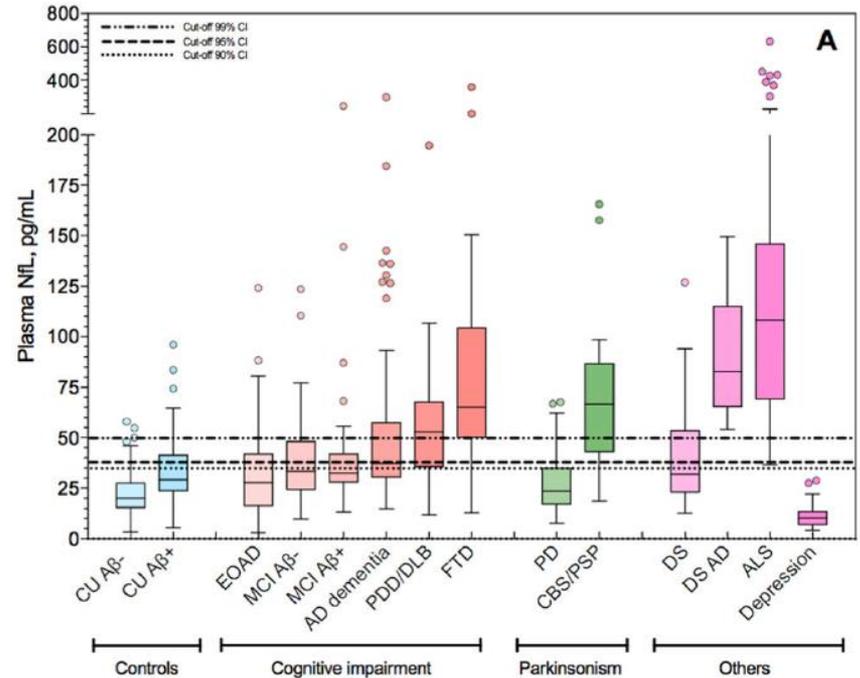
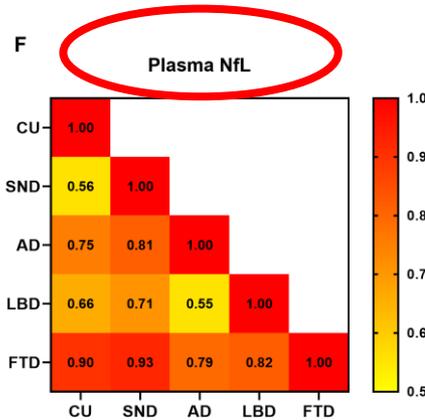
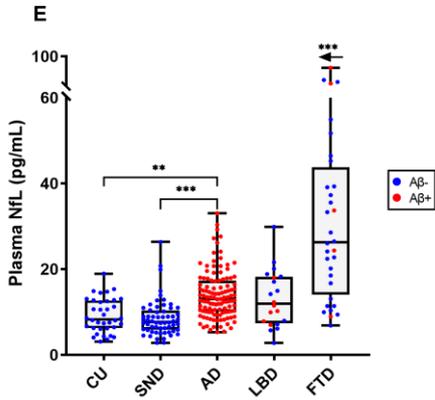
Guías derivar/no derivar muy necesarias

3. Uso **poblacional**: programas masivos de cribado (i.e. cáncer mama)

Si tratamientos eficaces administrados precozmente

4. Uso en **ensayos clínicos**: reclutamiento/monitorización/medir efecto intervención.





Ssb 84% Esp 84% DFT

Sarto Neurology 2022

Ashton Nature Communications 2021

NfL: Marcadores daño neuronal, se eleva de forma generalizada si hay daño neuronal, pero la magnitud elevación es diferente entre las diferentes demencias neurodegenerativas

Situación previa: NfL en LCR financiado con fondos investigación
2023: NfL plasma financiación pública para el diagnóstico de DFT

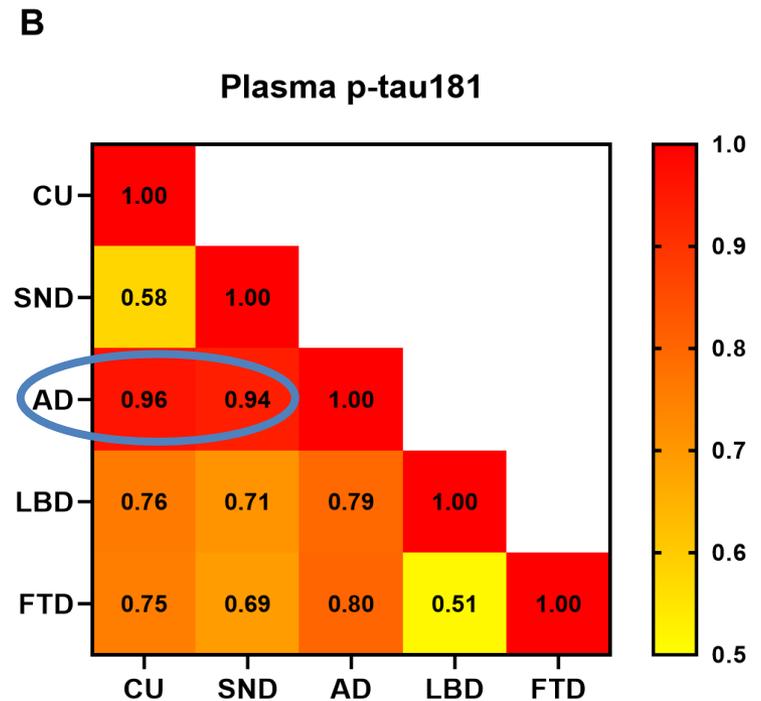
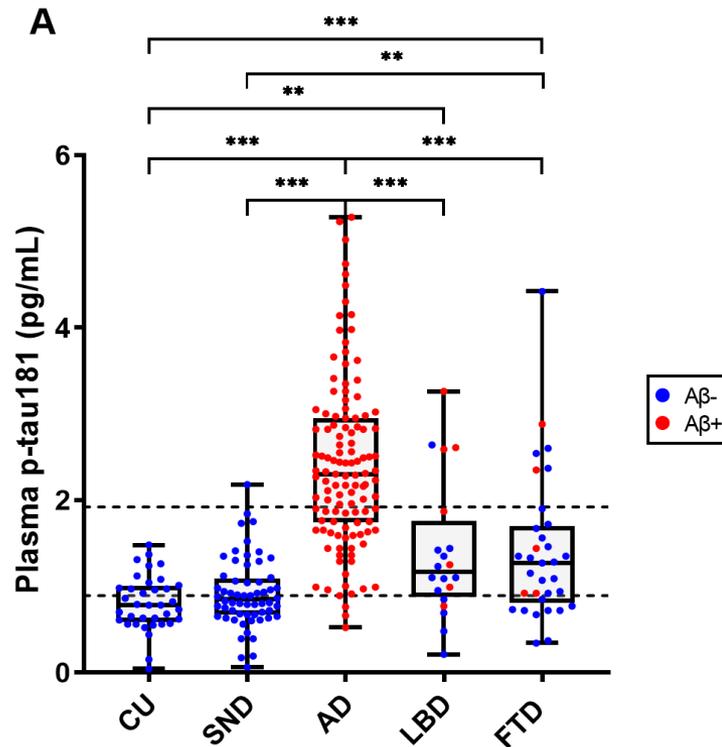
RESEARCH ARTICLE

