



**BrainLat**  
INSTITUTE



**CDA**  
lab  
Translational  
Neuroscience  
Laboratory

# *Machine Learning como método diagnóstico para la Enfermedad de Alzheimer*

**Claudia Duran-Aniotz & Rolando de la Cruz**

*Workshop: Machine and Statistical Learning with Applications*

*14 de junio de 2023*

[BRAINLAT.UAI.CL](http://BRAINLAT.UAI.CL)

- **Demencias: La enfermedad de Alzheimer**
- **Diagnóstico de la EA**
- **Biomarcadores: Status quo en LAC**
- **Estudios de Biomarcadores para la EA en Chile**



# **Demencias: La enfermedad de Alzheimer**

# ¿Qué es la demencia?

Deterioro de la memoria, pensamiento y habilidades sociales tan severas como para interferir con la vida cotidiana



**MEMORIA**



**ATENCIÓN /  
CONCENTRACIÓN**



**PERCEPCIÓN**



**PENSAMIENTO**



**RAZONAMIENTO**



**LENGUAJE**

# La Enfermedad de Alzheimer (EA): la enfermedad del olvido

Alois Alzheimer 1907. Auguste Deter de 51 años, primera paciente



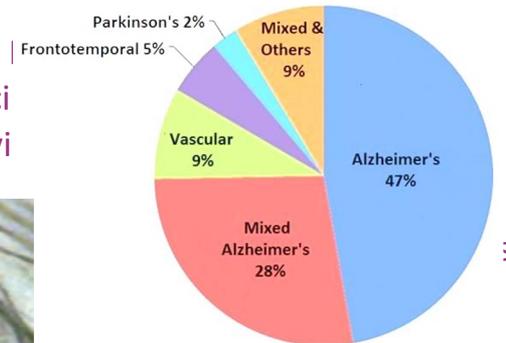
Franz Nissl

# ¿Qué es la Enfermedad de Alzheimer (EA)?

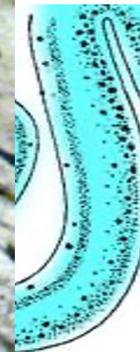
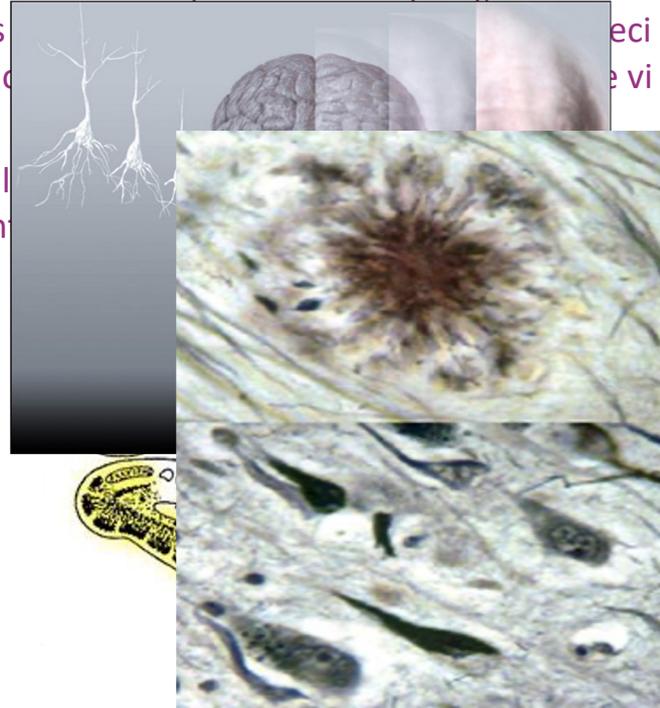
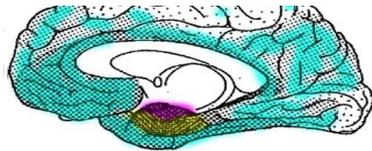
- ❑ La EA es la forma más común de demencia entre las personas mayores de 65 años de edad
- ❑ Patología neurodegenerativa **progresiva e irreversible**; déficit cognitivo, pérdida de memoria v cambios en la personalidad.

- ❑ **Alzheimer Familiar (FAD)** . <5% de los casos (Presenilina-1 (PS1), Proteína Presenilina-2 (PS2))
- ❑ **Alzheimer Esporádico**. >95% de los casos (Asociado a enfermedades cardiovasculares, Aterosclerosis, Diabetes Mellitus, Hipertensión, etc.)

- ❑ Las lesiones neuropatológicas en la EA afectan a las regiones más vulnerables del cerebro: la corteza entorhinal y el hipocampo.



Stages V-VI



Braak & Braak, 1991

# Epidemiología de la EA

❑ Hasta la fecha, **55 millones de personas en el mundo** padecen de la EA. Más de **100 millones** estarán afectadas para el año aproximadamente 2050.

❑ La EA es la **tercera, sexta y cuarta** causa de muerte en **Reino Unido, Estados Unidos y Chile**, respectivamente.

❑ En Chile **200.000 personas** están afectadas (1.06%) por demencia. 600.000 chilenos estarán afectados para el año 2050 (3.10%).

❑ Se estima que el costo global de la EA es aproximadamente **USD\$8000 millones**. El costo anual es de **USD\$100 millones**.



**HECHOS: No prevención, tratamiento**

**CADA 67 SE**

**Cada 4 segundos un nuevo caso de demencia**



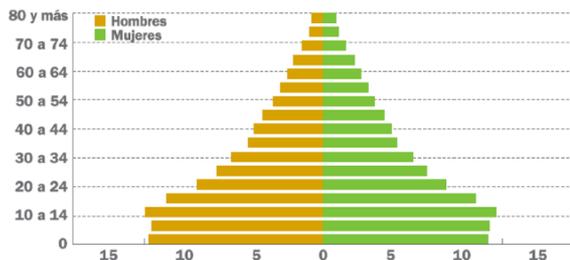
la EA  
desarrolla la



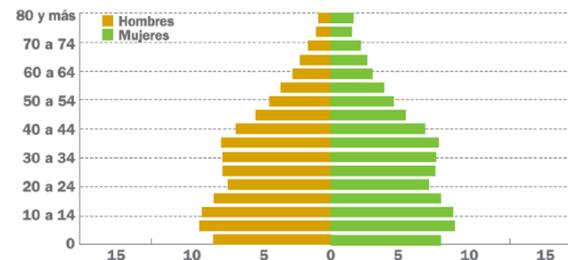
# ¿Cuán frecuente son las demencias?

La EA afecta alrededor del 10% de los individuos mayores de 65 años y, su frecuencia aumenta cerca del 50% en personas sobre los 85 años.

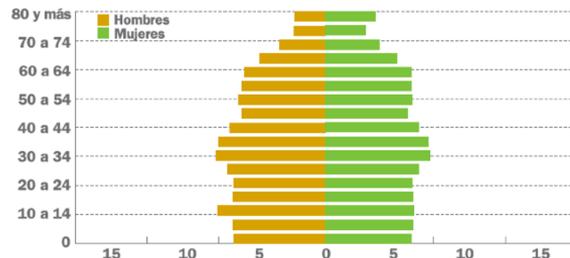
Pirámide de Población año 1975 (porcentajes)



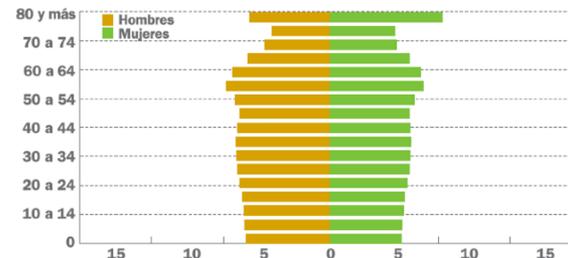
Pirámide de Población año 2000 (porcentajes)



Pirámide de Población año 2025 (porcentajes)



Pirámide de Población año 2050 (porcentajes)



Fuente: Elaboración propia a partir de datos INE-CEPAL, Observatorio Demográfico N° 3, 2007.

El 2050 habrá más gente sobre los 70 que recién nacidos.

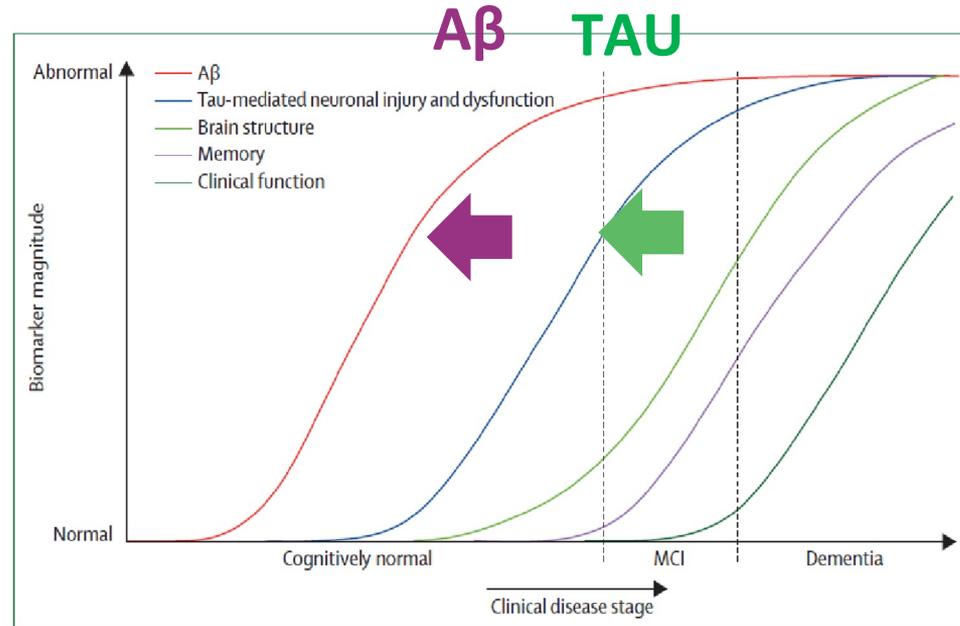
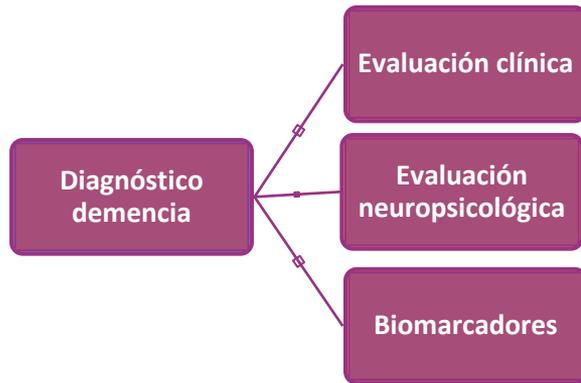


