



# EL PROYECTO PET 90+: UNA VENTANA AL CEREBRO DE LOS NONAGENARIOS QUE CONSERVAN SUS FACULTADES INTACTAS

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa causante de más del 70% de las demencias en adultos que tienen más de 65 años. En el Proyecto PET 90+ pretendemos estudiar por medio de la imagen de Tomografía de Positrones (PET) por qué algunos sujetos muy envejecidos resisten los cambios cerebrales propios de la enfermedad de Alzheimer, manteniendo intacta su cognición.

DR. PABLO AGUIAR FERNÁNDEZ,

Servicio de Medicina Nuclear, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) y Grupo de Imagen Molecular, CIMUS, Universidad de Santiago de Compostela (USC).

MARTA GIL-LÓPEZ,

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

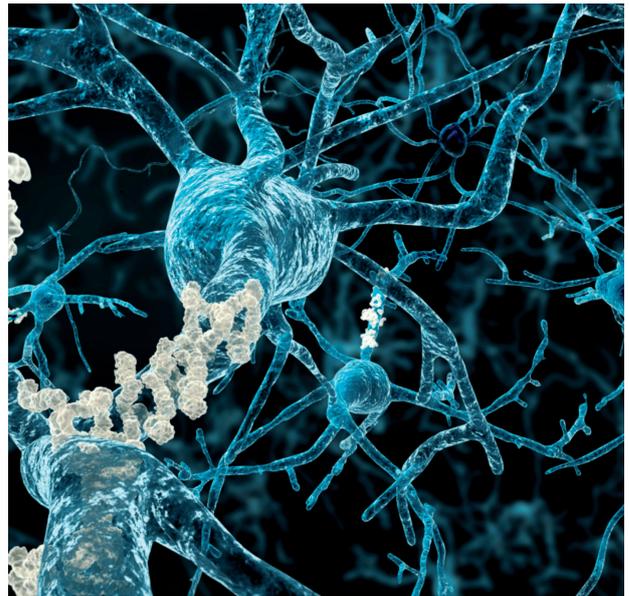
DR. JUAN PABLO GÓMEZ GONZÁLEZ,

Director de I+D. Qubitech Health Intelligence S.L.

## 1. La Hipótesis amiloide en la Enfermedad de Alzheimer.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que causa problemas de memoria, en el pensamiento y el comportamiento. Es la causa más común de demencia siendo responsable de más del 70% de las demencias en adultos mayores de 65 años. La prevalencia de esta enfermedad ha aumentado significativamente en los últimos años debido al progresivo envejecimiento de la población mundial. Los costes derivados de la Enfermedad de Alzheimer se sitúan entre los más altos, siendo comparables al gasto por enfermedades cardiovasculares o el cáncer. Actualmente, no se conoce cura para esta patología.

En la explicación del origen de esta enfermedad, una de las hipótesis más populares en los últimos tiempos es que la enfermedad tiene su origen en la acumulación de la proteína beta amiloide en el cerebro. La proteína beta amiloide es un fragmento proteico que se produce a partir del procesamiento de una proteína de mayor tamaño conocida como proteína precursora del amiloide (APP, por sus siglas en inglés) y, aunque su función no está todavía demasiado



clara, se cree que desempeña un papel activo en la función cerebral normal, especialmente en la plasticidad sináptica y la regulación de la actividad neuronal.