Diagnostic Performance and Clinical Applicability of Blood-Based Biomarkers in a Prospective Memory Clinic Cohort

Jordi Sarto, MD, Raquel Ruiz-García, MD, PhD, Núria Guillén, MD, Oscar Ramos-Campoy, MD, Neus Falgàs, MD, PhD, Diana Esteller, MD, José Contador, MD, Guadalupe Fernández, BSc, Yolanda González, BSc, Adrià Tort-Merino, BSc, PhD, Jordi Juncà-Parella, BSc, Bea Bosch, BSc, PhD, Sergi Borrero-Écija, MD, PhD, Laura Molina-Porcel, MD, PhD, Magda Castellví, BSc, Miguel Vergara, BSc, Anna Antonell, BSc, PhD, Jaume Matís-Aguí, MD, PhD, Laura Martínez, BSc, Daniel Combarro-Villa, MD, PhD, Albert Lladó

Correspondence
Dr. Balasa
mbalasa@clinic.cat

Neurology®



Ssb 85% Esp 85% Amyloid +/-

<https://doi.org/10.1093/brain/awac333>

BRAIN 2023; 146; 1592-1601 | 1592

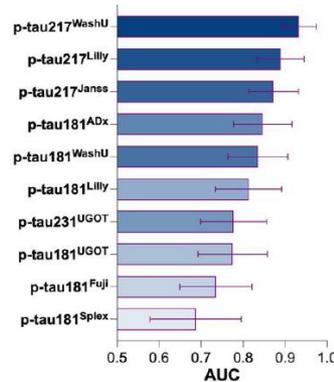
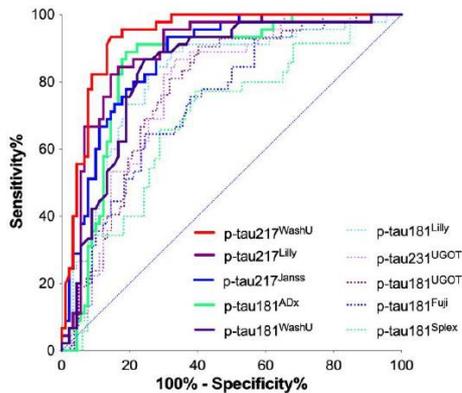
BRAIN
ORIGINAL ARTICLE



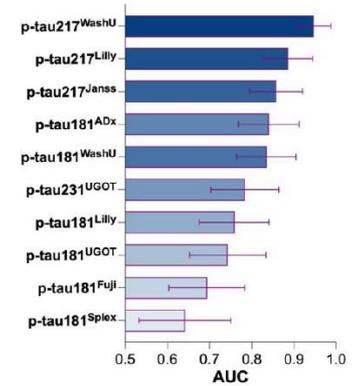
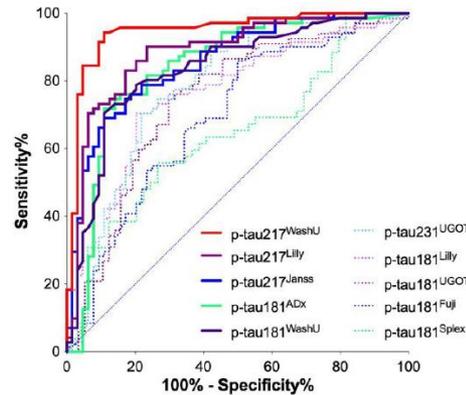
Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease

Shorena Janelidze,¹ Divya Bali,¹ Nicholas J. Ashton,^{2,3,4,5} Nicolas R Barthélemy,^{6,7} Jeroen Vanbrabant,⁸ Erik Stoops,⁸ Eugene Vanmechelen,⁸ Yingxin He,^{5,7} Anna Orduña Dolado,¹ Gallen Triana-Baltzer,⁹ Michael J. Pontecorvo,^{10,11} Henrik Zetterberg,^{2,12,13,14,15} Hartmuth Kolb,⁹ Manu Vandijck,¹⁶ Kaj Blennow,^{2,12} Randall J. Bateman,^{6,7} and Oskar Hansson^{1,17}

