



Enero-Febrero

Volumen 16, Año 2015 Número 1

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.

Revista Mexicana de Neurociencia 2015; 16(1): 51-72

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Órgano Oficial de Difusión de la AMN



Revisión

Rodríguez-Leyva Ildefonso,
Calderón-Garcidueñas Ana
Laura, Jiménez-Capdeville
María E.

Plegamiento Anormal de Proteínas y Neurodegeneración

Protein misfolding and neurodegeneration

Resumen

De alguna manera todas las enfermedades neurodegenerativas son proteinopatías. Aunque el principal factor de riesgo para padecerlas es la edad, intervienen en su presentación tanto la genética como factores ambientales (trauma, pesticidas, herbicidas), teniendo como mediador a la epigenética. Su complejidad estriba en que abarcan un abanico de posibilidades en su expresión; desde ser puramente genéticas (como la enfermedad de Huntington), hasta las totalmente dependientes del ambiente (como la demencia pugilística). En su semiología se manifiestan con una gama de fenotipos, que en ocasiones nos llevan a confundir diagnósticos (la Enfermedad de Parkinson con la Parálisis Supranuclear Progresiva, por ejemplo). Algunos autores proponen que enfermedades que hasta ahora consideramos diferentes, puedan corresponder a una misma patología (Enfermedad de Parkinson y Demencia por Cuerpos de Lewy). Su fisiopatología es semejante a nivel celular, la transformación de una proteína útil y funcional en una mal conformada, insoluble, tóxica, que lleva finalmente a la disfunción y muerte celular, afectando estructuras corticales, subcorticales, núcleos de la base, tallo cerebral, médula espinal e incluso sistema nervioso periférico, y aún otros tejidos lo que permite explicar las manifestaciones que las caracterizan.

Palabras clave.

Alzheimer, cuerpos de inclusión, epigenética, neurodegeneración, Parkinson, proteinopatías.

Abstract

In some way, neurodegenerative diseases are all proteinopathies. Although the main risk factor is aging, both genetics and environmental factors (trauma, pesticides, herbicides) are involved through epigenetic mechanisms in the development of proteinopathies. A range of possibilities for their presentation occurs, from absolute genetic risk (Huntington's disease) until the almost exclusive environmental factor (pugilistic dementia). Similarly, the complex range of symptoms and signs of these diseases contribute to flawed diagnosis (Parkinson's disease and supranuclear progressive paralysis, for example). Several authors propose that diseases thought until now to be different, may be exactly the same (Parkinson's disease and Lewy Body Dementia). Their pathophysiology is similar,

starting from functional or structural proteins that become misfolded, dysfunctional and insoluble. These proteins become toxic, leading to neuronal death with the consequent inflammation in cortical, subcortical, basal ganglia, brain stem and spinal cord nuclei, and even peripheral nervous system structures. This progression could explain the manifestations that may result in the characteristic semiology of each neurodegenerative disease.

Keywords.

Alzheimer, inclusion bodies, epigenetics, neurodegeneration, Parkinson, proteinopathies

Correspondencia: Dra. María E. Jimenez-Capdeville
Facultad de Medicina UASLP
me.jimenez.catano@gmail.com

Artículo recibido: agosto 01, 2014
Artículo aceptado: diciembre 09, 2014

Introducción

Conforme la expectativa de vida de la población aumenta, la incidencia y prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas (END) también se incrementa. La edad parece ser el principal factor de riesgo para sufrir este tipo de padecimientos, considerando que conforme avanza la vida, muchos procesos celulares se modifican.¹ La patología asociada a la edad es el resultado multifactorial de la adaptación filogenética, en donde la expresión génica se modifica a través de la exposición a procesos tóxicos, infecciones, inmunidad, respuesta inflamatoria y la alimentación, entre otros factores.²

Gracias a la identificación de defectos genéticos se comienzan a dilucidar los mecanismos moleculares de la etiología de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia de cuerpos de Lewy (DCL), la demencia lobar fronto-temporal (DLFT), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington (EH) y las enfermedades por priones (EPP) entre otras; todas estas patologías se caracterizan por ser proteinopatías, y ser genéticamente complejas. En ellas se suman la carga genética mendeliana y factores epigenéticos que la modifican, inducidos por cambios ambientales (trauma craneal, educación, nutrición, exposición a tóxicos) que harán manifiesta una enfermedad.^{3,4}

Los cuadros clínicos de las enfermedades neurodegenerativas expresan el sitio del daño: bulbo olfatorio (anosmia), alteraciones en el ánimo (sistema límbico), pérdida de la memoria reciente (hipocampo), alteraciones en el movimiento (núcleos de la base), problemas de lenguaje (corteza frontal y temporal izquierda) etc., son enfermedades crónicas (meses a años de duración), incapacitantes, progresivas y llevan a la muerte a quien las padece. Si bien la muerte sobre vendrá entre años y décadas después del inicio de la enfermedad, será el resultado de la pérdida neuronal progresiva que está ocurriendo en el

paciente⁵ o de complicaciones provocadas por ésta.

