

Systemic inflammatory markers like CRP or PCT were elevated in septic patients' plasma 24h after sepsis initiation when compared to the control groups (Figure 1), indicating an inflammatory state of the septic patients. The release of IL-1 $\beta$  in whole blood samples and the formation of ASC specks in monocytes after NLRP3 stimulation resulted in a differential response among septic patients, identifying a group of 10 individuals with an impaired NLRP3 inflammasome activation and 4 individuals with a normal response of the NLRP3 inflammasome (Figure 2A). However, all septic patients presented a non-impaired activation of the Pyrin inflammasome (Figure 2B).

Septic patients with impaired NLRP3 inflammasome had biochemical and clinical scores of disease severity above the average. Specifically, SOFA and APACHEII were higher at admission in the group with NLRP3 inflammasome impairment (Figure 2), and these individuals also present worst disease progression measured as days in the critical care unit, days with mechanical ventilation and mortality (Figure 2).

Plasma concentration of CRP and PCT decreased after 3 and 5 days of sepsis onset in all septic patients, indicating a gradual resolution of systemic inflammation (Figure 3A). At hospital discharge, NLRP3-immunocompromised septic patients who survived and recovered from sepsis had an improvement on NLRP3 activation. Non-compromised NLRP3 septic patients had normal ASC-speck formation during the course of sepsis (Figure 3B-C). This suggests that NLRP3 inflammasome impairment during sepsis is a transitory state.

Our study confirms that during the initial inflammatory response in sepsis there is a differential response of the NLRP3 inflammasome in septic patients. The identification of NLRP3-immunocompromised septic patients was optimized in a whole blood assay and accounted for most late deaths and have the worse prognosis. Whereas, the Pyrin inflammasome response was similar in patients and suggests that Pyrin inflammasome present different regulation mechanisms inflammasome during sepsis.

The impairment of the NLRP3 inflammasome in septic patients might serve as an early indication of immunosuppression in critical patients, while the Pyrin inflammasome emerge as a positive control of inflammasome activation. Moreover, restoration of NLRP3 inflammasome activation in monocytes could be a good indicator of immune recovery in septic patients.

**Acknowledgements:** This work was supported by grants to P.P. from FEDER/Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades-Agencia Estatal de Investigación (grant SAF2017-88276-R; PID2020-116709RB-I00), Fundación Séneca (grants 20859/PI/18, 21081/PDC/19 and 0003/COVI/20), Instituto de Salud Carlos III (DTS21/00080), European Commission H2020-SC1-2020-Single-Stage-RTD (965196 - PlasticHeal) and European Research Council (grants ERC-2013-CoG 614578 and ERC-2019-PoC 899636). Laura Hurtado-Navarro was supported by the fellowship 21214/FPI/19 (Fundación Séneca, Región de Murcia, Spain).

## LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN: UNA FORMA DE ALZHEIMER GENÉTICAMENTE DETERMINADA

### DOWN SYNDROME ASSOCIATED ALZHEIMER'S DISEASE: A GENETICALLY DETERMINED FORM OF DEMENTIA

Juan Fortea<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> CIBERNED, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Barcelona Down Medical Center, Fundació Catalana de Síndrome de Down, Barcelona, Spain

El síndrome de Down es una forma de enfermedad de Alzheimer determinada genéticamente debido al efecto de la dosis del gen de la proteína precursora del amiloide. Como resultado, la patología de la enfermedad de Alzheimer se desarrolla en el cerebro desde la adolescencia y, a los 40 años, todos los individuos tienen placas de amiloide y ovillos neurofibrilares compuestas por la proteína tau hiperfosforilada. El riesgo acumulado de desarrollar demencia por enfermedad de Alzheimer supera ampliamente el 90% en la séptima década de la vida. En consecuencia, la enfermedad de Alzheimer es ahora el principal problema médico y la principal causa de muerte en esta población. Recientemente se ha puesto de manifiesto en estudios patológicos y de biomarcadores que la fisiopatología y una historia natural de la enfermedad de Alzheimer es muy similar a la descrita en la enfermedad de Alzheimer esporádica y autosómica dominante. Sin embargo, el infradiagnóstico es frecuente debido a la falta de conocimiento por parte de médicos y familiares y a los desafíos diagnósticos que plantea la discapacidad intelectual asociada al síndrome de Down. Los biomarcadores, incluidos los plasmáticos, han mostrado resultados muy prometedores en el diagnóstico, pero actualmente solo se utilizan en escasos centros en contexto de investigación. No existen tratamientos para prevenir la enfermedad a pesar de que el síndrome de Down es probablemente la mejor población para realizar ensayos de prevención de la enfermedad de Alzheimer, ya que es una población única y relativamente prevalente con una etiología conocida. La investigación en síndrome de Down es fundamental para mejorar la calidad de vida y encontrar tratamientos para la enfermedad de Alzheimer que puedan beneficiar tanto al síndrome de Down como a la población en general.