# Diagnóstico de la EA

# Etapas pre-sintomáticas de la EA



# ¿Cómo se diagnostican las demencias?

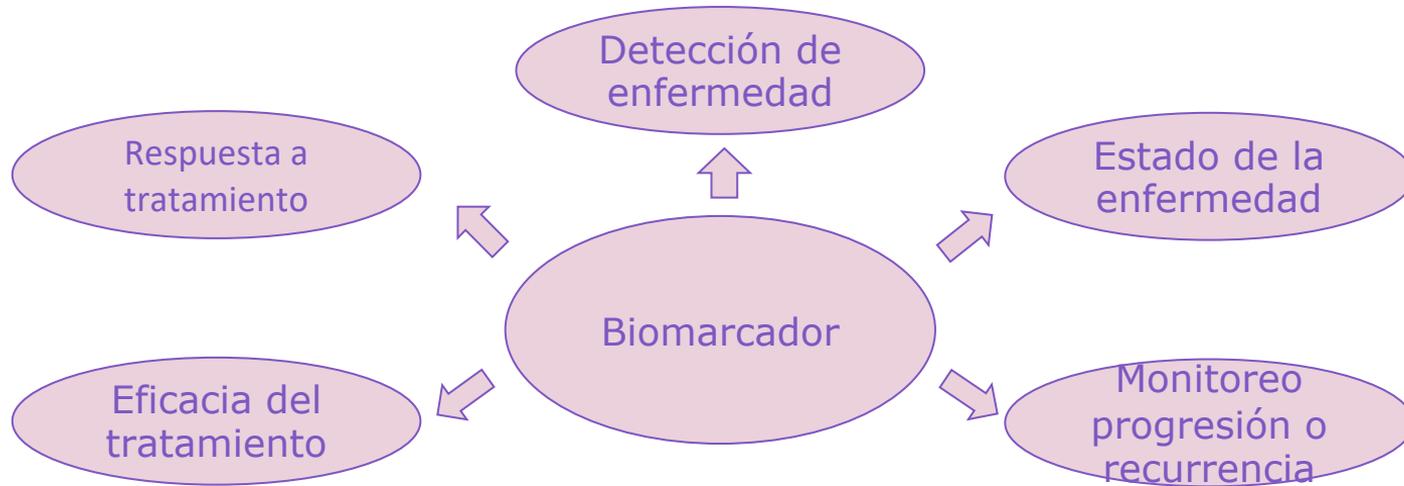


Jack et al, 2010

Los biomarcadores se pueden detectar en etapas previas a la aparición de los síntomas

# ¿Qué es un biomarcador?

Es un indicador que se mide y evalúa objetivamente procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica



## Biomarcadores validados

Líquido Cefalorraquídeo (A $\beta$  y tau)

- Alta sensibilidad y especificidad
- Toma de muestra invasiva
- Análisis de alto costo
- Difícil seguimiento en los pacientes

Neuroimágenes

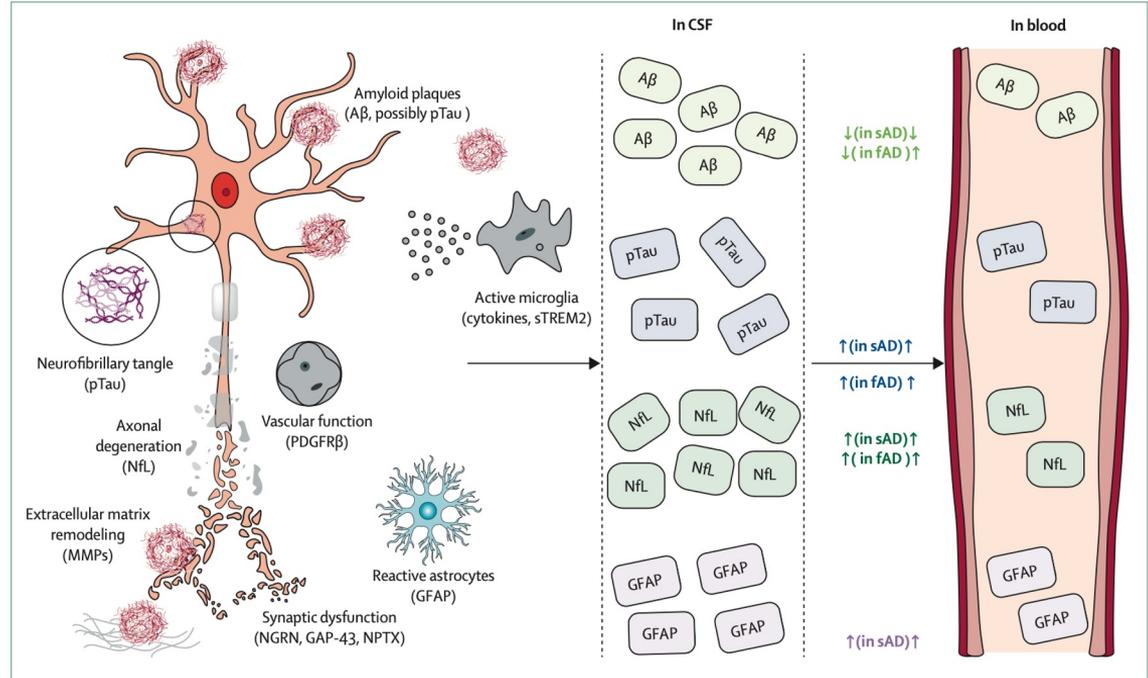
- Alta sensibilidad y especificidad
- Tecnología de alto costo
- Baja disponibilidad

## Biomarcadores periféricos

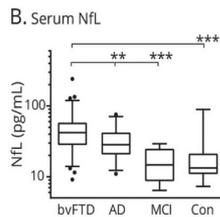
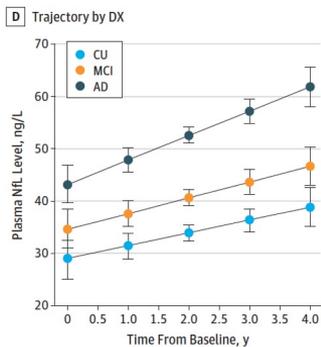
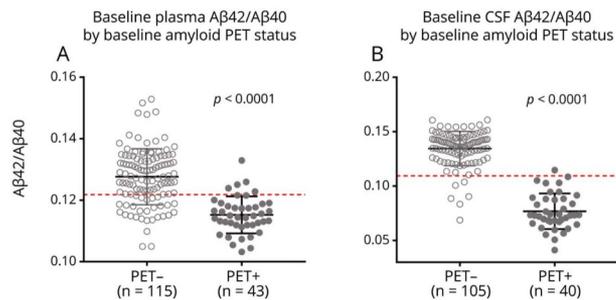
- Investigación
- Toma de muestra de fácil acceso y bajo costo
- Técnicas de detección de mayor disponibilidad
- Permite realizar seguimiento en los pacientes
- Posibilidad de screening en población general
- Se necesita validación clínica

# AD: biomarcadores en CSF y sangre

Las características clásicas de las proteínas asociadas a la enfermedad de Alzheimer (AD) pueden detectarse mediante técnicas de líquido cefalorraquídeo (CSF) y neuroimagen.

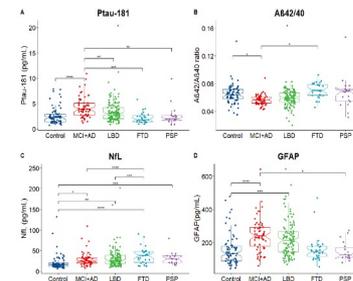
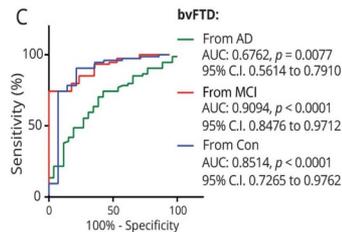
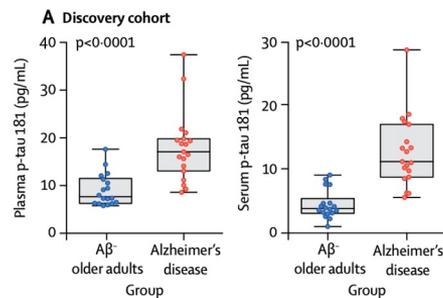


## Plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40



Steinacker et al. *Neurology*. 2018

Thomas K Karikari\*, Tharick A Pascoal\*, et al., *Lancet Neurol* 2020



Chouliaras et al. *Neurodegeneration*. 2021



# **Biomarcadores: Status quo en LAC**

# Biomarcadores para demencia en países latinoamericanos: brechas y oportunidades

- ❓ LAC es una región de inmensas inequidades ambientales, que incluyen los determinantes sociales de la salud, los perfiles genéticos únicos y los desafíos de salud/sociales (Ibañez et al., 2021; Kripper & Sapag, 2009).
- ❓ Estos factores están altamente asociados con la prevalencia, la presentación y el riesgo de desarrollar demencia en la región (Nitrini et al., 2009; Manes, 2016; Nitrini et al., 2020).
- ❓ En LAC existe escasa información sobre el uso de biomarcadores para el diagnóstico de la demencia (Parra et al., 2022).