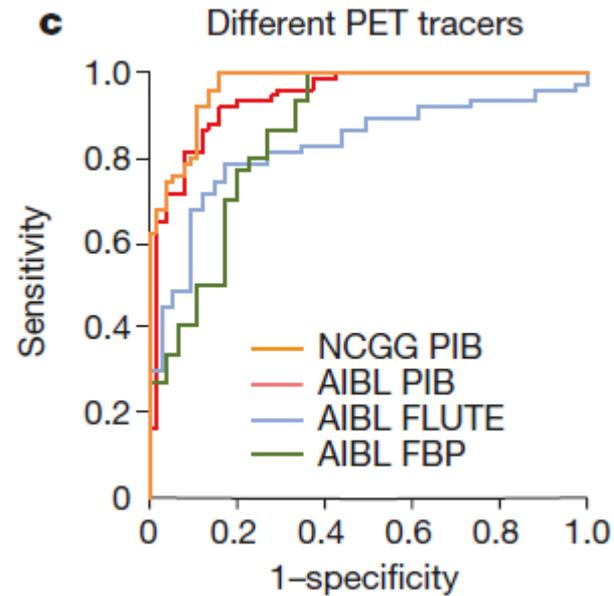
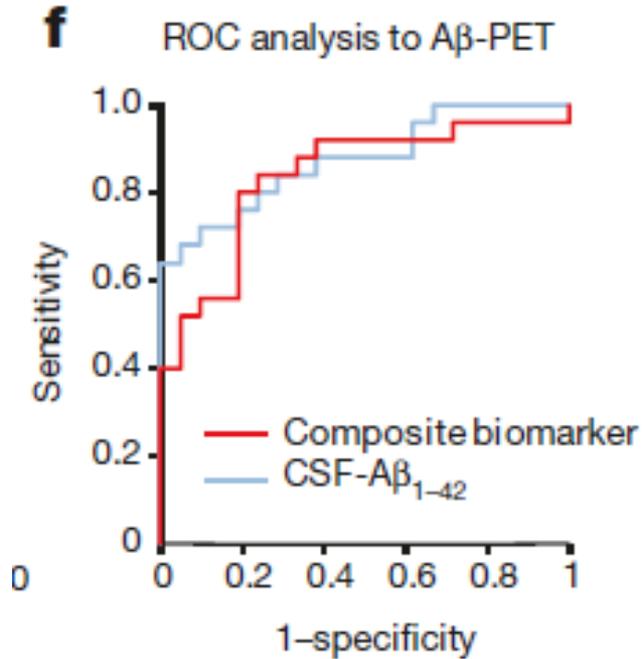
B Non-progressors vs progressors



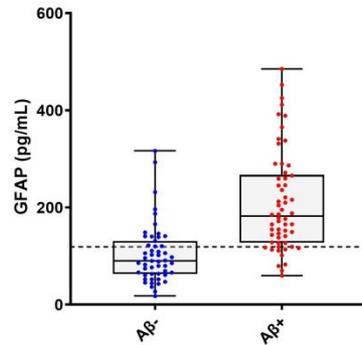
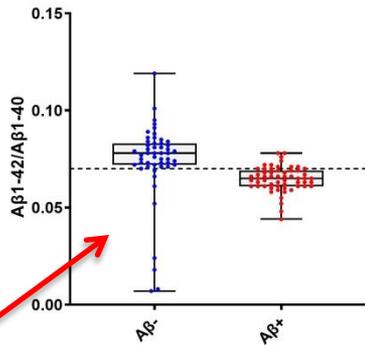
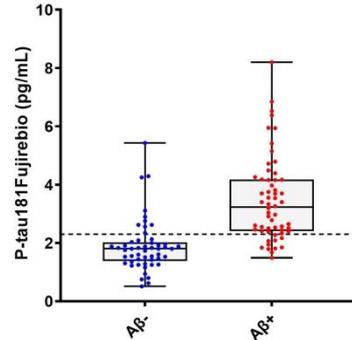
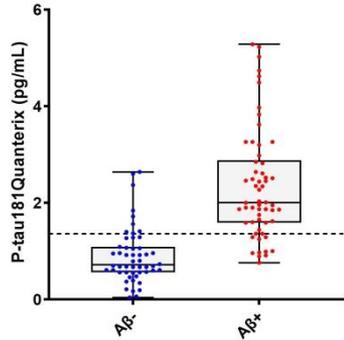
A A- MCI vs A+ MCI



Marcadores en plasma (ptau) se acercan al rendimiento diagnóstico de marcadores en LCR en centros académicos expertos



Desventaja: técnica laboriosa, improbable que se puede usar a gran escala



AUC

p-tau₁₈₁Quanterix 0.91 [0.85-0.96]

p-tau₁₈₁Fujirebio 0.86 [0.79-0.93]

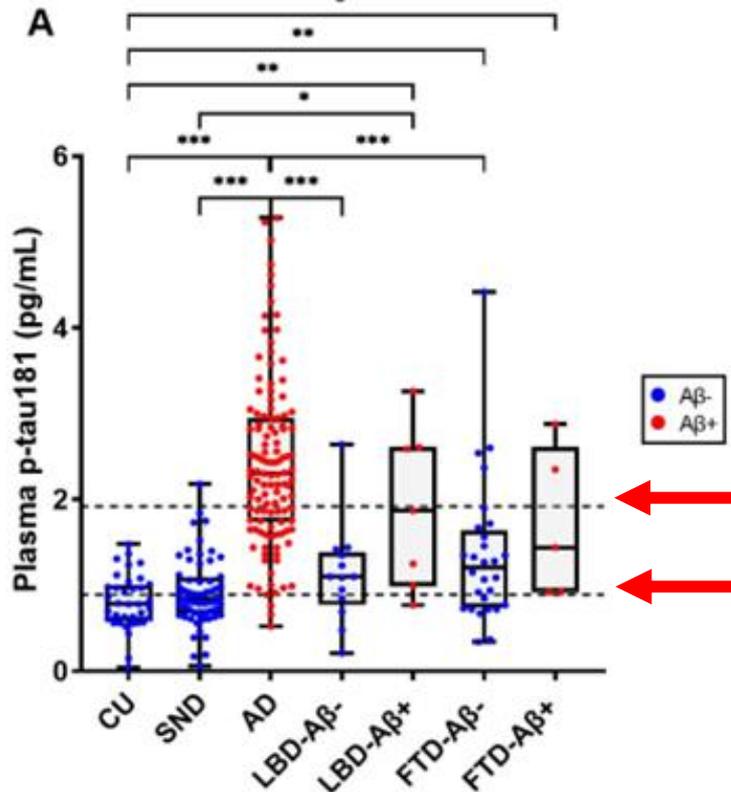
A β 1-42/A β 1-40_{Fujirebio} 0.85 [0.76-0.93]

