

## 21118. IDENTIFICACIÓN DE RUTAS METABÓLICAS AFECTADAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y POTENCIALES BIOMARCADORES A PARTIR DEL ESTUDIO PROTEÓMICO EN LCR

Peña Bautista, C.<sup>1</sup>; Álvarez Sánchez, L.<sup>1</sup>; Balaguer, Á.<sup>2</sup>; Raga, L.<sup>1</sup>; García Vallés, L.<sup>1</sup>; Baquero, M.<sup>3</sup>; Cháfer Pericás, C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área de Neurociencias y Salud Mental. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe; <sup>2</sup>Plataforma de Bioestadística. Instituto de Investigación Sanitaria La Fe; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe.

**Objetivos:** Los objetivos de este estudio son: i) evaluar el perfil proteómico en LCR en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA); ii) estudiar las principales rutas bioquímicas alteradas desde las etapas iniciales de la EA; y iii) describir la relación entre el perfil proteómico y las características clínicas de pacientes con EA.

**Material y métodos:** El estudio proteómico se realizó mediante LC-MS/MS en pacientes clasificados en EA (n = 30) y controles (n = 30), de acuerdo con los biomarcadores estándar en LCR, evaluación neuropsicológica y neuroimagen. Posteriormente se estudiaron las diferencias en el perfil de proteínas entre EA y controles. Después se hizo un análisis de enriquecimiento para evaluar las principales rutas afectadas. Por último, se evaluó la relación entre el perfil de proteínas y variables clínicas.

**Resultados:** El análisis proteómico identificó 1.913 variables de las que 181 mostraron niveles significativamente diferentes entre EA y controles. El análisis por PLS seleccionó 24 variables, y el gráfico de volcano 23. Siete de ellas comunes y relacionadas principalmente con tau, inflamación y patología vascular. El análisis de enriquecimiento reveló la afectación de diferentes procesos biológicos relacionados con mecanismos neuronales y sinapsis, metabolismo de lípidos y carbohidratos, sistema inmune e inflamación, vascular, hormonas y respuesta a estímulos y señalización celular y adhesión. Además, el perfil proteómico presentó cierta asociación con los niveles de biomarcadores de EA en LCR.

**Conclusión:** El estudio del perfil proteómico en LCR de pacientes con EA refleja la heterogeneidad de rutas bioquímicas implicadas en la EA y proporciona nuevas potenciales dianas terapéuticas.

## 21168. ASOCIACIÓN ENTRE BETABLOQUEANTES PERMEABLES A LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA Y BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Buongiorno, M.<sup>1</sup>; Sánchez Benavides, G.<sup>2</sup>; Marzal Espí, C.<sup>3</sup>; Giraldo, D.<sup>1</sup>; Krupinski, J.<sup>3</sup>; Cullerell, N.<sup>4</sup>; Grau Rivera, O.<sup>2</sup>; Suarez Calvet, M.<sup>5</sup>; Gispert Benavides, J.<sup>6</sup>; de la Sierra, A.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Clinical Research and Risk Factors for Neurodegenerative Diseases Group. BarcelonaBeta Brain Research Center; <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Fundació Asistencial MútuaTerrassa; <sup>4</sup>Grupo de Neurociencias. Fundació Docència i Recerca MútuaTerrassa; <sup>5</sup>Fluid Biomarkers and Translational Neurology Research Group. BarcelonaBeta Brain Research Center; <sup>6</sup>Neuroimaging Research Group. BarcelonaBeta Brain Research Center; <sup>7</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario MútuaTerrassa. Fundació Asistencial MútuaTerrassa.

**Objetivos:** Investigaciones epidemiológicas recientes sugieren que los betabloqueantes que penetran fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) disminuyen el riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA), posiblemente reduciendo el volumen de células gliales y facilitando el aclaramiento de residuos por parte del sistema glinfático. Este estudio explora la asociación entre el uso de betabloqueantes permeables a la BHE y los niveles de biomarcadores de EA en líquido cefalorraquídeo (LCR).