# ¿Qué es un biomarcador?



The Latin America and the Caribbean Consortium on Dementia (LAC-CD) long term goal is to **create a regional task force in LACs focused on research** as well as **capacity building** and implementation science. (<http://lac-cd.org>)



The Multi-Partner Consortium to Expand Dementia Research in Latin America (ReD-Lat). The Consortium aims to combine genomic, neuroimaging and behavioral (clinical, cognitive, socioeconomic) data to **improve dementia characterization** and identify novel inroads to treat neurodegeneration in diverse populations. (<https://red-lat.com>)



The Latin American Institute of Brain Health (BrainLat) aims to **empower innovative leaders in brain health** research across Latin America. (<https://brainlat.uai.cl/>)

# Status quo: LAC Biomarkers Framework (LAC-BF)

*Para avanzar en nuestro marco de biomarcadores en América Latina y superar el conocimiento limitado de los biomarcadores en la región.*

Received: 19 March 2022 | Revised: 29 May 2022 | Accepted: 14 June 2022  
DOI: 10.1002/alz.12757

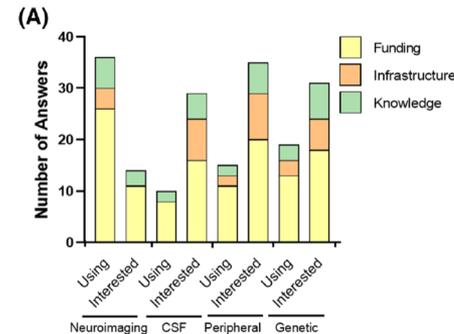
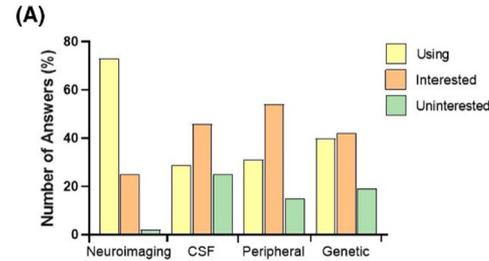
PERSPECTIVE

Alzheimer's & Dementia  
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

## Biomarkers for dementia in Latin American countries: Gaps and opportunities

Mario A. Parra<sup>1</sup> | Paulina Orellana<sup>2,3</sup> | Tomas Leon<sup>4,5</sup> | Cabello G. Victoria<sup>2,6,7</sup> | Fernando Henriquez<sup>8,9</sup> | Rodrigo Gomez<sup>5,10</sup> | Constanza Avalos<sup>2,3</sup> | Andres Damian<sup>11</sup> | Andrea Slachevsky<sup>5,6,8,12</sup> | Agustin Ibañez<sup>2,3,4,13,14</sup> | Henrik Zetterberg<sup>15,16,17,18,19</sup> | Betty M. Tijms<sup>20</sup> | Jennifer S. Yokoyama<sup>13,21</sup> | Stefanie D. Piña-Escudero<sup>22</sup> | J. Nicholas Cochran<sup>23</sup> | Diana L. Matallana<sup>24,25,26</sup> | Daisy Acosta<sup>27</sup> | Ricardo Allegri<sup>28,29</sup> | Bianca P. Arias-Suárez<sup>20</sup> | Bernardo Barra<sup>31,32</sup> | María Isabel Behrens<sup>12,33,34,35</sup> | Sonia M. D. Brucki<sup>36</sup> | Geraldo Busatto<sup>37</sup> | Paulo Caramelli<sup>38</sup> | Sheila Castro-Suarez<sup>22,39</sup> | Valeria Contreras<sup>40</sup> | Nilton Custodio<sup>41</sup> | Sergio Dansilio<sup>42</sup> | Myriam De la Cruz-Puebla<sup>13,43,44,45</sup> | Leonardo Cruz de Souza<sup>37,46</sup> | Monica M. Diaz<sup>47,48</sup> | Lissette Duque<sup>49</sup> | Gonzalo A. Fariñas<sup>33</sup> | Sergio T. Ferreira<sup>50</sup> | Nahuel Magrath Guimet<sup>22,28</sup> | Ana Kmaid<sup>51</sup> | David Lira<sup>41</sup> | Francisco Lopera<sup>52</sup> | Beatriz Mar Meza<sup>22,53</sup> | Eliane C. Miotto<sup>36</sup> | Ricardo Nitrini<sup>36</sup> | Alberto Nuñez<sup>49</sup> | Santiago O'Neill<sup>54</sup> | John Ochoa<sup>55</sup> | Maritza Pintado-Caipa<sup>22,41</sup> | Elisa de Paula França Resende<sup>13,38,46,56,57</sup> | Shannon Risacher<sup>58</sup> | Luz Angela Rojas<sup>59</sup> | Valentina Saba<sup>60</sup> | Lucas Schilling<sup>46,56,61</sup> | Allis F. Sellek<sup>62</sup> | Ana Sosa<sup>63</sup> | Leonel T. Takada<sup>36</sup> | Antonio L. Teixeira<sup>64,65</sup> | Martha Unaicho-Pilalumbo<sup>22,66</sup> | Claudia Duran-Aniotz<sup>2,3</sup> 

Parra, Orellana et al, *Alzheimer & Dementia* 2022



1. Los resultados muestran que el **neuroimagen** es el biomarcador más utilizado (73%), seguido de los estudios genéticos (40%), los biomarcadores de fluidos periféricos (31%) y los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (29%).

2. En cuanto a las barreras en América Latina y el Caribe (LAC), la falta de **financiamiento** parece socavar la implementación de biomarcadores en entornos clínicos o de investigación, seguida de una infraestructura insuficiente y falta de capacitación.





## Systematic Review: Genetic, Neuroimaging, and Fluids Biomarkers for Frontotemporal Dementia Across Latin America Countries

Claudia Duran-Aniotz<sup>1,2\*</sup>, Paulina Orellana<sup>1,2†</sup>, Tomas Leon Rodriguez<sup>3,4</sup>, Fernando Henrique<sup>5,6</sup>, Victoria Cabello<sup>5,6</sup>, María F. Aguirre-Pinto<sup>6</sup>, Tamara Escobec Leonel T. Takada<sup>7</sup>, Stefanie D. Pina-Escudero<sup>8,9</sup>, Oscar Lopez<sup>10,11</sup>, Jennifer S. Yokoye Agustin Ibanez<sup>1,2,3,8,12</sup>, Mario A. Parra<sup>13</sup> and Andrea Slachevsky<sup>4,5,6,7,14\*</sup>

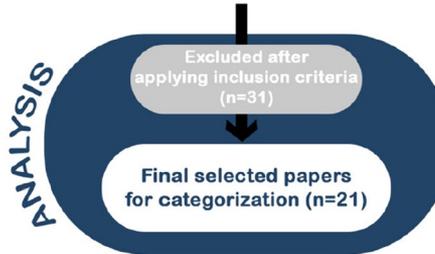


TABLE 1 | Papers resume table.

Authors	Year	DOI	Country	Category	Specifications	Cognitive-domain associated
Baez et al. (34)	2016	10.1016/j.cortex.2015.11.007	Colombia, Argentina, Chile	Neuroimaging	MRI-VBM	Social cognition
Baez et al. (35)	2016	10.1159/000441918	Colombia, Argentina, Chile	Neuroimaging	MRI-VBM	Social cognition
Bachli et al. (38)	2020	10.1016/j.neuroimage.2019.116456	Colombia, Argentina, Australia	Neuroimaging	Machine learning	Executive functions
Baldreas et al. (37)	2015	10.1016/j.jns.2015.09.022	Brazil	Fluid Biomarkers	A42/Tau ratio	Unspecified
Bertoux et al. (38)	2018	10.3233/JAD-170771	France, Chile	Neuroimaging	Visual atrophy ratings and VBM	Epicodic memory
Contra et al. (39)	2018	10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.007	Brazil	Genetics	C9orf72	Sytematic ALS, FTD and MND presentation
de Souza et al. (43)	2019	10.1590/1980-57642018dn13-030015	Brazil	Neuroimaging	PET-FDG, A42, Tau, P-tau in CSF	Executive functions
Dottori et al. (41)	2017	10.1038/941598-017-04204-8	Argentina, Colombia	Fluid Biomarkers	Resting-State weighted symbolic dependence metric	Unspecified
Fernandez Suarez et al. (42)	2016	10.1080/13554794.2016.1186700	Argentina	Genetics	C9orf72	Unspecified
Fraga et al. (43)	2019	10.1016/j.neuroscience.2019.09.008	Brazil	Fluid biomarkers	hsCRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, TGF- $\beta$ 1, Arx1 and LDM in blood and CSF	Unspecified
Gatto et al. (44)	2017	10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.002	Argentina	Genetics	MAPT	Executive functions attention
Itzovich et al. (45)	2016	10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.001	Argentina	Genetics	C9orf72	Unspecified
Miranda et al. (46)	2017	10.4067/80034-98872017000700896	Chile	Genetics	C9orf72	Language and motor
Mogulner et al. (47)	2018	10.1038/941598-018-29538-9	Argentina, Colombia	Neuroimaging	Resting-State weighted symbolic dependence metric	Unspecified
Nikado et al. (48)	2019	10.1093/gerona/gly179	Argentina	Neuroimaging	MRI, cortical thickness, NB, in CSF	Unspecified
Riusavets et al. (49)	2013	10.1111/bpa.12051	Argentina	Genetics	PS-1	Unspecified
Santamaría-García et al. (53)	2016	10.3233/JAD-160501	Colombia, Argentina, Chile	Neuroimaging	VBM	Neuropsychiatric symptoms
Santos et al. (61)	2014	10.1016/j.pnpbp.2013.06.019	Brazil	Fluid biomarkers	PMBC	Unspecified
Santos et al. (62)	2020	10.1016/j.jbpa.2020.113424	Brazil	Fluid biomarkers	Plasma metabolite profile with GC-MS	Unspecified
Sedeño et al. (53)	2017	10.1002/hbm.23627	Colombia, Argentina, Australia	Neuroimaging	MRI and graph-theory	Unspecified
Takada et al. (54)	2016	10.1097/WAD.0000000000000153	Brazil	Genetics	MAPT and GNR	Unspecified

Articles used for the data analysis, showing an organization following an order by authors, year, digital object identifier (DOI), country, category, specification, and cognitive domain associated.

