

LA MENTE IMPORTA

AVANCES EN INVESTIGACIÓN

M iembros del ADRC de Stanford han presentado sus resultados de investigación en varias conferencias internacionales y regionales este verano. Uno de ellos fue el *Bay Area Alzheimer's Researchers' Symposium*, realizado el 19 de agosto con la participación de investigadores de diversas instituciones del norte de California. La Dra. Beth Mormino, directora del grupo de estudio de imágenes, presentó su trabajo "Más allá del Amiloide: los efectos de APOE en cohortes clínicamente sanas", resultado de la colaboración con la investigadora postdoctoral Dra. Ali Trelle. Adicionalmente, la instructora Dra Christina Young, presentó su trabajo "Patrones divergentes de PET Tau cortical en pacientes con enfermedad de Alzheimer preclínica".

Los Dres. Christina Young y Yann Le Guen estuvieron entre los 7 galardonados con el Premio a Joven Investigador presentado en este simposio.



Drs. Yann Le Guen y
Christina Young

A principios de agosto, el grupo de estudio de imágenes también presentó sus resultados en el *Alzheimer's Association International Conference* llevado a cabo en

San Diego, con la participación de investigadores internacionales. La Dra. Beth Mormino dirigió la sesión oral titulada "APOE2 se asocia con efectos independientes de amiloide en señales de PET Tau en enfermedad de Alzheimer preclínica". La Dra. Christina Young presentó "Efectos de práctica cognitiva a corto plazo y su relación con el amiloide y la tau en enfermedad de Alzheimer preclínica". Este trabajo muestra que el rendimiento basal en una combinación cognitiva computarizada (C3) se relacionada con la carga de amiloide y tau en adultos mayores sanos. Los efectos de práctica cognitiva en C3 durante un mes y medio aportaron información adicional única acerca de la carga de tau en enfermedad de Alzheimer preclínica. En conjunto, estos resultados muestran que las pruebas cognitivas computarizadas se pueden repetir durante períodos cortos de seguimiento para proporcionar información sobre los procesos tempranos de la enfermedad de Alzheimer. La Dra. Tammy Tran, investigadora postdoctoral, también presentó un póster titulado "El volumen CA1 del hipocampo está asociado con una p-tau más alta y un rendimiento de memoria disminuido en adultos mayores sanos".

La presentación en estas conferencias fomenta la participación de Stanford en la investigación de vanguardia sobre el Alzheimer. Estamos agradecidos por la oportunidad de compartir nuestros descubrimientos en el escenario global.



Caminata para acabar con el Alzheimer 2022—Silicon Valley

Únase a la *Alzheimer's Association* el sábado 15 de octubre de 2022 en su caminata anual para poner fin al Alzheimer. Haga clic [aquí](#) para obtener más información y apuntarse

5to Día Anual de Agradecimiento al Participante (Seminario Web Zoom)

Acompáñenos el miércoles 2 de noviembre de 2022 de 1:00 p. m. a 4:30 p. m. PDT para el Día Anual de Agradecimiento al Participante. Se proporcionarán más detalles cerca de la fecha.

NUCLÉOS DEL ADRC

Grupo de Gestión de Datos y Estadística

El grupo de Gestión de Datos y Estadística (DMS según sus siglas en inglés) del *Alzheimer's Disease Research Center* (ADRC) de Stanford es responsable de gestionar grandes volúmenes de datos clínicos, neuropsicológicos, genéticos, de imágenes, y biomarcadores; así como otros datos asociados a la investigación. Este grupo proporciona datos anónimos al [National Alzheimer Coordinating Center](#), al *National Centralized Repository for Alzheimer's disease*, y a investigadores calificados en Stanford y otras universidades. El DMS también procesa solicitudes de biomarcadores, datos clínicos, neuropsicológicos, de imágenes y datos demográficos básicos anonimizados de investigadores, dentro y fuera de la universidad. Consulte el apartado "solicitud de recursos" en el siguiente enlace: <https://med.stanford.edu/adrc/researcher-resources.html>

Pretigiosos miembros del cuerpo docente trabajan en estrecha colaboración con otros centros ADRC para apoyar las metas del *National Alzheimer Coordinating Center*. Así mismo, ofrecen asesoría en bioestadística, respaldan la investigación de "big data" que emplea datos del ADRC, promueven la investigación sobre métodos bioestadísticos adaptados a los datos del ADRC, brindan asesoría estadística a los investigadores que participan en el ADRC y ofrecen capacitación bioestadística a investigadores jóvenes.