Plegamiento anormal de proteínas

La secuencia de decenas o hasta cientos de aminoácidos que conforma la estructura primaria de una proteína traducida del RNA mensajero, contiene en sí misma la información para plegarse en una estructura tridimensional compleja, precisa y única, que determina su funcionalidad. El ordenamiento de la cadena primaria en estructuras secundarias tales como hélices α y láminas β , la formación de la estructura terciaria y el ensamblaje de varios polipéptidos en una estructura cuaternaria, es un proceso favorecido por las fuerzas de atracción entre los grupos funcionales que constituyen al polipéptido. El establecimiento de enlaces y, principalmente, de un gran número de interacciones no-covalentes e hidrofobas, define una estructura final de baja energía en la que la proteína permanecerá hasta su degradación. Esta conformación podrá variar de manera reversible al modificarse la estructura en uno o varios sitios, ya sea por la unión de una molécula, como es el caso de la fosforilación, o de numerosos factores alostéricos que modifican la actividad enzimática. Aunque para cada enfermedad neurodegenerativa sobresale una proteína anormal, pueden ser varias las proteínas patógenas para un mismo padecimiento. Un grupo de proteínas denominadas chaperoninas se localizan en la cercanía del sitio de síntesis del polipéptido a fin de evitar su plegamiento anómalo. El descubrimiento de la patogenia de las encefalopatías espongiformes transmisibles representó un cambio radical, tanto en la comprensión que se tenía en el siglo XX sobre los agentes causales de enfermedades, como sobre el proceso de plegado y funcionalidad de proteínas. Estos padecimientos, a los que pertenecen el kuru y la encefalopatía espongiforme bovina, entre otros, son inevitablemente fatales, y el evento patogénico primario es la transformación en la conformación de una proteína. Durante la

patogénesis de estas enfermedades, la proteína prion normal (PrP), que se expresa de forma ubicua en el sistema nervioso de los mamíferos, altera su estructura secundaria incrementando su contenido de láminas β , lo cual resulta en un plegamiento que adquiere 3 nuevas características fundamentales: **1)** el plegado anormal se transmite a las moléculas normales, **2)** la nueva conformación de la proteína permite la agregación de varias moléculas primero en oligómeros, luego en polímeros, incrementando su peso molecular y haciéndose insolubles en el citoplasma celular y, **3)** esta forma de PrP es resistente a la acción de proteasas.⁶

Si bien las mutaciones en el gen de PrP pueden resultar en una conformación anómala de la proteína, dando lugar a patologías hereditarias, la gran mayoría de las enfermedades causadas por priones son adquiridas, debido a la ingestión o la inoculación accidental de una proteína con plegado defectuoso. La característica de ser transmisibles entre individuos distingue a las prionosis de otras enfermedades neurodegenerativas, que aunque también son causadas por el plegamiento defectuoso de proteínas, no se ha encontrado hasta ahora, que sean transmisibles entre individuos.⁷

Las enfermedades neurodegenerativas en general se caracterizan por agregación de proteínas plegadas de manera defectuosa en diferentes regiones del cerebro, y siguiendo un patrón específico para cada enfermedad. Estos agregados proteicos consiguen escapar a los mecanismos de degradación de proteínas anómalas y disparan una serie de efectos neurotóxicos, entre los que se encuentran disfunción sináptica y/o en los organelos celulares (mitocondrias, lisosomas) y citoesqueleto, favoreciendo una respuesta inflamatoria que conduce finalmente a la muerte celular.^{6,8} Se pensaba que la formación de estos agregados era de manera totalmente independiente en distintas regiones cerebrales; sin embargo, recientemente se han encontrado evidencias que apoyan el que los agregados proteicos se diseminen entre las células del sistema nervioso de manera similar a los priones.⁹

Recientemente, el concepto de que el plegado anormal de proteínas sea en realidad un evento

beneficioso para la célula ha comenzado a ser apoyado experimentalmente. Lo que hasta el momento se han denominado “agregados de proteínas mal plegadas” pudieran ser en realidad inclusiones celulares de proteínas que, al alterar su conformación en respuesta a un estímulo, inician una respuesta al estrés formando complejos de unión al RNA, secuestrando mRNAs y proteínas con el fin de proteger a la célula mediante la modificación del proteoma.¹⁰ El descubrimiento de que varias proteínas participantes en enfermedades neurodegenerativas sean proteínas de unión a ácidos nucleicos, como TDP43 y FUS, condujo a considerar el plegamiento anormal de proteínas como un posible mecanismo de protección celular.¹¹

En la *Tabla 1* se presenta un resumen de las proteínas características de las enfermedades neurodegenerativas que muestran un plegamiento defectuoso y su localización.