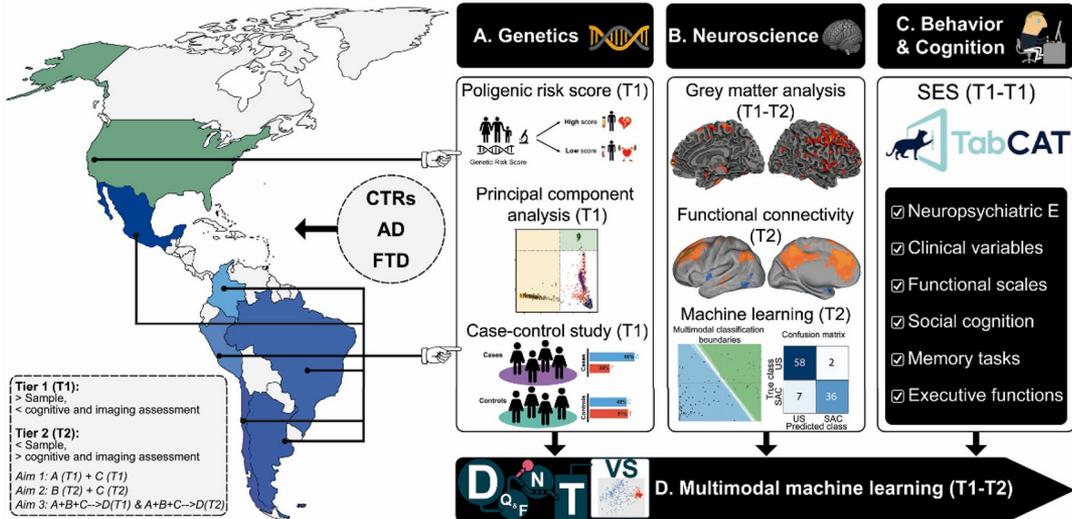
# LAC Biomarkers Framework (LAC-BF): Biomarkers for FTD in LAC



Author	Year	DOI	Country	Category	Specification
Vieira et al.	2021	10.1016/j.jneuroim.2021.577531	Brazil	Neuroimaging, Peripheral Fluid	TNF, sTNFR1, and sTNFR2
Santos et al.	2020	10.1016/j.jpba.2020.113424	Brazil	Peripheral Fluid	plasma metabolite profile with GC-MS
Niikado et al	2019	10.1093/gerona/gy179	Argentina	Neuroimaging, Peripheral Fluid	MRI; cortical thickness; NfL in CSF
Cruz de Souza et al	2019	10.1590/S1980-57642013DN70100011	Brazil	Neuroimaging, Peripheral Fluid	PET-FDG, A $\beta$ 42, Tau, P-Tau in CSF
Fraga et al	2019	10.1016/j.neuroscience.2019.09.008	Brazil	Peripheral Fluid	hsCRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, TGF- $\beta$ 1, AnxA1 and LXA4 in blood and
Takada et al.	2016	10.1097/WAD.0000000000000153	Brazil	Genetics, Peripheral Fluid	Progranulin
Baldeiras et al	2015	10.1016/j.jns.2015.09.022	Brazil	Peripheral Fluid	A $\beta$ 42/Tau ratio
Ribeiros et al.	2013	10.1016/j.pnpbp.2013.06.019	Brazil	Peripheral Fluid	PBMC

En nuestras regiones de América Latina y el Caribe, no se han realizado estudios sobre biomarcadores sanguíneos de NfL, TDP-43, p-Tau o inflamatorios.

# Gran Oportunidad: RedLat



NIA-NIH R01 AG057234 + Alzheimer's Association + Tau Consortium + GBHI



# **Estudios de Biomarcadores para la EA en Chile**

# ¿Cuál es nuestra cohorte o muestra de partida?

Objetivo:

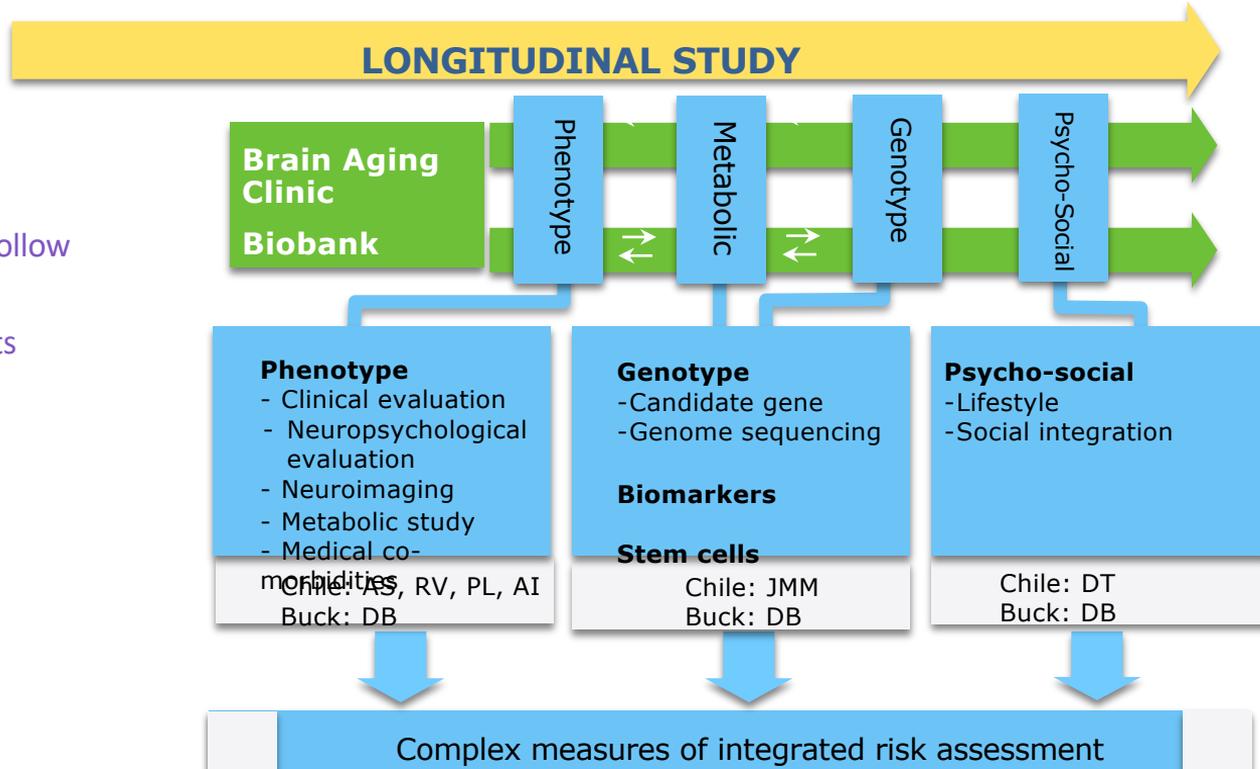
Factores asociados con el pronóstico del envejecimiento en una cohorte de pacientes chilenos afectados con trastornos cognitivos.

## GERO: Estudio Clínico

VERY MILD  
IMPAIRED  
ELDERLY  
(cognitive)

Methodology: 3 years follow  
up study

Sample size: 300 subjects



# Cohorte Gero: estudio de proteínas inflamatoria

SUJETOS CON  
QUEJA  
SUBJETIVA DE  
MEMORIA



DETERIORO  
FUNCIONAL  
SIGNIFICATIVO O  
CONVERSIÓN A  
DEMENCIA

Slachevsky et al., 2020

## Muestra

- Controles sanos (n=35)
- Cohorte GERO (n=220)
- Dividida por puntaje de la prueba ACE III
  - ACE III mayor o igual a 82 puntos: Queja subjetiva de memoria (n=94)
  - ACE III menor a 82 puntos: Deterioro cognitivo (n=126)
- Pacientes con Alzheimer (n=31)

## Proteínas inflamatorias

- Análisis en plasma
- Proteínas: IL-2, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , SAP y CRP
- Análisis por técnica de Luminex

## Evaluación neuropsicológica

- 12 pruebas neuropsicológicas
- Dominios evaluados
  - Cognición global
  - Atención
  - Función ejecutiva
  - Memoria
  - Funciones visuoespaciales
  - Lenguaje
  - Cognición social

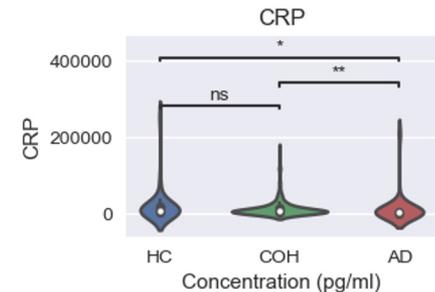
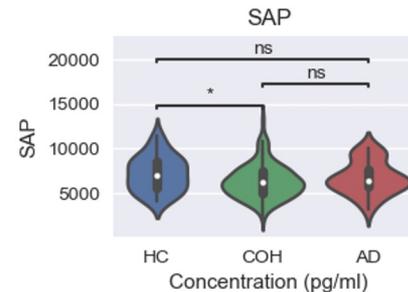
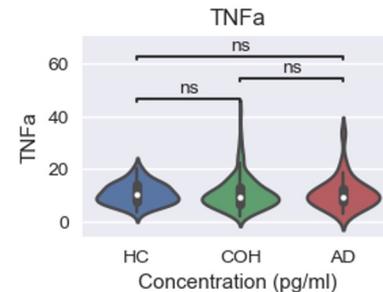
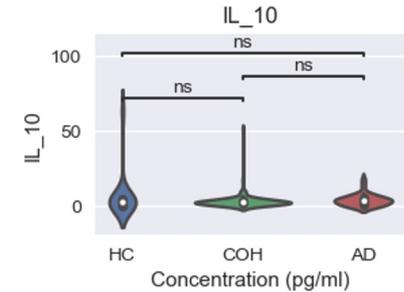
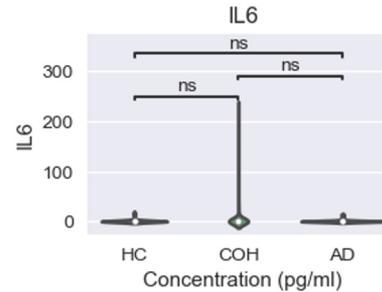
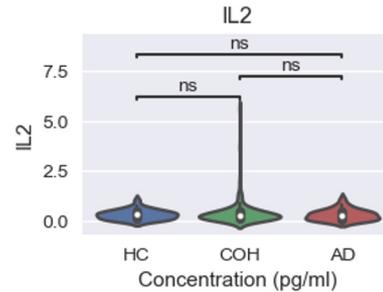
## Machine learning