El Grupo DMS está dirigido por Lu Tian, ScD. Otros docentes y miembros del personal que forman parte de este grupo son Zihuai He, PhD, líder asociado del grupo; Serena Young, PhD; Janet Hwang, MS; y Amy Lin, MPH.



Lu Tian, ScD



Zihuai He, PhD



Serena yeung, PhD



Janet Hwang, MS



Amy Lin, MPH



DESTACADOS ADRC



Zihuai He, PhD

Profesor Asistente de Neurología y Medicina (BMIR)

Director Asociado del Grupo de Gestión de Datos y Estadística

Las bases de datos grandes y complejas impulsan actualmente casi todos los aspectos de la ciencia y el descubrimiento. Nuestro trabajo está enfocado en el desarrollo de nuevos métodos de aprendizaje automático para analizar estas enormes bases de datos. Esto permitirá identificar de forma rigurosa las causas de la enfermedad de Alzheimer, y traducir los descubrimientos en mecanismos de acción y dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos tratamientos. Dado que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, con estimaciones de heredabilidad del 58 % al 79 % (variación fenotípica de la enfermedad de Alzheimer debida a la variación genética), hemos desarrollado nuevos métodos de selección de variables para detectar y localizar variantes genéticas causales comunes y raras de la enfermedad de Alzheimer. Este trabajo ha sido galardonado con el premio R01 (2019-2024) patrocinado por los *National Institutes of Health* (NIH). La aplicación de estos métodos novedosos de selección de variables en nueve estudios genéticos de gran escala de enfermedad de Alzheimer, han permitido la identificación de 31 nuevos loci de riesgo que no habían sido detectados por métodos analíticos tradicionales. Aproximadamente el 70 % de los genes proximales a estos loci han sido validados en análisis de secuencia de RNA de una célula o en análisis de proteómica. Este marco de selección de variables ha sido publicado en revistas de alto factor de impacto como *Nature Communications*, *The American Journal of Human Genetics* y *Nature Machine Intelligence*. En particular, el trabajo que publicado en *Nature Machine Intelligence* es el primero en utilizar en métodos de aprendizaje profundo para datos genéticos que pueden detectar de manera sólida variantes causales putativas de enfermedad de Alzheimer. Creemos que estos métodos mejorarán significativamente nuestra comprensión de la arquitectura genética de la enfermedad de Alzheimer y, proporcionarán un conjunto creíble de dianas novedosas y bien definidas para el desarrollo de terapias basadas en la genómica.

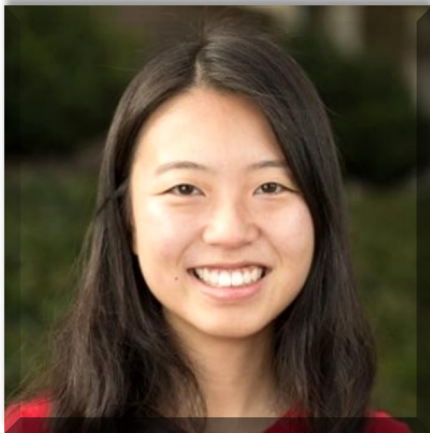
He, Z., Liu, L., Wang, C., Le Guen, Y., Lee, J., Gogarten, S., Lu, Fred., Montgomery, S., Tang, H., Silverman, E., Cho, M.H., Greicius, M.D., Ionita-Laza, I. (2021). Identification of putative causal loci in whole-genome sequencing data via knockoff statistics. *Nature Communications*, 12(1), pp.1-18.