Fisiopatogenia y cuadro clínico

Enfermedad de Alzheimer como modelo de taupatía

La enfermedad neurodegenerativa más frecuente, la EA, se caracteriza clínicamente por la pérdida de la memoria episódica que presagia un deterioro cognitivo progresivo. El marcador inicial neuropatológico es la “placa senil” compuesta por la proteína β amiloide (A β), que provoca una disfunción sináptica, pérdida neuronal inicialmente a nivel hipocampal y posteriormente progresará a una atrofia cortical difusa. La historia parece ser común en la neurodegeneración, y se caracteriza por la formación de oligómeros pequeños, seguida de grandes polímeros que se convierten en fibrillas amiloideas insolubles. El proceso inicia con la pérdida funcional a nivel hipocampal (amnesia a hechos recientes como manifestación primaria). La formación de agregados proteínicos insolubles resulta en la pérdida de plasticidad neuronal, imposibilidad para formar nuevas sinapsis, toxicidad, proceso inflamatorio secundario y apoptosis. El proceso en la EA no solo afecta a la proteína amiloide, también incluye a otras proteínas, especialmente la tau y en algunos casos a la α -sinucleína.¹² El 10 % de los casos de EA son

familiares (fEA) y han mostrado asociación con mutaciones en la proteína precursora del amiloide (APP) y en las presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2), que forman parte de las enzimas que procesan al péptido precursor amiloide. Sin embargo, como la mayoría de los casos de este padecimiento son esporádicos, se han descrito asociaciones con otras mutaciones de riesgo que favorecen un incremento en la producción amiloidogénica de A β y cambios en el metabolismo celular, que pueden explicar su sobreproducción y su papel central en la génesis de la EA. Entre estos mecanismos, podrían mencionarse una inadecuada señalización celular, la falla en la proteólisis, alteraciones en la homeostasis del ión calcio, el estrés oxidativo y la inflamación neuronal. Son especialmente importantes en este proceso la función lisosomal, con un comportamiento endocítico y autofágico, que explica la destrucción de agregados de proteínas ubiquitinizadas anormales, de organelos, además de células envejecidas y enfermas. La proteólisis lisosomal y la autofagia requieren de la activación del sistema de proteasas, por lo que si el sistema es deficiente tendrá lugar la “distrofia neurítica” que también se presenta en la EA. Las mutaciones de la presenilina 1 (PS1) y la APP (o la duplicación de este gene) alteran la autofagia, la endocitosis y reducen la sobrevida neuronal. Debido a una insuficiente proteólisis lisosomal, existe un incremento en la producción de “neuritas distróficas” potencialmente neurotóxicas, que se van “almacenando” (como ocurre en las enfermedades lisosomales) con una deficiente autofagia, aceleración anormal de la endocitosis neuronal y mayor depósito de material amiloide en la neocorteza. Otras alteraciones que han sido propuestas para explicar la patogénesis de la EA incluyen al complejo PS1 secretasa, que promueve la escisión de otras proteínas transmembranales, incluyendo los receptores del Notch1 y de las cadherinas. Los péptidos resultantes de dicha escisión, se traslocan normalmente al núcleo para regular la expresión génica. Por tanto, al no ser sintetizados mediante PS1 secretasa, se alteran una serie de funciones celulares, independientemente de fallas en la producción de A β .¹³

La proteína tau por otro lado, juega un papel

funcional importante en las neuronas sanas; sus diferentes isoformas influyen en la localización y conformación postraduccional del citoesqueleto mediante la conformación de los microtúbulos y sus ligandos. Las alteraciones en la expresión de la proteína tau, alteran el citoesqueleto de la neurona y favorecen la presencia de marañas neurofibrilares encontradas en los cerebros de los enfermos con EA.¹⁴ Los agregados de la proteína tau hiperfosforilada son insolubles y representan el principal componente de las marañas neurofibrilares que pueden verse tanto en las neuronas como en la glia de los enfermos con EA, aun en ausencia de placas amiloides; las marañas se ven tanto en la forma esporádica como en la familiar, así como en otras taupatías que incluyen a la DLFT asociada a parkinsonismo (FTDP-17), el síndrome de Down, la distrofia miotónica tipo 1, la PSP y la DCB entre casi una veintena mas. La tau es una proteína asociada a los microtúbulos (MAP) encontrada principalmente a nivel axonal y es multifuncional, ya que promueve el crecimiento de las neuritas, organiza los microtúbulos axonales y participa en el transporte activo axonal. La formación de una proteína tau patógena puede ser favorecida por la presencia de mutaciones que favorezcan su hiperfosforilación;¹⁵ sin embargo, en ausencia de ellas otros factores pueden mediar la hiperfosforilación y consecuente agregación anormal, tales como la hibernación, estrés, el trauma craneal, la hipotermia y la anestesia general.¹⁶ Mediante autopsias practicadas a individuos sanos, se demostró que la presencia de agregados de proteína tau no es un fenómeno raro, sino común, y que puede presentarse desde la juventud. La incidencia va aumentando en relación directa con la edad y tanto cierto nivel crítico de estos agregados como su distribución cerebral se asocia a déficit cognitivo y a la plena manifestación de la enfermedad.¹⁷