GFAP_{Quanterix} 0.84 [0.77-0.92]

Predecir amiloidosis cerebral

Ptau

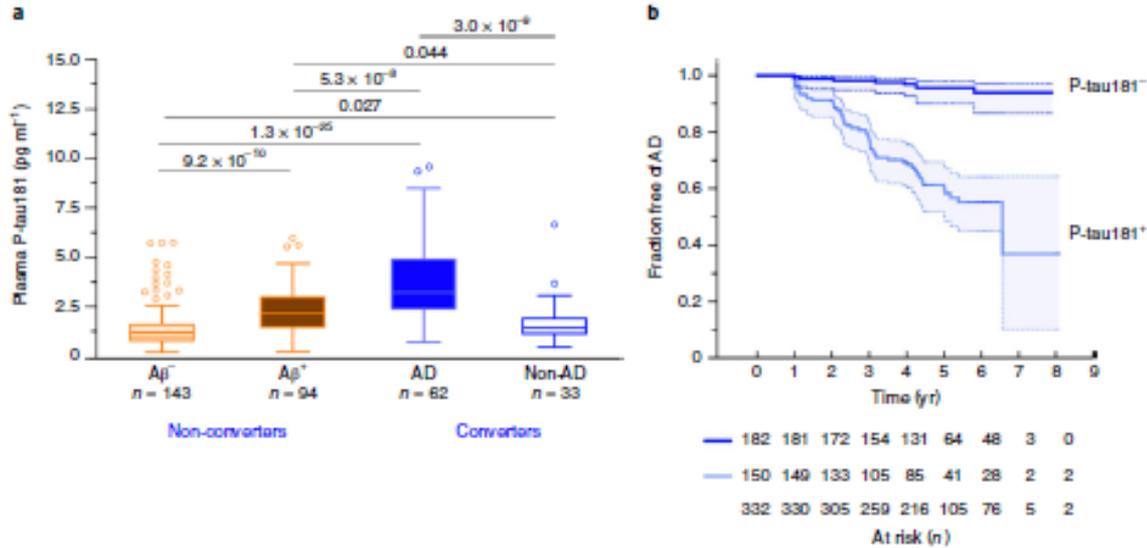
Potential implementación clínica



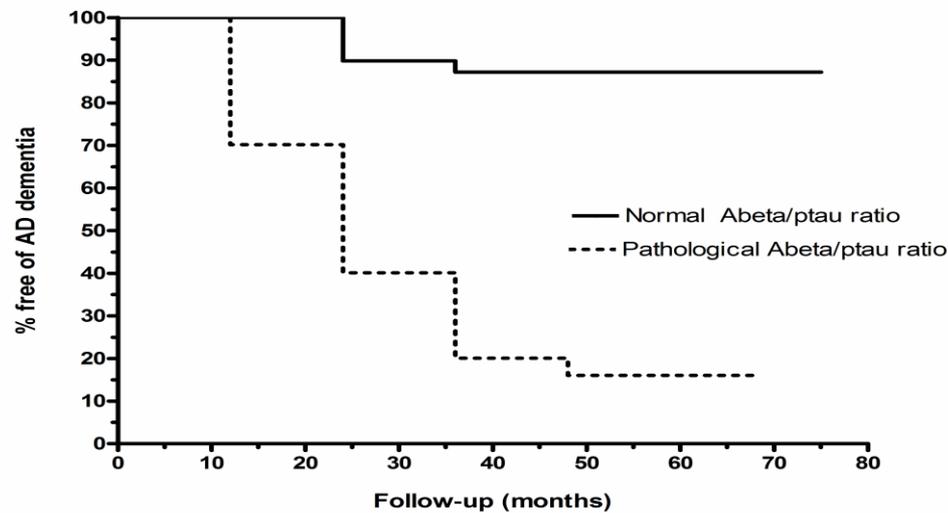
Potencialmente evitaría
60% PL en la cohorte
analizada