**Material y métodos:** Se analizaron datos de 92 participantes sin demencia (CDR  $\leq$  0,5) de la cohorte EPAD (NCT02804789) que tomaban

betabloqueantes. Se compararon los niveles de AB42, pTau181 y tTau en los grupos que tomaban betabloqueantes con permeabilidad baja (atenolol, bisoprolol, sotalolol, n = 67) e intermedia/alta (metoprolol, propranolol, carvedilol, n = 25), ajustando por edad, sexo y CDR global. Se exploraron las interacciones con CDR, APOE4 y estatus de AB. **Resultados:** No se observaron diferencias globales (p > 0,3), pero encontramos interacciones significativas con AB y APOE4. Los análisis estratificados mostraron que en presencia de patología AB, los no portadores de APOE4 que tomaban betabloqueantes con permeabilidad intermedia/alta tenían niveles disminuidos de pTau181 (p = 0,007) y tTau (p = 0,007), mientras que en los portadores de APOE4 la tendencia fue la contraria, ya que mostraban niveles aumentados (pTau181, p = 0,053; tTau, p = 0,033).

**Conclusión:** Estos datos sugieren que el estatus de AB+ y APOE4 influye en el efecto de los betabloqueantes que pasan la BHE sobre la fisiopatología de la EA. Hipotéticamente, en no portadores de APOE4 con niveles patológicos de AB, la modulación beta adrenérgica de la astroglía podría facilitar el funcionamiento del sistema glinfático.

## 21619. PATRONES DE METABOLISMO CEREBRAL EN EL CONTINUUM DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

Arriola Infante, J.<sup>1</sup>; Morcillo Nieto, A.<sup>1</sup>; Zsadyani, S.<sup>1</sup>; Franquesa Mullerat, M.<sup>1</sup>; Vaqué Alcázar, L.<sup>1</sup>; Rozalem Aranha, M.<sup>1</sup>; Arranz Martínez, J.<sup>1</sup>; Rodríguez Baz, I.<sup>1</sup>; Maure Blesa, L.<sup>1</sup>; Videla Toro, L.<sup>1</sup>; Barroeta Espar, I.<sup>1</sup>; del Hoyo Soriano, L.<sup>1</sup>; Benejam, B.<sup>2</sup>; Fernández González, S.<sup>2</sup>; Sanjuán Hernández, A.<sup>2</sup>; Zhu, N.<sup>1</sup>; García Castro, J.<sup>1</sup>; Rubio Guerra, S.<sup>1</sup>; Vera Campuzano, E.<sup>1</sup>; Selma González, J.<sup>1</sup>; Giménez Badía, S.<sup>3</sup>; Alcolea Rodríguez, D.<sup>1</sup>; Belbin, O.<sup>1</sup>; Flotats Giral, A.<sup>4</sup>; Camacho Martí, M.<sup>4</sup>; Lleó Bisa, A.<sup>1</sup>; Carmona Iragui, M.<sup>1</sup>; Fortea Ormaechea, J.<sup>1</sup>; Bejanin, A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

<sup>2</sup>Unidad Alzheimer-Down. Fundació Catalana de Síndrome de Down;

<sup>3</sup>Servicio de Neumología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau;

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**Objetivos:** El objetivo fue caracterizar el impacto de variables demográficas, estadio clínico y patología de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el metabolismo cerebral medido por PET-FDG en el síndrome de Down (SD).

**Material y métodos:** Estudio transversal: 72 controles sanos (CS) y 100 participantes con SD (63 asintomáticos [SD-a], 13 prodrómicos [SD-p], 24 con demencia [SD-d]) de la Down-Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative. Se realizó evaluación clínica, 3T-RNM, 18F-PET-FDG y punción lumbar. Los PET-FDG se normalizaron utilizando la RNM y la protuberancia como referencia. Se evaluaron biomarcadores en LCR con Lumipulse (ratio AB42/AB40 y tau fosforilada) y ELISA (neurofilamentos). Se analizaron los efectos de edad, estadio clínico de EA y biomarcadores sobre el metabolismo mediante análisis voxelwise en SPM12.

**Resultados:** En CS, el metabolismo disminuyó con la edad en regiones frontales. En SD, el patrón fue más amplio, destacando en regiones temporoparietales. Comparado con SD-a, los SD-d mostraron hipometabolismo extenso, predominando en regiones mediales parietales y temporoparietales. Los SD-p mostraron hipometabolismo en regiones parietales mediales vs. SD-a, mientras este fue más sutil en SD-d vs. SD-p. Encontramos fuertes asociaciones entre metabolismo y biomarcadores en LCR, fundamentalmente para neurofilamentos.

**Conclusión:** El efecto negativo de la edad en el metabolismo cerebral fue más pronunciada en SD que en CS, probablemente secundario a patología Alzheimer. El patrón en SD-d predominó en regiones temporoparietales y se asemeja al de la EA esporádica, enfatizando las similitudes entre formas genéticas y esporádicas. El hipometabolismo parietal en DS-p apoya la sensibilidad del PET-FDG como biomarcador de EA precoz en SD.