He, Z., Le Guen, Y., Liu, L., Lee, J., Ma, S., Yang, A.C., Liu, X., Rutledge, J., Losada, P.M., Song, B., Belloy, M.E., Butler III, R.R., Longo, F.M., Tang, H., Mormino, E.C., Wyss-Coray, T., Greicius, M.D., Ionita-Laza, I. (2021). Genome-wide analysis of common and rare variants via multiple knockoffs at biobank scale, with an application to Alzheimer disease genetics. *The American Journal of Human Genetics*, 108(12), pp.2336-2353.

Kassani, P.H., Lu, F., Guen, Y.L. and He, Z. (2022). Deep neural networks with controlled variable selection for the identification of putative causal genetic variants. *Nature Machine Intelligence*, in press.



DESTACADOS ADRC



Serena Yeung, PhD
**Profesora Asistente de Ciencia de Datos Bio-
médicos**

La investigación del grupo de la Dra. Yeung se centra en el desarrollo de algoritmos de visión artificial para interpretar y analizar datos biomédicos de imágenes y vídeos. Con el ADRC, está desarrollando algoritmos de visión artificial y aprendizaje profundo para modernizar la evaluación neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas. Específicamente, está trabajando con el neuropatólogo y miembro de ADRC REC, el Dr. Jeff Nirschl, para investigar la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de cuerpos de Lewy. A menudo estas dos enfermedades ocurren juntas, pero las vías moleculares compartidas son desconocidas. En una línea de trabajo complementaria, está desarrollando algoritmos de visión artificial y aprendizaje profundo para anotar y modelar estructuras subcelulares en tomogramas 3D de criomicroscopía electrónica (EM) de neuronas en la enfermedad de Huntington. Utiliza estas técnicas automatizadas para caracterizar cuantitativamente estas estructuras y analizar cómo cambian en diferentes estadios de enfermedad. Esto puede aportar información sobre los mecanismos que subyacen al proceso de la enfermedad para establecer las bases de nuevas dianas terapéuticas. Estos datos y flujos de trabajo también podrían abrir la oportunidad para una aplicación más amplia de las tecnologías crio-EM en otras enfermedades neurodegenerativas.



Oportunidades adicionales para participar en investigaciones

Estudios afiliados al ADRC de Stanford

Estudio: Estudio de Envejecimiento Cerebral Sano

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Isabelle Yi isayi@stanford.edu o (650) 721-2409

Estudio: Proyecto Microbioma Intestinal en el Alzheimer

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Veronica Ramirez vramirez1@stanford.edu o (650) 721-5354

Estudio: Estudio Sueño y Actividad Física

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Joseph Winer jwiner@stanford.edu

Estudio: Estudio Longitudinal Enfermedad de Alzheimer de Inicio Temprano

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Savneet Takhar sktakhar@stanford.edu o (650) 304-7428

Contacto: Stephanie Tran trans@stanford.edu o (650) 521-7287

Estudio: Estudio Cohorte Asiática

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Veronica Ramirez vramirez1@stanford.edu o (650) 721-5354

Estudio: Estudio Vecindarios

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Nicole Caceres ncaceres@stanford.edu o (650) 736-2893

Estudio: Los Ojos en la Enfermedad de Alzheimer y el Deterioro Cognitivo Leve

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Moss Lab moss_lab_studies@stanford.edu

Estudio: Estudio Cuidadores

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Dulce Garcia dulce.garcia@stanford.edu o (650) 463-6182

Ensayos clínicos

Estudio: Investigación y Desarrollo Janssen (Estudio Autonomía, *Autonomy Study*)

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Savneet Takhar shtakhar@stanford.edu o (650) 304-7428

Estudio: Eisai y NIH (Ensayo AHEAD 3-45)

Estado del estudio: Abierto, reclutamiento en curso

Contacto: Anthony Velasquez anthgv@stanford.edu o (650) 206-0963