Corte superior : VPP alto para A+ LCR/PET

Corte inferior: VPN alto para A- LCR/PET



Janelidze 2020



LCR

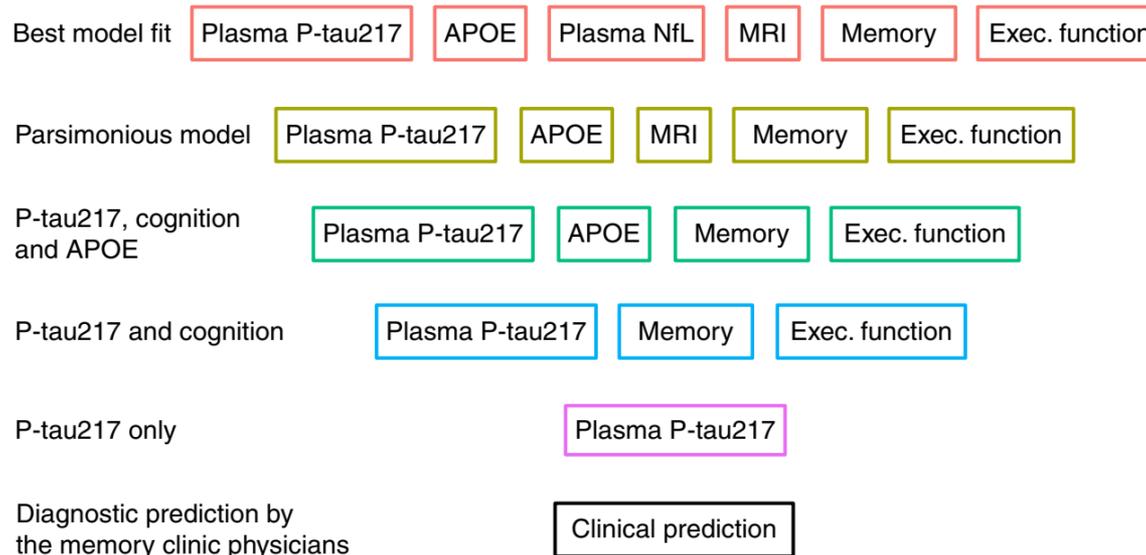
Sierra-Rio 2015

nature medicine ARTICLES
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z>
 Check for updates

Prediction of future Alzheimer’s disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures

Sebastian Palmqvist^{1,2}, Pontus Tideman^{1,2}, Nicholas Cullen¹, Henrik Zetterberg^{3,4,5,6}

a



AUC (95% CI)	AIC
0.92 (0.89–0.95)**	159
0.92 (0.88–0.95)**	161
0.90 (0.86–0.94)**	166
0.89 (0.84–0.93)**	171
0.81 (0.75–0.87)*	207
0.72 (0.65–0.78)	228

P* < 0.05; *P* < 0.001 vs the clinical prediction



FDA approves treatment of amyotrophic lateral sclerosis associated with a mutation in the SOD1 gene

Content current as of:

04/25/2023

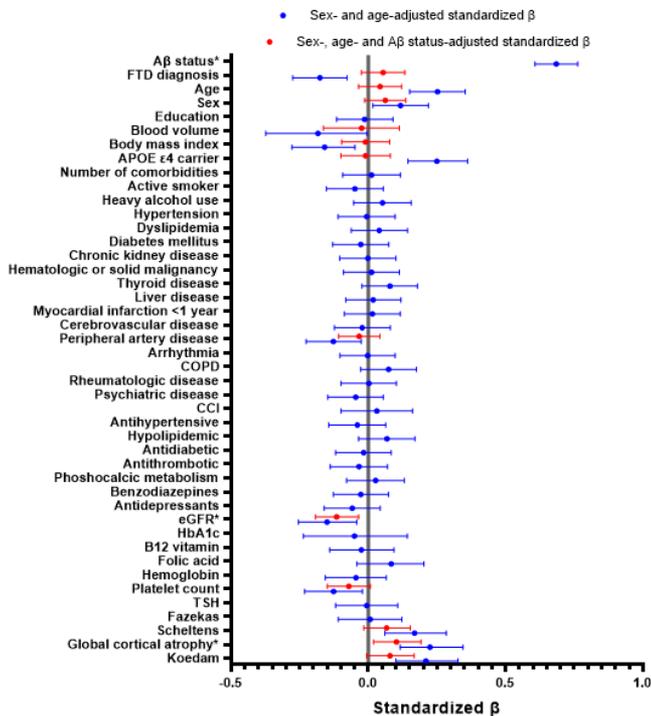
Patients receiving Qalsody had nominally significant reductions in plasma NfL concentration at Week 28 compared to the placebo arm. The findings are reasonably likely to predict a clinical benefit in patients. The observed reduction in NfL was consistent across all subgroups based on sex, disease duration since symptom onset, site of onset, and use of other medications for ALS treatment.



- ¿Los niveles de marcadores en plasma son influenciados por medicaciones concomitantes o comorbilidades?
- ¿Necesitamos puntos de corte diferentes en función de medicaciones concomitantes o comorbilidades?

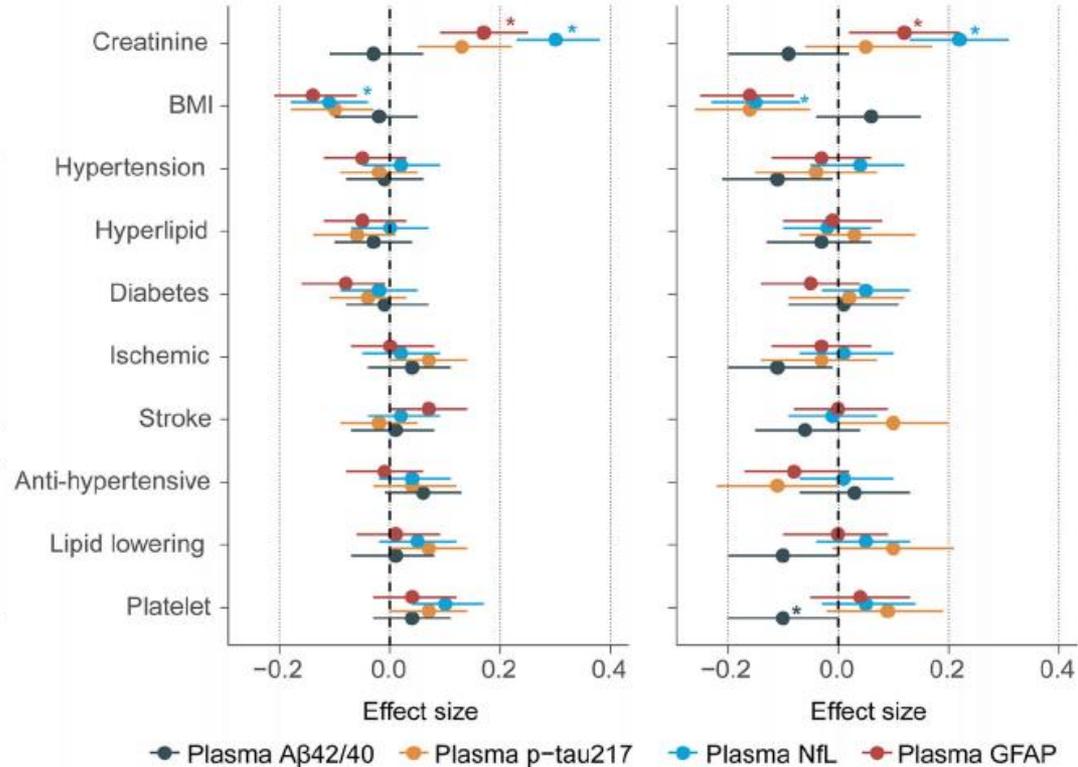
- ¿Los niveles de marcadores en plasma son influenciados por medicaciones concomitantes o comorbilidades? **SÍ**
- ¿Necesitamos puntos de corte diferentes en función de medicaciones concomitantes o comorbilidades?