La proteína tau fue inicialmente definida como una proteína neuronal, citosólica y predominantemente axonal, con un papel esencial en la estabilización de microtúbulos.^{18,19} Sin embargo, ahora se sabe que tau se encuentra también en el núcleo y en células no-neuronales, como los fibroblastos, lo que ha llevado a suponer que tiene funciones diversas más

Características	Alzheimer	Parkinson	DCL	Huntington
Hombre/mujer	1-2	2-1.3	1-1	1-1
Edad de inicio	60-85 años	60 años	53-80	30-50
Tiempo diagnóstico-muerte	13-20 años	14-25 años	13 años	15-25 años
Historia familiar	5%	5%	20 %	100 %
Semiología	Amnesia, anomia, Apraxia, Disfunción ejecutiva, Acalculia, Agnosia, Apatía, Afasia, Anosognosia	Tremor de reposo asimétrico, Rigidez, Bradicinesia-aquinecia, Inestabilidad postural, Síntomas no motores (anosmia, constipación, disfunción urinaria), Alteraciones en el sueño (trastorno conductual del sueño MOR, piernas inquietas)	Demencia progresiva, Fluctuaciones en atención y cognición, Alucinaciones visuales recurrentes, Alteraciones parkinsonianas del sueño, Disfunción autonómica	Alteraciones conductuales, Deterioro cognoscitivo, Con o precedidos de alteraciones motoras (coreoatetosis), Alteraciones en el sueño, Inquietud motora, Corea, Mioclonías, Depresión
Cognición	Pérdida de la memoria, acompañada de anomia y disfunción ejecutiva	Relacionada al tiempo de evolución, afecta entre el 40 al 80 % de los enfermos	Déficit en la atención y ejecución con pérdida progresiva de la memoria	Olvidos (recuperación de la información muy afectada), afección de la atención, apatía.
Imagen	Atrofia hipocampal y de la corteza temporal (crecimiento de la punta temporal de los ventrículos laterales): TC y RM en coronales.	Beta-CIT y Tc-99, TRODAT-1, SPECT, etc. Evaluar disfunción dopamínérgica. Sonografía transcraneal: daño mesencefálico.	Atrofia cortical: IRM, PET, SPECT: hipometabolismo temporal, parietal, occipital.	IRM y TC con prominente atrofia del caudado.

Tabla 1. Principales proteinopatías y sus enfermedades neurodegenerativas.

Creutzfeldt-Jakob	AMS	PSP	ELA	DLFT
1-1	1-1	1.5-1	2-1	1-1
33-76	55-75	55-75	55-75	45-65
3 años	8 años	10 años	3 años	6-8 años
5-10 %	0 %	0%	10 %	(3 años-DFT-ELA) 20-40 %
Demencia rápidamente progresiva	Parkinsonismo	Caídas frecuentes	Degeneración de la motoneurona inferior (atrofia, fasciculaciones, arreflexia)	Cambios conductuales, Desinhibición (variante conductual) con apatía, desinterés y cambios de personalidad.
Actividad mioclónica	Disfunción oculo.motora	Parkinsonismo	Degeneración de motoneurona superior (hiperreflexia, espasticidad, ausencia de cutáneo-abdominales, cremasterianos, Babinski y sucedáneos)	Mano alienígena en la degeneración cortico-basal.
Disfunción cerebelosa	Inestabilidad postural	Demencia	Disfagia, disartria	Afasia progresiva primaria:
Signos piramidales	Síndrome de Pisa	Oftalmoparesia (parálisis de la mirada vertical	Atrofia lingual con fasciculaciones	a) No fluente: afemia progresiva
Insomnio (casos esporádicos o familiar fatal)	Estridor	especialmente hacia abajo)	Otros signos bulbares (lenguaje alterado, disfagia)	b) Logopénica: Imposibilidad para emitir palabras simples repetirlas y recordarlas (oraciones, frases)
	Disartria y disfagia	síncope	Babinski y sucedáneos)	c) Semántica: Imposibilidad para nombrar, comprender palabras sencillas. Con o sin parkinsonismo
	Signos piramidales	Disfagia	Atrofia lingual con fasciculaciones	Con o sin enfermedad de la motoneurona
	Incontinencia emocional	Blefaroespasmo	Otros signos bulbares (lenguaje alterado, disfagia)	
	Disfunción autonómica			
	Ataxia			
	Alteraciones cerebelosas			
	Problemas de sueño			
Anormalidades conductuales, alteraciones en el sensorio, disfunción cortical cerebral y manifestaciones cerebelosas.	Deterioro cognitivo progresivo	Demencia de características fronto-temporales progresiva	40 % se demencia, con signos de afección pseudobulbar (incontinencia de las emociones)	Déficit cognitivo, desinhibición frontal. Alteraciones progresivas de lenguaje, pérdida constante hasta ser completa.
IRM: Incremento en la intensidad del caudado, putamen, tálamo y corteza, especialmente en T2, FLAIR y difusión.	IRM: "panecillos de la Pascual Ingresa" (Hot cross bun")	Marcada atrofia mesencefálica. En la vista sagital: signos del pingüino panzón o del "colibrí", atrofia marcada del pedúnculo cerebeloso superior	IRM: Atrofia fronto-temporal y en la médula espinal.	IRM y fIRM: Atrofia asimétrica frontal y temporal. PET y SPECT: Alteraciones metabólicas en las mismas regiones.