- Estudio de correlación
- Selección de características
- Evaluación algoritmos
- Validación

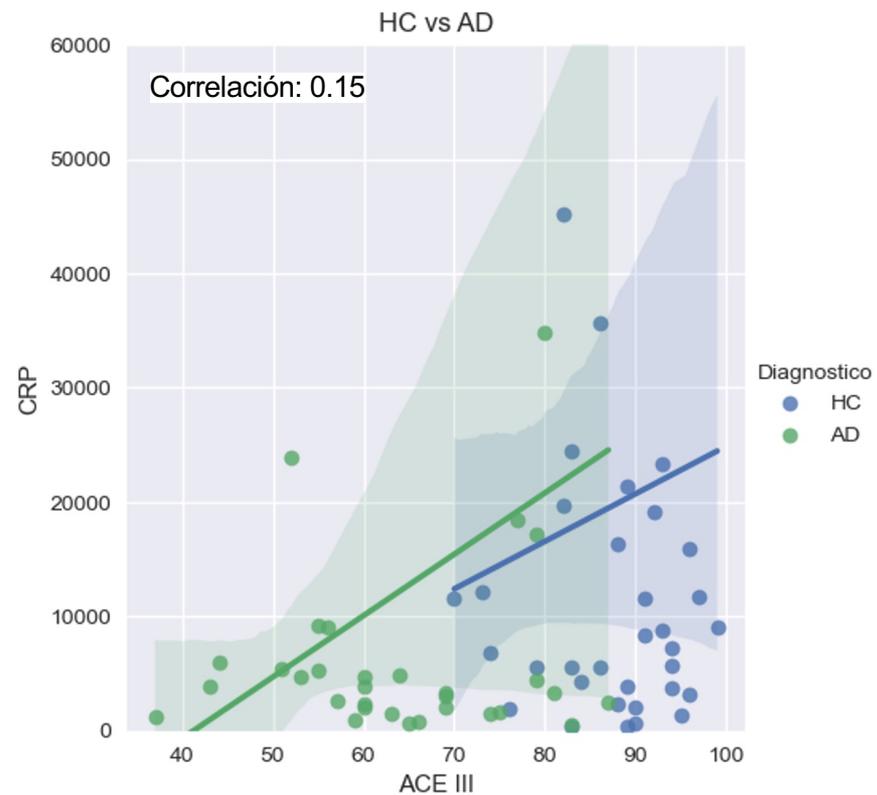
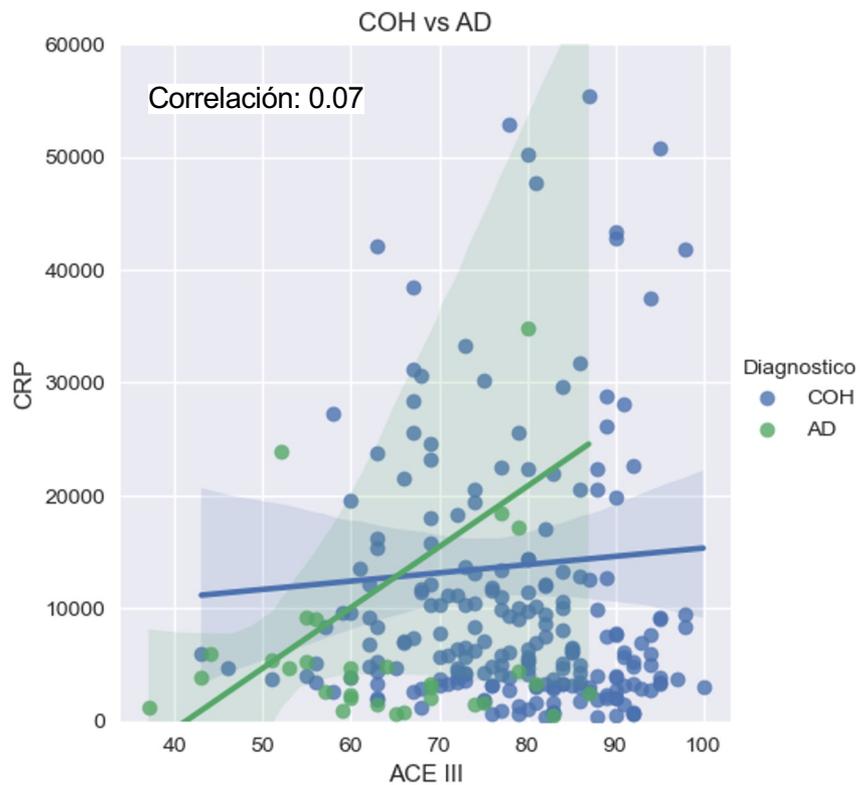
# Cohorte Gero: estudio de proteínas inflamatoria

**Resultado:**  
Análisis de las  
proteínas  
inflamatorias

Estos resultados sugieren  
que algunas proteínas  
inflamatorias evaluadas en  
la cohorte GERO podrían  
convertirse en potenciales  
biomarcadores periféricos.

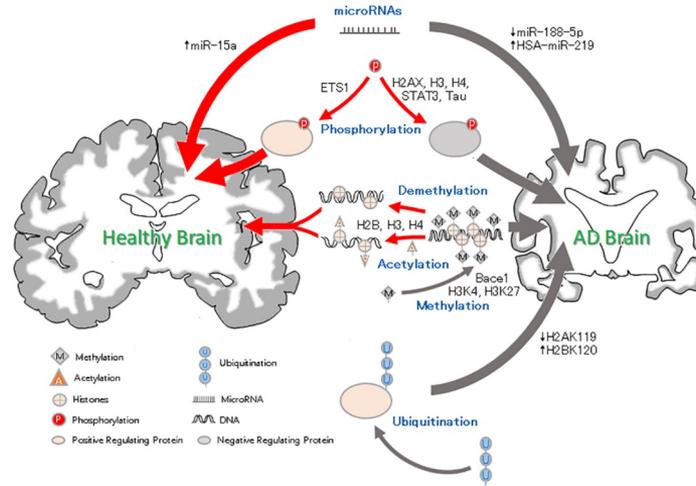


# Gráficos correlación CRP



## miRNAs

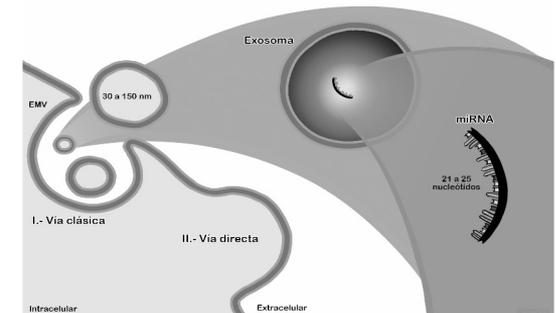
- Moléculas de RNA cortos y estables
- Altamente conservadas
- No codificantes
- 21 a 25 nucleótidos
- Regulan la expresión de mRNAs
- Desregulados en pacientes con EA



## Metilación del DNA, fosforilación de histonas y miRNA

## Exosomas

- Partículas esféricas de 30 a 150nm
- Transportan: proteínas, priones, lípidos, mRNAs y miRNAs



# ¿Qué es lo que queríamos generar o lograr?

*Generar un algoritmo automatizado con herramientas de machine learning que permita el apoyo diagnóstico precoz de la Enfermedad de Alzheimer en la población chilena, utilizando miRNAs de exosomas circulantes de sujetos con deterioro cognitivo leve.*



# miRNA como diagnóstico de la EA

SUJETOS CON  
QUEJA  
SUBJETIVA DE  
MEMORIA

ESTUDIO LONGITUDINAL  
300 personas

T1  
Baseline

T2  
18 meses

T3  
36 meses

DETERIORO  
FUNCIONAL  
SIGNIFICATIVO o  
CONVERSIÓN A  
DEMENCIA

Slachevsky et al., 2020

## Muestra

- Secuenciación
- Cohorte GERO (n=50) en tiempo T1 y T2
- Validación
- Cohorte GERO (n=50) en tiempo T1 y T2
- Extracción de exosomas y miRNAs desde plasma

## Evaluación neuropsicológica

- 12 pruebas neuropsicológicas
- Dominios evaluados
- Cognición global
- Atención
- Función ejecutiva
- Memoria
- Funciones visuoespaciales
- Lenguaje
- Cognición social

## Secuenciación miRNAs

- Secuenciación por NGS de los miRNAs presentes en cada muestra
- Análisis bioinformático