P-tau181



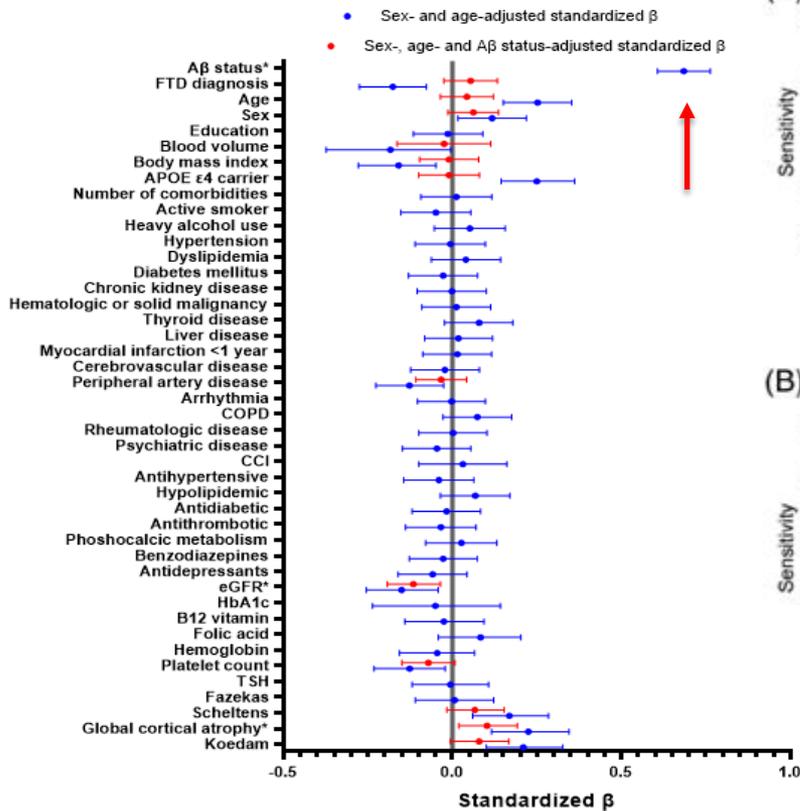
BioFINDER-1

BioFINDER-2

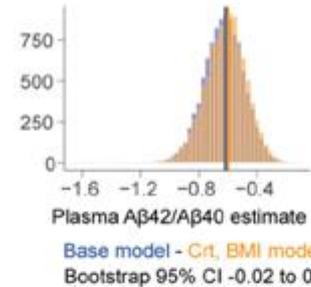
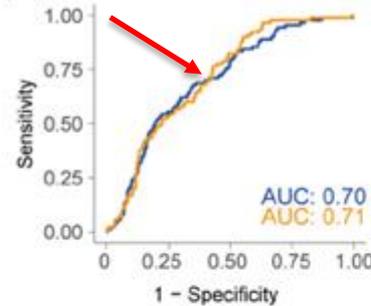


- ¿Los niveles de marcadores en plasma son influenciados por medicaciones concomitantes o comorbilidades? Sí
- ¿Necesitamos puntos de corte diferentes en función de medicaciones concomitantes o comorbilidades? **Probablemente NO en la mayoría de los casos**

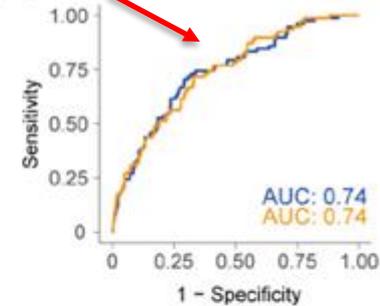
P-tau181



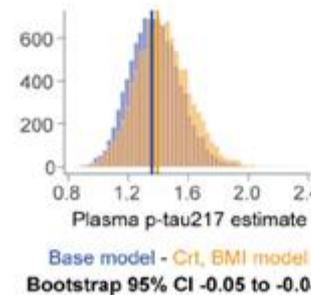
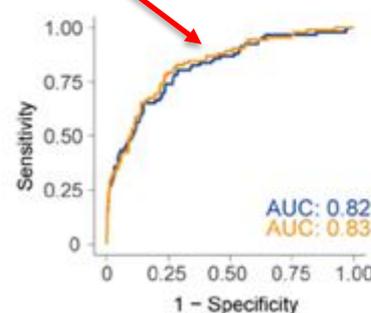
(A) Conversion to AD dementia - $A\beta_{42}/A\beta_{40}$