allá de la estabilización del citoesqueleto neuronal. Un estudio reciente muestra que en condiciones de estrés neuronal, tau puede ser traslocada al núcleo y proteger de daño al DNA.²⁰ Por otra parte, en células no neuronales (fibroblastos y HeLa), se ha demostrado que tau se localiza en el nucleólo y se asocia al ADN.²¹ Todos estos hallazgos refuerzan la noción de que en las proteinopatías existe un cambio en el metabolismo del ARN y ciertas proteínas que probablemente inician como un mecanismo de defensa ante el estrés celular, en algún punto se convierten un proceso dañino, desembocando finalmente en neurodegeneración. La *tabla 2* muestra las principales características clínicas e imagenológicas de las END.

Sinucleinopatía y sus múltiples presentaciones clínicas

La EP tiene como marcador histológico la presencia de cuerpos de Lewy, inicialmente descritos en la pars compacta de la sustancia nigra mesencefálica; se asocian a pérdida neuronal y gliosis secundaria, no solamente en esta región sino en algunos núcleos del tallo cerebral (dorsal del vago, tegmental pontino, coeruleus), núcleos de la base, la corteza cerebral e incluso a nivel simpático y parasimpático en corazón, tubo digestivo, sistema nervioso periférico y piel, por lo que ha sido considerada como una enfermedad sistémica. La historia es similar a otras END; la proteína patógena en este caso es la α -sinucleína que forma neurofibrillas insolubles que se distribuyen en múltiples sitios de la economía formando las "neuritas de Lewy" y en las neuronas forman conglomerados eosinófilos con un halo claro conocidos como "cuerpos de Lewy". Estos agregados contienen además de la α -sinucleína, otras proteínas como la ubiquitina, la sinfilina-1, elementos del proteosoma y otras proteínas del citoesqueleto.²² Su presencia se asocia con alteraciones en los mecanismos de transporte neuronal y axonal, agregados tóxicos de proteína, disfunción mitocondrial y muerte.²³

Las manifestaciones motoras clásicas y básicas de la enfermedad son: temblor, rigidez, bradicinecia e inestabilidad postural, que expresan una patología avanzada de la enfermedad, la cual inició años antes con las manifestaciones no motoras de la

enfermedad. Las manifestaciones no motoras incluyen anosmia, alteraciones visuales, depresión, apatía, somnolencia, estreñimiento disfunción urinaria, trastorno conductual del sueño MOR, y dolor articular entre otras; suelen expresarse en forma leve y desafortunadamente muchos médicos no las reconocen.

Mediante el estudio de un número importante de autopsias, Obi y colaboradores demostraron que a la presencia simultánea de dos proteinopatías como ocurre en el caso de la EA, en donde coexisten las placas amiloides (conteniendo proteína β amiloide), con las marañas neurofibrilares (conteniendo tau hiperfosforilada), puede sumarse una sinucleinopatía.²⁴ Estudios in Vitro demuestran claramente como la presencia de una proteína plegada anormalmente, como la α -sinucleína, puede actuar como un inductor de la agregación anormal de la proteína tau.¹³ Tanto en la EP como en otras enfermedades neurodegenerativas, la teoría de la formación de oligómeros de proteínas patógenas surge no solamente como una explicación, sino como la posibilidad de tener tratamientos neuroprotectores que las prevengan, retrasen, modifiquen, e incluso restauren el daño establecido y potencialmente curen la enfermedad.²⁵

Las presentaciones clínicas de algunos parkinsonismos (Parkinson Atípico o Parkinson Plus), involucran a dos proteínas en sus formas anormales, la alfa-sinucleína y la proteína tau. Las marañas neurofibrilares reportadas especialmente en la EA, se asocian a varias de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas a manifestaciones de parkinsonismo (PSP, DCB); por otro lado, mientras que la EP se caracteriza por afectar preferentemente ciertos núcleos (sustancia nigra, coeruleus, tegmental-pontino), las marañas neurofibrilares parecen seleccionar a la corteza cerebral como sitio de afección primaria. La PSP por tanto, es una patología compuesta por dos proteinopatías, dominando la taupatía, pero también se expresa la sinucleinopatía en menor grado pero con claridad²⁶, sus principales características son la inestabilidad postural que provoca caídas frecuentes y la limitación en la movilidad de los ojos en la mirada vertical.