Down syndrome is form of genetically determined Alzheimer's disease due to the amyloid precursor protein gene dose effect. As a result Alzheimer's disease pathology develops in the brain since adolescence and by age 40 all individuals have amyloid plaques and tau neurofibrillary tangles. The lifetime risk to develop Alzheimer's disease dementia is well over 90% by the seventh decade of life.

Consequently, Alzheimer's disease is now the main medical problem and the leading cause of death in this population. Increasing evidence from pathological and biomarker studies show a very similar pathophysiology and natural history to that described in sporadic and autosomal dominant Alzheimer's disease. However, underdiagnosis is frequent due to a lack of awareness and diagnostic challenges posed by the intellectual disability associated with Down syndrome. Biomarkers, including those in plasma, have shown very promising results in diagnosis, but are currently only used in rare research settings. Most importantly, there are no treatments to prevent the disease despite the fact Down syndrome is probably the best population in which to conduct Alzheimer's disease prevention trials as it is a unique and relatively prevalent population with a known aetiology. Research in Down syndrome is essential to improve the quality of life and find treatments for Alzheimer's disease that might benefit both the Down syndrome and the general population.

### AMYQ: UN ÍNDICE INDEPENDIENTE DE RM PARA ESTANDARIZAR LA CARGA DE AMILOIDE EN EL CEREBRO

#### AMYQ: AN MRI-INDEPENDENT INDEX TO STANDARDIZE AMYLOID LOAD IN THE BRAIN

Jordi Pegueroles<sup>1,3</sup>, Eduard Vilaplana<sup>1,3</sup>, Daniel Alcolea<sup>1,3</sup>, Victor Montal<sup>1,3</sup>, Alexandre Bejanin<sup>1,3</sup>, Mateus Aranha<sup>1,3</sup>, Miguel Angel Santos-Santos<sup>1,3</sup>, Ignasi Carrió<sup>2</sup>, Valle Camacho<sup>2</sup>, Rafael Blesa<sup>1,3</sup>, Alberto Lleó<sup>1,3</sup>, Juan Fortea<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Department of Nuclear Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain

**Introducción:** Los métodos de cuantificación de amiloide con trazadores PET requieren de una resonancia magnética estructural (RM) para la normalización espacial, y usan diferentes regiones de referencia para escalar la imagen.

Además, los diferentes trazadores tienen distintos umbrales de positividad. Este trabajo proporciona una nueva medida estandarizada para la cuantificación del amiloide que salva estas limitaciones: el AMYQ.

**Métodos:** Seleccionamos todas las imágenes PET de amiloide con trazadores de Flúor (F18) de la "Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Ageing" (AIBL) y "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative" (ADNI) con la

correspondiente RM estructural. Una submuestra disponía también de datos neuropatológicos. Se creó una plantilla de PET de amiloide usando análisis de componentes principales (PCA). Mediante esta plantilla PET, se normalizaron las imágenes PET individuales y se calculó el AMYQ. Comparamos el rendimiento de AMYQ con la escala Centiloide en el diagnóstico clínico y neuropatológico. Además, evaluamos la habilidad del AMYQ de discriminar la positividad de PET cuantificada con RM.

**Resultados:** AMYQ se relacionó con las medidas neuropatológicas de amiloide y tuvo un rendimiento excelente para discriminar controles de pacientes con enfermedad de Alzheimer (área bajo la curva = 0.86). AMYQ se asoció con el centiloide en la muestra combinada de los tres trazadores (coeficiente de correlación intra-clase = 0.88) y mostró una área bajo la curva de entre 0.94 y 0.99 para discriminar la positividad de PET usando diferentes umbrales de Centiloide.