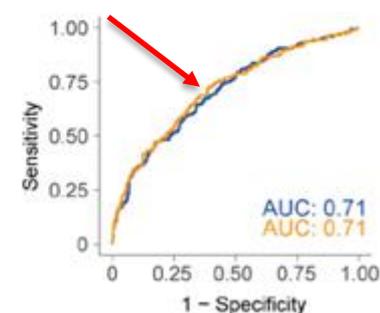
(C) Conversion to AD dementia - GFAP

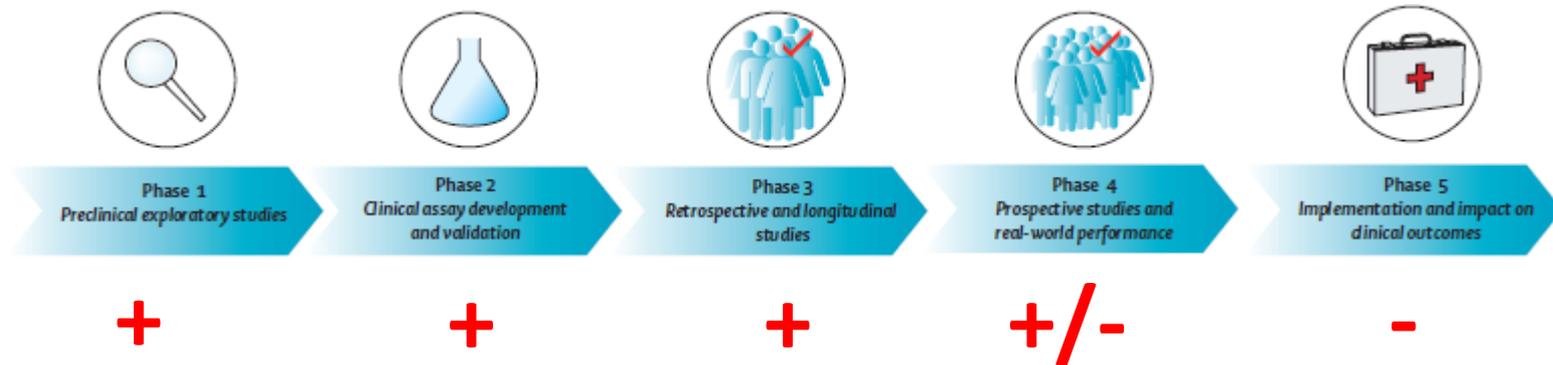


(B) Conversion to AD dementia - p-tau217



(D) Conversion to all-cause dementia





Pendiente para implementar en práctica clínica habitual:

Rendimiento diagnóstico

- Evaluación en poblaciones variadas, diferentes sistemas sanitarios
- Comportamiento longitudinal predecible, incluso en presencia de tratamientos

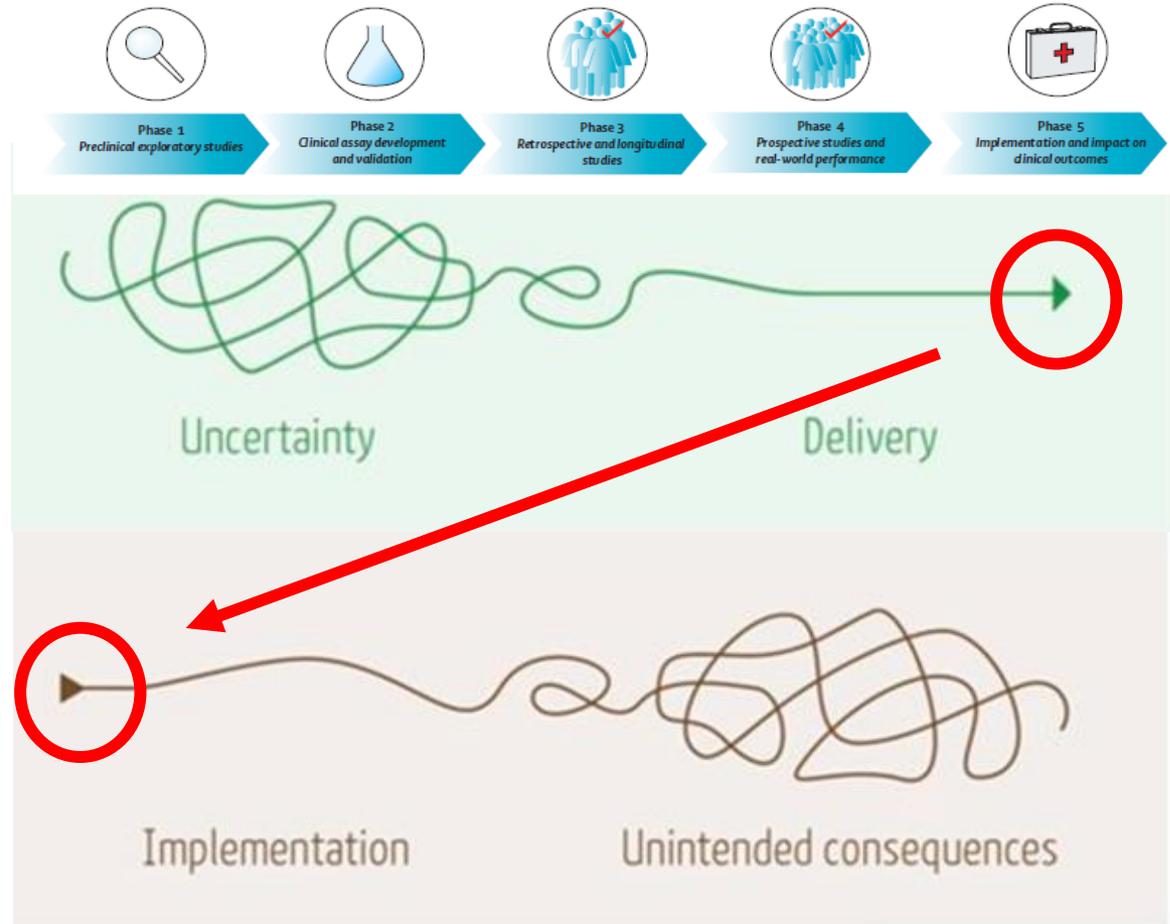
Contexto de uso: atención especializada/atención primaria

Inclusión en guías clínicas

Financiación pública

Análisis coste efectividad en diferentes ámbitos

Axioma: establecer la eficacia de una innovación clínica **NO** es suficiente para garantizar su adopción en la práctica clínica habitual (al menos no inmediatamente) !!