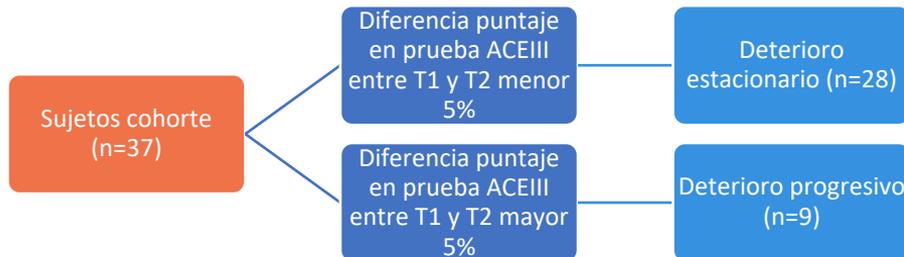
## Machine learning

- Estudio de correlación
- Selección de características
- Evaluación algoritmos: utilizando datos de miRNAs y data neuropsicológica
- Selección de los miRNAs a validar

## Validación miRNAs

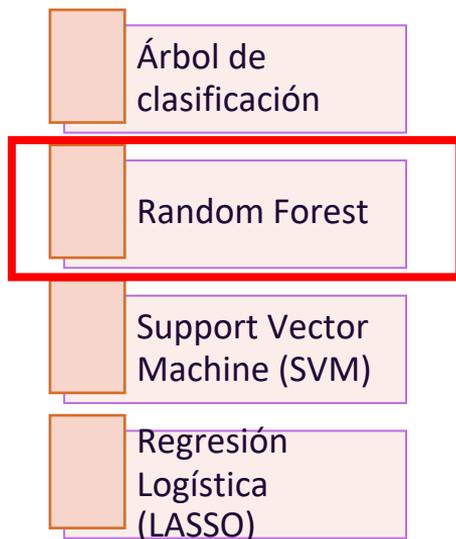
- Extracción exosomas y miRNAs desde plasma
- Transcripción reversa
- qPCR
- Curvas ROC

# Random Forest es el algoritmo de mejor clasificación



## Algoritmos evaluados

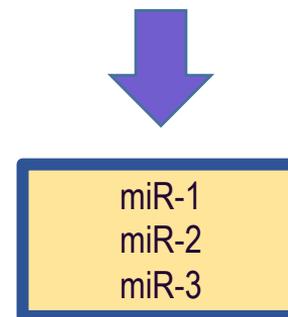
- Expresión miRNAs
- Pruebas neuropsicológicas



## Resumen de los distintos clasificadores del algoritmo de random forest.

	miRNA	Neuropsychological Test	Neuropsychological Test + miRNAs
Accuracy	0.8143	0.6476	0.7558
Sensibility	0.8571	0.8125	0.9687
Specificity	0.7000	0.3214	0.0833
PPV	0.8928	0.7878	0.7696
NPV	0.6000	0.5714	0.5000
AUC	0.7785	0.5669	0.5260

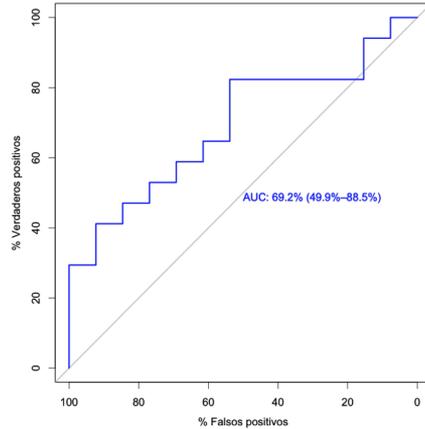
\*PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value.



# miRNAs: algoritmos y literatura

## Algoritmo

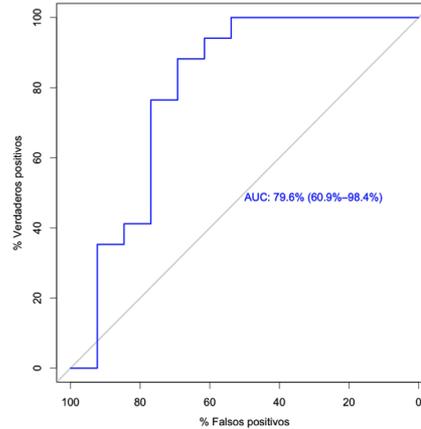
miR-1  
miR-2  
miR-3



Sensibilidad = 0.5385  
Especificidad = 0.7059

## Literatura

miR-A  
miR-B  
miR-C  
miR-D



Sensibilidad = 0.7692  
Especificidad = 0.7059

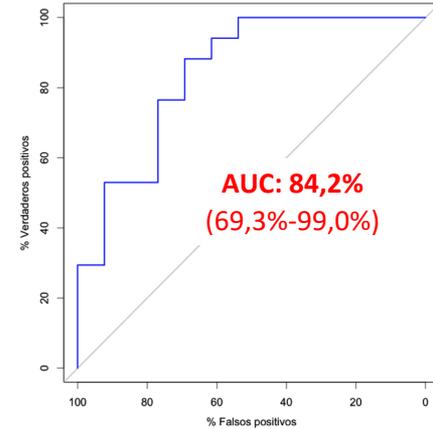
## Algoritmo

miR-1  
miR-2  
miR-3



## Literatura

miR-A  
miR-B  
miR-C  
miR-D

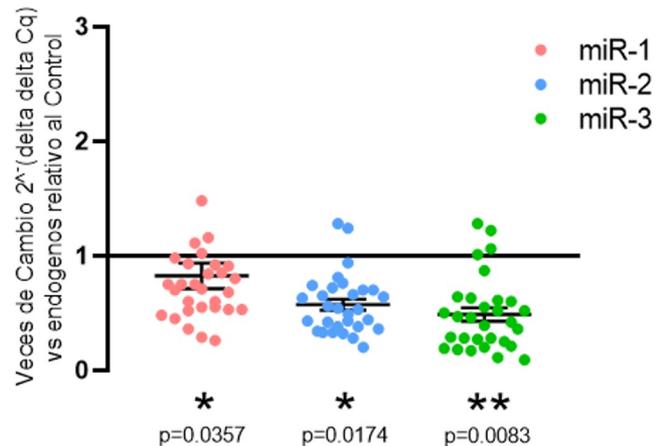


Sensibilidad = 0.7692  
Especificidad = 0.7647

Este resultado sugiere que la combinación de miRNAs como biomarcadores tiene mayor poder para discriminar entre deterioro estacionario y progresivo que cada miRNA por separado.

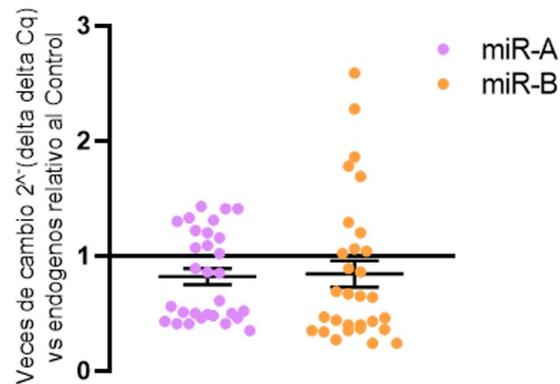
# miRNA validados en pacientes con la EA y controles