Frecuentemente se confunde con la EP aunque histológicamente comparte características comunes con otras taupatías, algo similar ocurre con la DCL que siendo predominantemente una sinucleinopatía, cada vez se le reconoce más con una superposición patológica con la proteína tau y con una amiloidopatía que serían la característica de la EA.²⁶

La AMS se considera una enfermedad esporádica, aunque se relaciona con el gen que codifica para la sinucleína (SNCA). Sus formas de presentación son: **a)** la degeneración olivo-ponto-cerebelosa (tipo C: cerebelosa), **b)** la estriado-nigral (tipo P: de parkinsoniana) y **c)** la denominada Shy-Drager (Tipo A: de dis-autonomía); éstas muestran inclusiones oligodendrogliales de agregados de α-sinucleína fosforilada y ubiquitina que afectan la corteza cerebral, el sistema piramidal, los núcleos de la base, los sistemas estriado y cerebeloso. A pesar de la división clínica, en la actualidad se considera una sola patología, siendo la oligodendropatía la causa de la disfunción mielínica y por tanto, axonal que favorece la presentación de las manifestaciones clínicas características.²⁷⁻²⁹

Demencias corticobasal y frontotemporal lobar: tau y proteínas de unión al ARN implicadas

La degeneración corticobasal (DCB) puede manifestarse con síntomas y signos de una PSP y hasta de una DLFT; por ello, el que se tienda a popularizar el término de síndrome corticobasal (SCB) refiriéndose a un cuadro clínico en donde hay una rigidez asimétrica progresiva asociada a una apraxia (como la de una extremidad alienígena, o la ocular motora), con otras manifestaciones como la pérdida sensorial cortical (aesterognosia, adormecimiento cutáneo, pérdida de la capacidad de discriminar dos puntos), mioclonías de las extremidades superiores a nivel proximal (alteración del movimiento que el paciente describe como sacudidas y que es más de acción que de reposo a diferencia del temblor característico de la EP), demencia progresiva y una respuesta parcial y transitoria al tratamiento con levodopa. Las similitudes entre la PSP y la DCB sugieren fuertemente que pueden corresponder a una misma patología con diferente fenotipo, en

donde predomina la patología de la proteína tau, con manifestaciones que se superponen y que son similares también a la DLFT asociada al cromosoma 17; aunque el debate continúa, no deja de ser un reto el entender la relación entre la genética, la epigenética, el ambiente, la fisiopatogenia y las manifestaciones clínicas.³⁰

La DLFT es un proceso neurodegenerativo que tiene una preponderancia ligeramente mayor en hombres, con una sobrevida de 6 a 11 años después del inicio de la sintomatología y de 3 a 4 años al diagnóstico. Se han descrito dos variantes clínicas: **a)** la conductual y **b)** la afasia progresiva primaria con tres formas que van afectando la comprensión y emisión del lenguaje en forma creciente hasta impedir la comunicación del paciente con quienes le rodean: **1)** la forma semántica, **2)** la logopénica y, finalmente **3)** la afasia progresiva no fluente. Estas variantes, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas parecen mostrar sobreposición, la sobrevida es de 6 a 11 años, y es independiente del género y de la edad de inicio. Puede coincidir con alteraciones motoras características de ELA en al menos 15 % de los casos. Visto en el sentido opuesto, el 47 % de los pacientes con ELA desarrollará DLFT, con atrofia frontal y temporal anterior. Los depósitos proteínicos anormales en estas patologías se pueden encontrar en regiones frontales, temporales anteriores, en el cíngulo y en la ínsula en la forma conductual, lo que se asocia semiológicamente a la ceguera emocional, pérdida del interés, aprosopagnosia, agnosia asociativa, alteraciones en el comer y conducta compulsiva. En su neuropatología, se ha descrito además de la pérdida neuronal, astrocitosis, depósitos de proteína Tau hiperfosforilada (DLFT-Tau), ubiquitina (DLFT-U), y la proteína con respuesta transactiva a la proteína 43 del ADN (TDP43). Algunos casos tienen además inclusiones de proteínas que se fusionan al sarcoma (DLFT-FUS); en general, a este grupo de proteinopatías se les ha denominado proteinopatías asociadas al sistema proteosómico de la ubiquitina (DLFT-UPS) (*Tabla 3*).³⁰

PROTEINOPATÍA Y PATOLOGÍA**Beta-amiloide**

Atrofia cortical

PLACAS SENILES EN SNC, ANGIOPATÍA AMILOIDE SISTÉMICA, NEUROPATÍA AMILOIDE

TAU

Atrofia hipocampal, región temporal medial.

Marañas neurofibrilares

TAU

Neuronas distendidas acromáticas (ballooned neurons) positivas para tau.

TAU

Atrofia de los pedúnculos cerebelosos superiores, del mesencéfalo y corteza, agrandamiento del acueducto cerebral, atrofia del globo pálido.

Marañas neurofibrilares globosas positivas para Tau, con pérdida neuronal.