**Conclusiones:** AMYQ es un nuevo índice estándar de carga de amiloide que no requiere de RM y es aplicable a los tres trazadores 18F de PET de amiloide.

**Introduction:** Positron emission tomography (PET) amyloid quantification methods require magnetic resonance imaging (MRI) for spatial registration and use of different a priori reference regions to scale the images. Furthermore, different tracers have distinct thresholds for positivity. This work provides a new standard measure of amyloid burden to overcome these limitations: AMYQ.

**Methods:** We selected all 18Fluor-radiolabeled amyloid PET scans from AIBL and ADNI and the corresponding structural MRI. A subset also had neuropathological data. We created an amyloid PET template using a principal component analysis (PCA). Through this PET template, individual amyloid PET scans were spatially normalized and AMYQ was computed. We compared the performance of AMYQ with the Centiloid scale on clinical and neuropathological diagnostic performance. Additionally, we assessed the performance of AMYQ in discriminating amyloid PET positive from amyloid PET negative quantified with the MRI.

**Results:** AMYQ was related with amyloid neuropathological burden and had excellent diagnostic performance to discriminate controls from patients with Alzheimer's disease (AD) (area under the curve = 0.86). AMYQ had a high agreement with the Centiloid scale in the combined sample of the three tracers (intraclass correlation coefficient = 0.88) and showed an AUC between 0.94 and 0.99 to discriminate PET positivity when using different Centiloid cutoffs.

**Conclusions:** AMYQ is a new standard index of amyloid burden that do not require MRI and is applicable to the three 18Fluor-radiolabeled amyloid tracers.

**MICROINFARTOS CORTICALES A LO LARGO DEL ESPECTRO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN**

**CORTICAL MICROINFARCTS ALONG THE ALZHEIMER'S DISEASE CONTINUUM IN ADULTS WITH DOWN SYNDROME**

Mateus Rozalem Aranha<sup>1,2</sup>, Alexandre Bejanin<sup>1,2</sup>, Victor Montal<sup>1,2</sup>, Jordi Pegueroles<sup>1,2</sup>, Maria Carmona-Iragui<sup>1,2,3</sup>, Laura Videla<sup>1,2,3</sup>, Bessy Benejam<sup>1,2,3</sup>, Sílvia Valldeneu<sup>1,2</sup>, Isabel Barroeta<sup>1,2,3</sup>, Miren Altuna<sup>1,2</sup>, Susana Fernández<sup>3</sup>, Diana Garzón<sup>1,2</sup>, Concepción Padilla<sup>1,2</sup>, M. Florencia Iulita<sup>1,2,4</sup>, Daniel Alcolea<sup>1,2</sup>, Sofía González-Ortiz<sup>5</sup>, Rafael Blesa<sup>1,2</sup>, Alberto Lleó<sup>1,2</sup>, Juan Fortea<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> CIBERNED, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Barcelona Down Medical Center, Fundació Catalana de Síndrome de Down, Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Women's Brain Project, Switzerland

<sup>5</sup> Parc de Salut, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

**Introducción:** Microinfartos corticales (MIC) son biomarcadores de daño vascular cerebral detectables visualmente en exámenes de resonancia magnética (RM) 3T, están relacionados con deterioro cognitivo y son más frecuentes en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Todavía, ningún estudio sobre MIC en personas con síndrome de Down (SD), una forma genética de la EA, ha sido realizado. Por lo tanto, nuestro objetivo es cuantificar los MIC en una cohorte de base poblacional de adultos con SD y acceder la relación de estas lesiones con la edad, el sexo, el estadio clínico y el genotipo APOE.