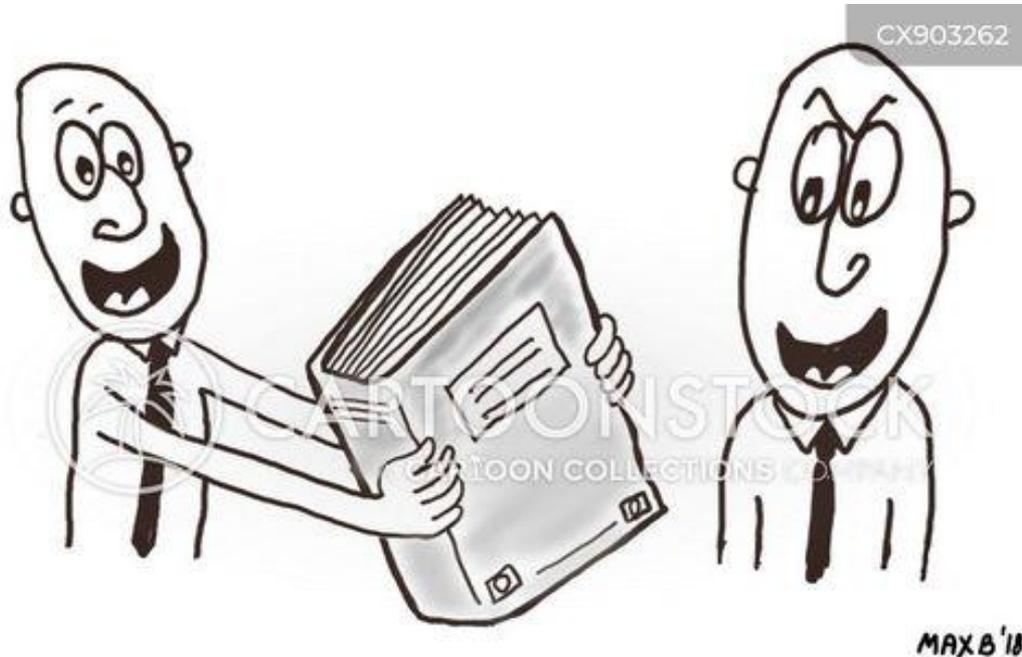


**Desarrollo
académico**

**Implementación
en práctica clínica
habitual**

Graphic: G. Mauricio Mejía

- La implementación en uso rutinario de innovaciones clínicas es lenta (hasta 10-15 años)
- Menos de 50% de las innovaciones clínicas llegan a un uso generalizado (Grant 2003, Morris 2011)
- 80% del dinero de investigación biomédica nunca llega a impactar en salud pública (Chalmers 2009)
- Aunque la solidez de la evidencia científica contribuye a la adopción de las innovaciones clínicas, una explicación más exhaustiva para la no-adopción tiene que tener en cuenta el contexto de implementación (Ferlie 2005)

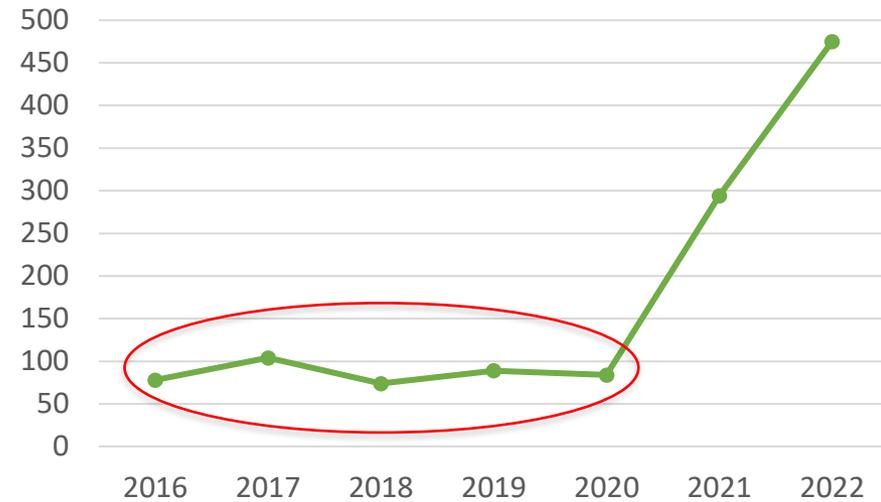


- Behold! Our flagship study is complete.
- Very well. We now need a study on how to implement the study.

Marcadores EA LCR Hospital Clínic: interna



Marcadores EA LCR Hospital Clínic: externa



- La mera disponibilidad de una herramienta diagnóstica NO es suficiente para incrementar de forma inmediata su uso.
- Los factores contextuales son cruciales: educación prescriptor, facilidad de uso, tipo centro sanitario, liderazgo centro sanitario, vías clínicas, inclusión en guías clínicas etc.....)



- Los marcadores en sangre son capaces de detectar de forma fiable la enfermedad de Alzheimer (independiente del estadio clínico)
- Los marcadores en sangre son capaces de predecir los sujetos que van a empeorar a nivel cognitivo
- Las comorbilidades o tratamientos concomitantes no parece que vayan a limitar su uso generalizado
- **Futuro próximo:** Los marcadores en sangre van a universalizar y democratizar el diagnóstico biológico
- **Medio plazo:** abren puerta al cribado poblacional masivo e intervenciones farmacológica en enfermedad preclínica en caso de fármacos efectivos

RETO: la implementación clínica efectiva!!!