TAU, UBIQUITINA, TDP 43, FUS

Cuatro formas:

- a) Sin inclusiones neuronales ni microvacuolización.
- b) Microvacuolización con inclusiones intraneuronales ubiquitinadas
- c) Gliosis transcortical con inclusiones redondeadas de Tau (cuerpos de Pick)
- d) Microvacuolización con marañas neurofibrilares e inclusiones similares a los cuerpos de Pick

 α SINUCLEINA

Atrofia cerebral con relativa preservación del hipocampo y región temporal medial

Presencia de Cuerpos y Neuritas de Lewy

 α SINUCLEINA

Atrofia pontina y cerebelar

INCLUSIONES CITOPLASMÁTICAS EN OLIGODENDROCITOS (alfa sinucleína fosforilada en la serina 87 y 129)

 α SINUCLEINA

CUERPOS DE LEWY

Neuritas de Lewy

SUPEROXIDO-DISMUTASA 1 (SOD 1)

Corteza motora, tallo cerebral (núcleos motores), Médula Espinal (cordones laterales, astas anteriores).

Cuerpos de Bunina, inclusiones similares a Cuerpos de Lewy. (50)

PROTEINA PRIONICA PRPN

Atrofia cortical (frontal, occipital), núcleos basales, cerebelo

Espongiosis, depósitos de proteína priónica.

POLIGLUTAMINA

Atrofia neoestriatal

Pérdida neuronal y astrocitosis

Tabla 2. Manifestaciones clínicas e imagenológicas de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes.

LOCALIZACIÓN INICIAL Y PROGRESIÓN	DIAGNÓSTICO
Corteza cerebral, vasos sanguíneos, nervios	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER HEMORRAGIAS SUBCORTICALES NEUROPATHIA AMILOIDEA
Corteza entorrinal a la subcorteza (temporo-parietal)	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
Giros corticales mas en región pre y postcentral, daño cortical asimétrico con afección de los núcleos basales.	DEGENERACION CORTICO-BASAL
Mesencéfalo, puente , subtálamo, pedúnculo cerebeloso superior, globo pálido, corteza frontotemporal.	PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA
Corteza fronto-temporal, núcleos basales, tallo cerebral, médula espinal, sistema corticoespinal, motoneurona inferior	DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL (CON O SIN ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA) (CON O SIN PARKINSONISMO)
Neocorteza a subcorteza (más frontotemporal)	DEMENCIA DE CUERPOS DE LEWY
Corteza, diencéfalo, tallo cerebral, cerebelo (más diencefálica y cerebelosa)	ATROFIA DE MÚLTIPLES SISTEMAS: a) Degeneración estriado nigral (parkinsonismo sin temblor): AMSp b) Shy-Drager (disfunción autonómica) AMSa c) Olivo-ponto-cerebelosa AMSc
Bulbo (núcleo dorsal del vago) a tegmento pontino (núcleo coeruleus) a Mesencéfalo a puente y a corteza	ENFERMEDAD DE PARKINSON
Motoneurona superior (corteza frontal) e inferior (bulbo y médula espinal)	ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA FAMILIAR
CORTEZA FRONTAL, NUCLEOS BASALES, CEREBELO	CREUTZFELDT-JAKOB VARIANTE DEL CJ INSOMNIO FAMILIAR FATAL GERSTMENN-STRÄUSSLER-SCHEINKER KURU
Núcleos basales (caudado), corteza cerebral, cerebelo	ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Aparición y superposición de proteinopatías

La cinética del proceso de muerte celular en la neurodegeneración no está aún clara; no es la edad el elemento “clave” para que se presente, si bien puede considerarse un factor de riesgo importante ya que la mayoría de los sujetos que padecen de neurodegeneración evidencian el cuadro clínico generalmente después de los sesenta años de edad, por lo que se ha planteado para la célula un “punto de impacto” (teoría del “one hit moment”) que desencadena de manera exponencial y progresiva la sucesión de eventos que llevarán finalmente a la neurodegeneración.³¹

Un sujeto que tiene carga genética de riesgo, iniciará de manera más temprana sus manifestaciones, como ocurre en la EH (35-50 años), en donde incluso podemos apreciar un fenómeno de anticipación (en cada generación una expresión más temprana y con mayor número de repeticiones CAG), a diferencia de las esporádicas en donde generalmente la expresión es más tardía y de más lenta progresión.³²

El gran problema para el clínico respecto a las manifestaciones semiológicas de las END es la superposición de síntomas y signos que ocurren entre ellas; esto se aplica no solo para las taupatías (EA, PSP, DCB) y las sinucleinopatías (EP, DCL, AMS), sino para la combinación entre grupos (EA con manifestaciones parkinsonianas). Arbitriariamente por ejemplo, se utiliza el tener un año de evolución, con inicio de alteraciones motoras (EP) o cognoscitivas (DCL) para diferenciar clínicamente estas dos sinucleinopatías, ya que ambas tienen como característica histológica las NL y los CL, ambas expresan las manifestaciones motoras clásicas de la EP y un buen porcentaje de los pacientes que sufren estas enfermedades también se demenciarán (60-80%). Los problemas enneurotransmisión provocan característicamente en el enfermo con DCL fluctuaciones en atención y cognición, que se expresan aún el mismo día, además de alucinaciones visuales, ilusiones, psicosis y agitación y un parkinsonismo que se incrementa con el tiempo. Para complicar el escenario, algunas alteraciones se comparten con otros parkinsonismos, como las caídas frecuentes

que se presentan tanto en la DCL como en la PSP. La clínica sigue siendo el armamento más poderoso del médico, sin embargo, no siempre el diagnóstico es sencillo y frecuentemente se cometan errores, que obligan a considerar un abordaje diagnóstico complementario.³³ (*Tabla 3*)