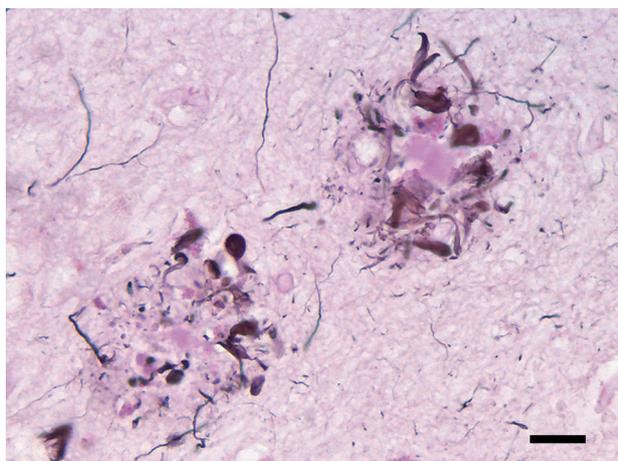


Imagen 1. Dos placas amiloides del cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer. By Tulemo - Photomicrograph taken, CC BY-SA 4.0, (<https://en.wikipedia.org/w/index.php?curid=66243055>).

En condiciones normales, la proteína beta amiloide se produce en cantidades reguladas y se elimina de modo eficiente del cerebro. Sin embargo, en la Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos, es bien conocido que se produce un desequilibrio en la producción y eliminación de la beta amiloide, lo que se traduce en una acumulación progresiva de esta sustancia en forma de placas amiloides que son insolubles. Esta acumulación anormal de la proteína beta amiloide en el cerebro se considera una característica patológica de la enfermedad (ver imagen 1) y, de hecho, la presencia y la distribución de estas placas en el cerebro son la base para el diagnóstico de la enfermedad en el examen patológico post-mortem. Por ello, existe un amplio consenso respecto a que la acumulación de las placas amiloide desempeña un papel clave en el desarrollo de la enfermedad, aunque la relación exacta entre la acumulación de beta amiloide y los mecanismos que conducen a la neurodegeneración aún no se comprende completamente.

### 2. La imagen de PET en el estudio de enfermedades neurodegenerativas

La tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) es una técnica de imagen médica que, a diferencia de otras técnicas que muestran la morfología de estructuras del cuerpo humano, nos permite observar la función metabólica del organismo. Esto es debido a que la imagen se genera a partir del uso de radiofármacos como contraste. La base de la técnica radica en la detección de fotones resultado de la desintegración radiactiva de radioisótopos emisores de positrones que forman parte de moléculas (radiofármacos) que tienen interés biológico, y que participan en la fisiopatología de diferentes

enfermedades.

En el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer se emplean radiofármacos que se producen mediante el uso del radioisótopo emisor de positrones  $^{18}\text{F}$ :

- **Radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxiglucosa (FDG):** Se trata de un radiofármaco basado en una molécula similar a la glucosa. En condiciones normales, el cerebro utiliza la glucosa como fuente principal de energía. Sin embargo, en la Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, se produce una disminución del metabolismo de la glucosa en regiones específicas del cerebro. La imagen PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG puede revelar patrones característicos de hipometabolismo cerebral en el Alzheimer. En personas con esta enfermedad, se observa una disminución del metabolismo de la glucosa en áreas corticales y subcorticales, especialmente en las regiones relacionadas con la memoria y la cognición. Estos patrones de hipometabolismo cerebral pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial del Alzheimer, ya que pueden ayudar a distinguirlo de otras condiciones que presentan síntomas similares, como la depresión u otros trastornos neurodegenerativos.
- **Radiofármacos para estudio de placas amiloide:** se trata de moléculas que contienen un radioisótopo de  $^{18}\text{F}$  que se enlazan a la proteína beta amiloide y de esta forma permiten localizar, no sólo la presencia de beta amiloide en distintas zonas del cerebro, sino que también permiten una semi-cuantificación de la cantidad de amiloide presente, lo que puede utilizarse para evaluar la progresión de la enfermedad y el efecto de los tratamientos, ya que se puede realizar un seguimiento de los cambios en la cantidad y la distribución de las placas de beta amiloide a lo largo del tiempo.