## miRNAs en pacientes con Enfermedad de Alzheimer



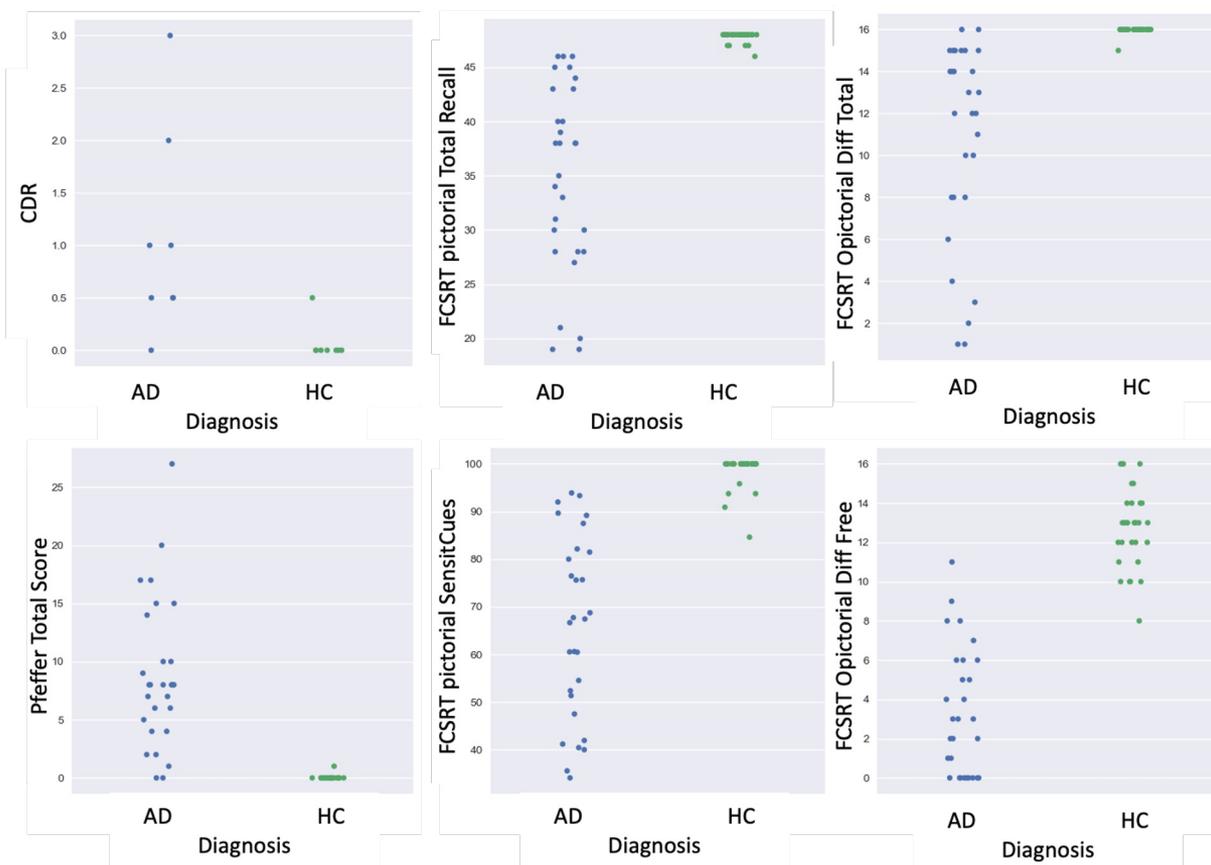
miRNAs obtenidos del Algoritmo

## miRNAs en pacientes con enfermedad de Alzheimer



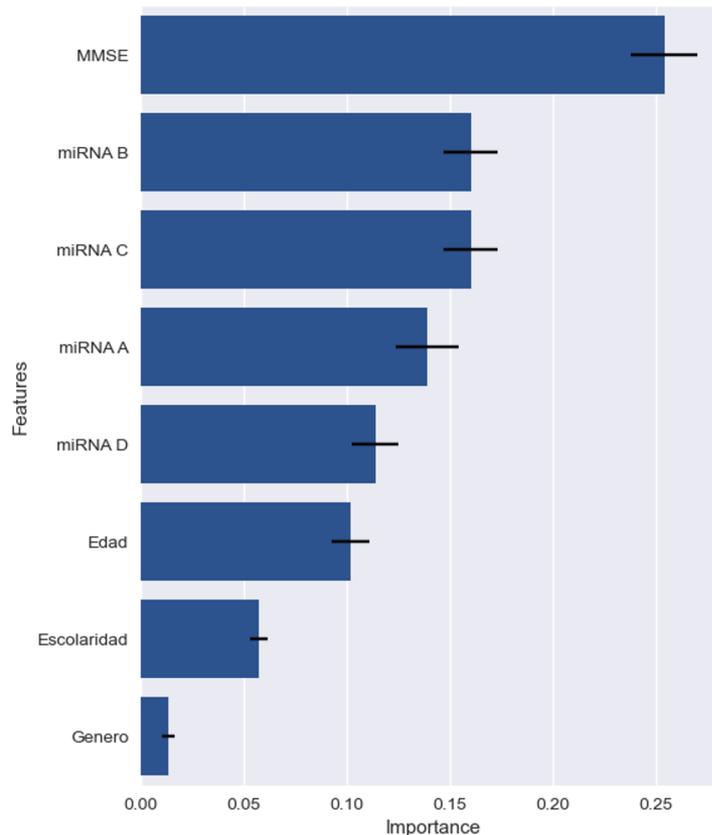
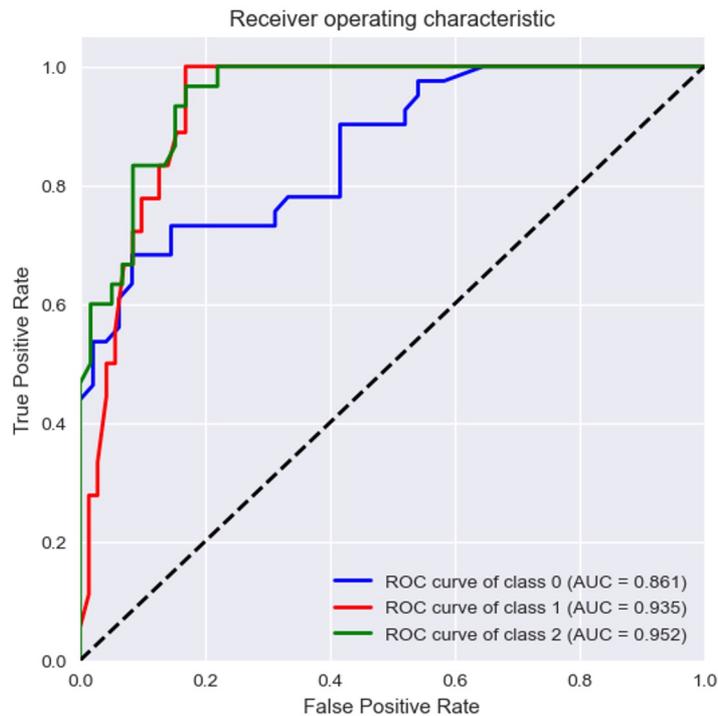
miRNAs de la literatura

# Variables que clasifican muy bien

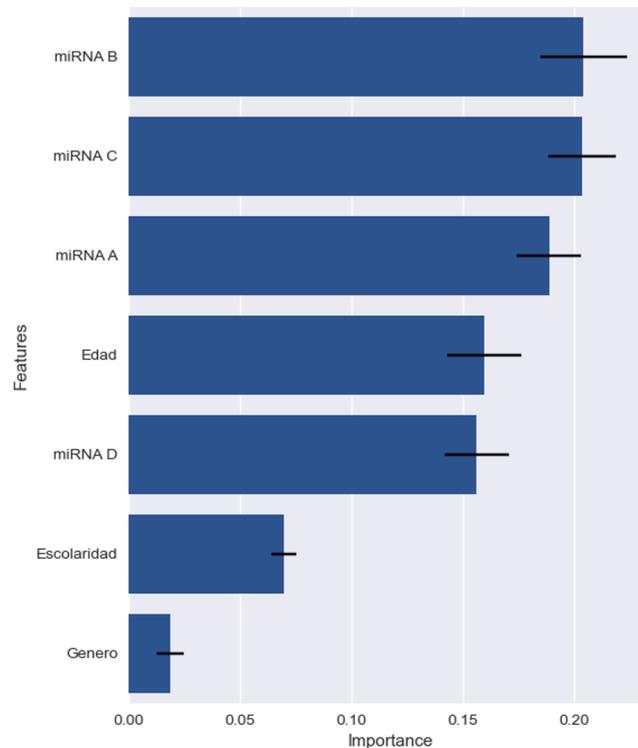
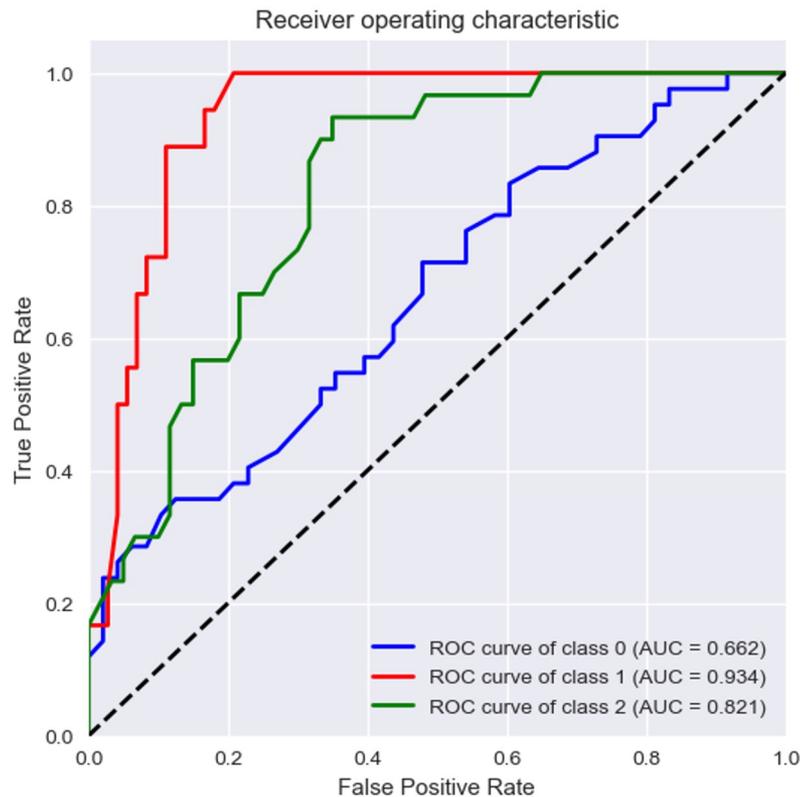


# miRNA como diagnóstico de la EA

Variables son escogidas en base a las variables que son de interés y las que mejor rendimiento presentan



# miRNA como diagnóstico de la EA (sin MMSE)



La disponibilidad de biomarcadores para la demencia es limitada en América Latina. Existe una necesidad urgente de medir Abeta, p-Tau u otras proteínas relacionadas.

Estrategias para la armonización y desarrollo de una línea de trabajo sobre biomarcadores (marco ATN).

Mejorar el desarrollo de capacidades y aumentar la colaboración entre grupos multidisciplinares.

Any questions?

You can find me at:

- [claudia.duran@uai.cl](mailto:claudia.duran@uai.cl)
- <https://brainlat.uai.cl/>
- <https://cdalab.cl/>



# THANKS!



Rolando de la Cruz



163.067  
PSI 163.067



**Machine Learning  
for Mental Health**  
New Developments and Applications  
Using Multimodal Data



**BrainLat**  
INSTITUTE



**CDA**  
lab  
Translational  
Neuroscience  
Laboratory

# *Machine Learning como método diagnóstico para la Enfermedad de Alzheimer*

**Claudia Duran-Aniotz & Rolando de la Cruz**

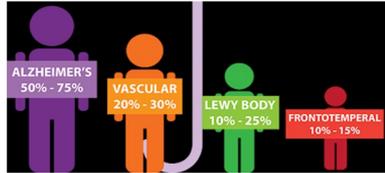
*Workshop: Machine and Statistical Learning with Applications*

*14 de junio de 2023*

[BRAINLAT.UAI.CL](http://BRAINLAT.UAI.CL)

- C-reactive protein (CRP) is a nonspecific marker of inflammation that is increased in the brain and serum of patients with Alzheimer's disease (AD).
- Increased plasma levels of CRP in midlife are associated with increased risk of Alzheimer's disease (AD), whereas in older age the opposite association is observed (Hegazy et al. Alzheimer's & Dementia 2022).
- Low plasma levels of CRP are associated with a high risk of Alzheimer's disease (Hegazy et al. Alzheimer's & Dementia, 2022)
- Elevated blood CRP is associated with increased Alzheimer's disease biomarkers in homozygous APOE  $\epsilon 4$  carriers (Tao et al. Neurology, 2021)
- Genetically predicted elevated CRP levels may be a causal risk factor for Alzheimer's disease (Zhang et al. Neurobiology of Aging, 2022)
- High levels of serum CRP are associated with greater risk of all-cause mortality, but not dementia, in the oldest-old (Kravitz et al. Alzheimer's Dement, 2009)
- Elevated blood CRP further increases the risk of Alzheimer's disease for people carrying the APOE  $\epsilon 4$  allele (Huang et al. Translational Psychiatry, 2022)

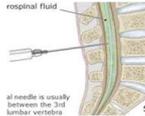
# ¿Cuál es el problema?