**Métodos:** Estudio transversal. Analizamos imágenes cerebrales de RM 3T de 78 adultos con SD (31 asintomáticos, 24 con EA prodrómica y 23 EA demencia) de la cohorte DABNI (Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative) y de 10 controles euploides cognitivamente normales de la cohorte SPIN (Sant Pau Initiative in Neurodegeneration). Las imágenes de RM 3T fueron analizadas por un neuroradiólogo (ciego para el diagnóstico clínico, la edad y el genotipo APOE) de acuerdo con protocolo validado previamente para detectar y segmentar manualmente los MIC. En primer lugar, comparamos la presencia, el número y el volumen de MIC en distintos estadios clínicos de la EA de alzheimer, en portadores y no-portadores del alelo ε4 del gen APOE y en hombres y mujeres utilizando los testes Chi-cuadrado, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis cuando apropiado. Por fin, investigamos la asociación del número y volumen de MIC con la edad utilizando el test de correlación de Spearman.

**Resultados:** MIC son detectables en 64% de los adultos con SD y en 30% de los controles euploides. No encontramos diferencias significativas en la prevalencia, el número o el volumen de MIC entre participantes con SD asintomáticos,

prodrómicos y dementes ( $p_{\text{qui-cuadrado}}=0.806$ ,  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.547$  y  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.585$ ), entre hombres y mujeres ( $p_{\text{chi-cuadrado}}=0.762$ ,  $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.431$  y  $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.313$ ), y entre portadores y no-portadores de APOE ε4 ( $p_{\text{qui-cuadrado}}=0.815$ ,  $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.968$  y  $p_{\text{Mann-Whitney}}=1.000$ ). Tampoco observamos correlación del número y del volumen de MIC con la edad ( $p_{\text{Spearman}}=0.740$ ,  $r^2=-0.04$  y  $p_{\text{Spearman}}=0.875$ ,  $r^2=-0.02$ , respectivamente).

**Conclusiones:** MIC son detectables en adultos con SD utilizando RM 3T, con altamente frecuentes en esta población y son más frecuentes en personas con SD que en controles euploides. Todavía no encontramos correlaciones entre la prevalencia, el número o el volumen de MIC con los estadios clínicos de la EA, el genotipo APOE, el sexo o la edad.

**Background:** Cortical microinfarcts (CMI) are emerging biomarkers of vascular damage that are visually detectable with 3T-MRI, associated with cognitive decline, and more frequent in AD patients. However, no study assessed CMI in Down syndrome (DS), a genetically determined form of AD. Therefore, we aimed to quantify CMI in a population-based cohort of adults with DS and assess the relationship with age, sex, clinical status, and APOE genotype.

**Methods:** Cross-sectional study. We analyzed 3T-MRI of 78 adults with DS (31 asymptomatic, 24 prodromal AD, and 23 AD dementia individuals) from the Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI) cohort and 10 cognitively normal euploid controls from Sant Pau Initiative in Neurodegeneration (SPIN) cohort. An expert neuroradiologist blind to clinical diagnosis, age, and APOE status visually analyzed the 3T-MRI images following previously validated protocol to detect and manually segment CMI. First, we compared the presence, number and volume of CMI in the different clinical groups along the AD continuum, in APOEε4 carriers vs. non-carriers, and in males vs. females using Chi-square, Mann-Whitney, or Kruskal-Wallis tests when appropriate. Then, we assessed the association of the number and volume of CMI with age using Spearman's correlation test.

**Results:** CMI were detected in 64% of adults with DS and in 30% of euploid controls. We found no significant differences on the prevalence, number or volume of CMI between asymptomatic, prodromal and demented DS participants ( $p_{\text{qui-cuadrado}}=0.806$ ,  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.547$  and  $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0.585$ ), between men and women ( $p_{\text{chi-cuadrado}}=0.762$ ,  $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.431$  and  $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.313$ ), and between APOE ε4 carriers and non-carriers ( $p_{\text{qui-cuadrado}}=0.815$ ,  $p_{\text{Mann-Whitney}}=0.968$  and  $p_{\text{Mann-Whitney}}=1.000$ ). We also did not observe correlation between CMI's number or volume with age ( $p_{\text{Spearman}}=0.740$ ,  $r^2=-0.04$  and  $p_{\text{Spearman}}=0.875$ ,  $r^2=-0.02$ , respectively).

**Conclusions:** CMI are detectable in adults with DS using 3T-MRI, are highly prevalent in this population and are more frequent in DS subjects than in euploid controls. However, we found no relationship between prevalence, number or volume of CMI and AD clinical stages, APOE ε4 status, sex or age.