La imagen PET, por tanto, permite obtener información de manera no invasiva y sin riesgo para el paciente, acerca del estado funcional del cerebro incluso en estadios tempranos de la enfermedad, por lo que es una técnica muy útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y que además se emplea en cientos de estudios a nivel internacional que pretenden arrojar luz acerca del origen y desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

### 3. El proyecto PET90+

En Galicia tenemos una de las poblaciones más envejecidas del planeta, con una esperanza de vida de 83,3 años y una tasa de 75 centenarios por cada 100 000 habitantes. Incluso en algunas comarcas rurales del interior de Ourense, como Terra de Celanova, las cifras se disparan hasta siete veces la media española: 252 centenarios por cada 100 000 personas según censo del Instituto Galego de Estadística, lo que la convierte en la región más longeva del mundo.



Los adultos muy envejecidos (edades mayores a 90 años) que todavía preservan intacta su cognición global representan una oportunidad única para descubrir factores protectores a los cambios neuropatológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer y cuáles son los verdaderos promotores de la progresión clínica. Esto es particularmente cierto para la acumulación de proteína beta amiloide, ya que su acumulación crece con la edad.

Por este motivo, un equipo formado por los investigadores Dra. Julia Cortés Hernández, Dr. Juan Manuel Pías Peleteiro, Dr. Alexis Moscoso Rial, Dr. José Manuel Aldrey, Dr. Pablo Aguiar Fernández y Marta Gil López, del Servicio de Medicina Nuclear y del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela están desarrollando un proyecto de investigación(\*) en el que se realizan estudios de PET amiloide a ancianos cognitivamente intactos de más de 90 años. Estas imágenes se tratan con el software de cuantificación de imagen PET "Neurocloud" desarrollado por la empresa gallega Qubiotech Health Intelligence, y que

permite automatizar el análisis cuantitativo de las imágenes y obtener el cálculo de la acumulación de proteína beta amiloide respecto a zonas del cerebro tomadas como referencia.

Los datos cuantitativos obtenidos de las imágenes PET serán expresados como la captación relativa a zonas cerebrales no involucradas en la patología, como el cerebelo. Finalmente, se estudiará la correlación entre las variables obtenidas mediante imagen y los resultados de los tests neuropsicológicos y las pruebas de resonancia magnética.

Las primeras pruebas realizadas sobre 5 voluntarios, muestran que en 3 de ellos la imagen de PET revela la inexistencia de acumulación significativa de placa amiloide, con resultados no concluyentes en uno de ellos y resultados positivos (acumulación de proteína amiloide) en el último. Aunque obviamente la muestra es todavía muy pequeña, estos primeros resultados se alinean con los trabajos más recientes en el campo de la Enfermedad de Alzheimer que proponen la hipótesis de la definición del continuo EA. Según esta hipótesis, la presencia de placas de A $\beta$  no forma parte del envejecimiento normal del cerebro, como argumentan muchos autores. Este resultado nos lleva a buscar una razón que explique por qué hay sujetos con placas de A $\beta$  que no presentan síntomas, como por ejemplo uno de los voluntarios objeto de estudio en este proyecto, que no obstante presenta buenas capacidades cognitivas. Este caso podría explicarse a la luz de un reciente estudio sobre un nuevo biomarcador

sanguíneo para detectar la EA en sus primeras etapas, que establece que un cerebro puede tener placas seniles de A $\beta$ , pero solo mostrará deterioro cognitivo cuando haya una respuesta inflamatoria, medida por la presencia de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) (Bellaver, Povala, C. L. Ferreira, & Ferrari-Souza, 2023). Esto llevaría a una redefinición del marco diagnóstico de la EA, que habría que completar con más biomarcadores.

Hasta la fecha ya se han podido reclutar 12 nonagenarios que, gracias a su generosidad y compromiso, facilitarán entender mejor los mecanismos neuropatológicos que promueven la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en el envejecimiento. La identificación de los factores protectores a los cambios cerebrales propios de la enfermedad de Alzheimer abre la vía al desarrollo de nuevas terapias basadas en dichos factores protectores.

### Referencias:

1. (\*) Proyecto Financiado por el Instituto de Salud Carlos III (PI19/01315).