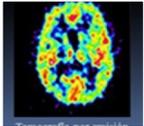
Demencia más común. 50 millones en el mundo y 180,00 en Chile. \$400.000 mes.



El tamizaje de demencia en Chile se realiza a través EMPAM, instrumento con baja sensibilidad



$\beta$ A y tau en Líquido Cefalorraquídeo: Método invasivo, riesgoso, caro y poco accesible, requiere personal especializado y pabellón



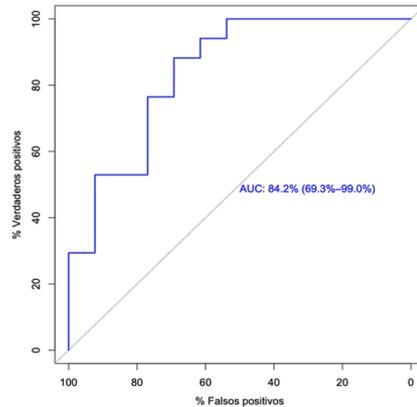
Neuroimágenes: Método caro y poco accesible, requiere equipamiento sofisticado



**Necesidad crítica de biomarcadores validados, seguros, accesibles, masivos y costo-efectivos para EA, en especial para países LAC**

# RESULTADO DE PRODUCCIÓN: Hito 3. Validación de miRNAs

**Gráfica de Curva ROC del Modelo Multivariado:** este incluye a todos los miRNA obtenidos tanto por los algoritmos como los vistos en la literatura.

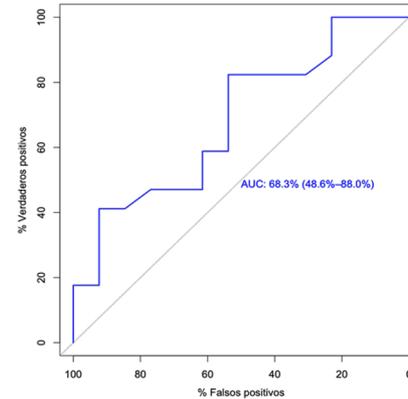


AUC = 0.8416.

Sensibilidad = 0.7692.

Especificidad = 0.7647

**Modelos Univariados.** Regresiones logísticas simples, se consideraron 7 modelos, en donde la única variable predictora corresponde a los distintos miRNA escogidos.

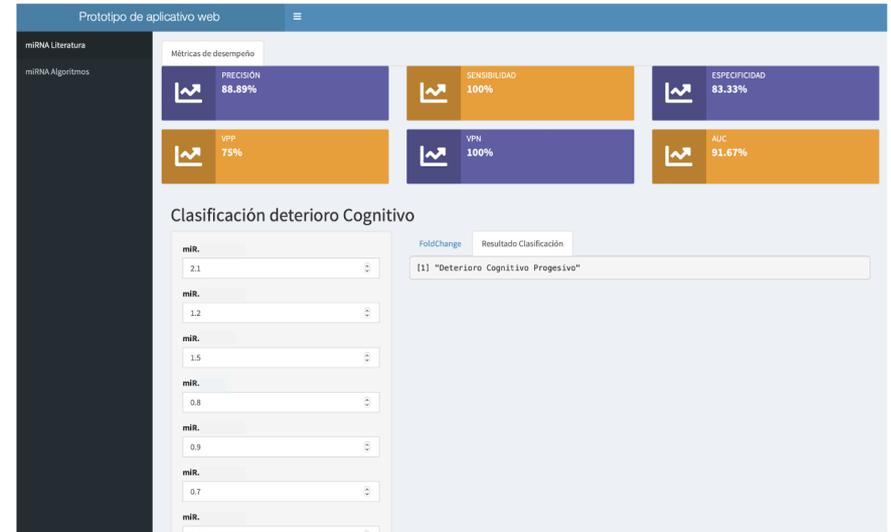
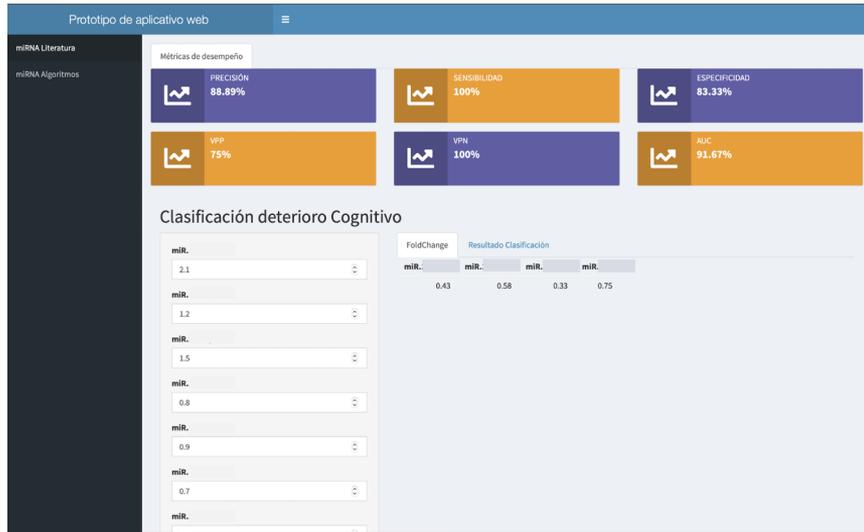


Gráfica de la curva ROC correspondiente a miRNA 1

# RESULTADO DE PRODUCCIÓN: Hito 4. Prototipo aplicativo web

	miRNA algoritmos anteriores+ miRNA literatura	Sólo miRNA algoritmos anteriores	Sólo miRNA de la literatura	Pruebas neuropsicológicas
Precisión	0.778	0.556	0.889	0.778
Sensibilidad	1	1	1	0.5
Especificidad	0.667	0.333	0.833	1
AUC	0.833	0.667	0.917	0.75

Tabla 11. Resultados de las principales métricas, con el objetivo de evaluar el desempeño del algoritmo utilizado. En cada escenario se incluyeron en el ajuste las variables Edad, Género y Escolaridad.

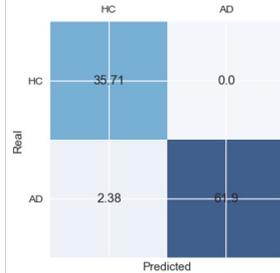
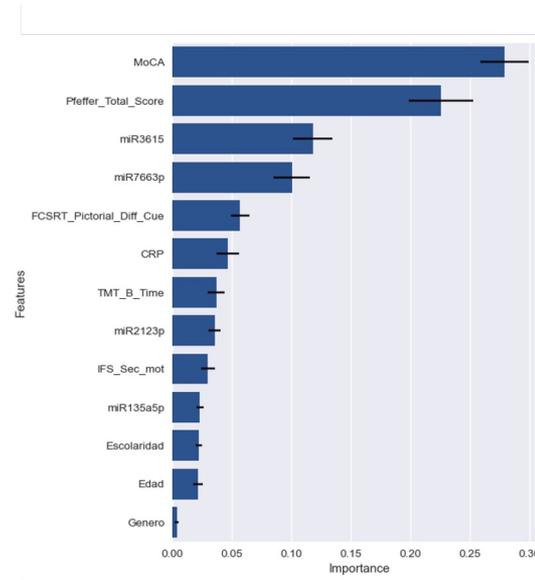
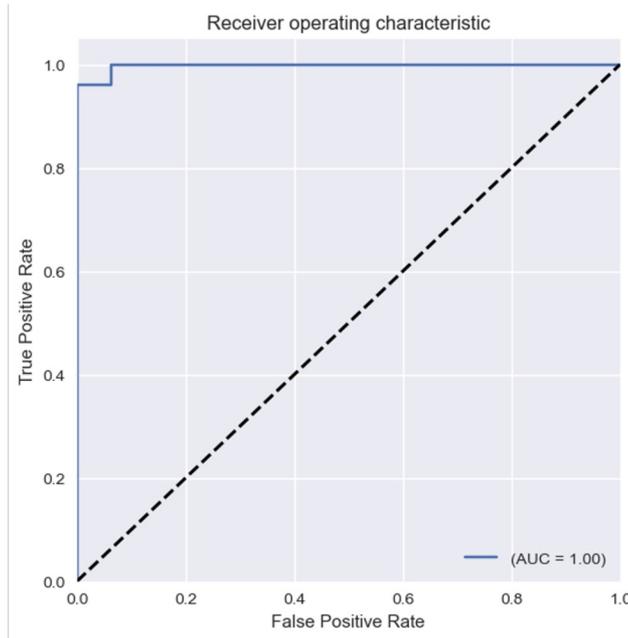


El prototipo web determina si un nuevo paciente es clasificado con deterioro cognitivo progresivo o estacionario, en función de los Fold Change de los miRNA, así como la Edad, Género y Escolaridad.

# miRNA como diagnóstico de la EA

Variables son escogidas en base a las variables que son de interés y las que mejor rendimiento presentan

- Género
- Edad
- Escolaridad
- miR3615
- miR2123p
- miR135a5p
- miR7663p
- Pfeffer\_Total\_Score
- MoCA
- IFS\_Sec\_mot
- FCSRT\_Pictorial\_Diff\_Cue
- TMT\_B\_Time
- CRP



	HC	AD
Real HC	35.71	0.0
Real AD	2.38	0.9

Predicted