Como comentamos al inicio, se ha añadido a la fisiopatología de las END el concepto de la posibilidad de transmisión priónica que al menos se ha intentado demostrar para las amiloidopatías, sinucleinopatías, huntingtina, y la super-oxidodismutasa 1. Los priones se comportan como proteínas infecciosas, que actúan mediante la polimerización nuclear y que ocasionan encefalopatías espongiformes invariablemente mortales, que incluyen al Kuru, la enfermedad de Jacob-Creutzfeldt, la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y al insomnio familiar fatal. Aunque no se transmiten aparentemente entre individuos, si parecen hacerlo a nivel intercelular, en donde una célula es donadora utilizando exosomas que se dirigen a células receptoras que finalmente contendrán proteínas patógenas que terminarán enfermando a los también.³⁴

Genética

Las enfermedades neurodegenerativas se han asociado a mutaciones específicas que favorecen el plegamiento anormal de las proteínas. Resultan ser padecimientos genéticamente “complejos” porque se han relacionado no solamente a mutaciones específicas, sino también a polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP). La situación se simplifica cuando se encuentra que las patologías que se suponían diferentes, comparten características clínicas, fisiopatológicas, ambientales, moleculares y hasta genéticas, entre sí. Tal es el caso de la PSP, la DCB y la EA, que siendo enfermedades heterogéneas son reconocidas globalmente como taupatías.³⁵

La enfermedad neurodegenerativa en donde la genética prácticamente no es influenciada por el ambiente, es la EH, condición fatal asociada a la expansión de la poliglutamina (poli Q) que tiene un efecto de toxicidad y de provocar muerte neuronal por la mutación Htt (tracto en Huntingtina) cuando

hay más de 35 repeticiones (CAG) para la proteína huntingtina (Htt). La enfermedad se caracteriza por disfunción cognoscitiva progresiva que lleva a la muerte aproximadamente quince años después de haber iniciado las manifestaciones. Aunque la Htt es la principal proteína patógena en esta enfermedad, se han identificado otras proteínas que pueden facilitar la expresión anómala de la misma, con semejanzas importantes al resto de las enfermedades neurodegenerativas en su fisiopatogenia, con activación transcripcional, coactivación de la proteólisis mediada por ubiquitina, traducción de señales mediadas por receptores, alteraciones en el transporte axonal y el tráfico vesicular. La creación de modelos animales del proceso patológico de la EH, ha permitido entender mejor la neurodegeneración en general y en especial de la asociada a poliglutamina.³⁶

La genética de la DLFT y su neuropatología se ha convertido en un verdadero reto, porque en hombres se presenta predominantemente como una demencia caracterizada por cambios de conducta y personalidad (vbDLFT) mientras que en mujeres predominan diferentes alteraciones del lenguaje (afasia progresiva primaria: APP). La DLFT se puede asociar también a fenotipos clínicos que incluyen parkinsonismo y enfermedad de la neurona motora (ELA). Como se mencionó anteriormente, se caracteriza por la presencia de inclusiones hiperfosforiladas de MAPT, TDP-43, ubiquitina y FUS (proteína asociada al sarcoma). Molecularmente se han identificado cinco genes asociados, los cuales codifican para: 1) La proteína tau (MAPT), 2) El gen que codifica para granulina (GRN), 3) el C9orf72 y menos frecuentemente otros dos genes: 4) el de la proteína que contiene velosina (VCP) y 5) la proteína multivesicular cargada 2B (CHMP2B). Estos genes pueden usarse como marcadores para diferenciar los fenotipos patológicos.³⁷

Aunque se pensaba que la EP era esporádica, en los últimos años se ha documentado un patrón familiar de la enfermedad. En Italia se describió una familia con un patrón autosómico dominante multigeneracional SNCA, locus PARK1. Desde entonces un total de 18 locus han sido descritos y

denominados PARK1-18. Aunque se considera que la EP es el resultado de la interacción ambiental con la genética, seis mutaciones se han detectado como causa de parkinsonismo familiar (SNCA (4q22.1), LRRK2 (12p12), PARKIN (6q26), DJ1 (1p36.23), PINK1 (1p35.36) y ATP13A2 (1p36). La forma de presentación genética más frecuente es la asociada a la mutación Parkin (PARK2), que suele tener un inicio juvenil (antes de los 45 años), con una progresión lenta, distonía y característicamente sin patología de cuerpos de Lewy. La mutación PINK 1 (PARK6) es la segunda forma más frecuente monogénica de EP, tiene una expresión autosómica recesiva, se asocia a patología de cuerpos de Lewy, tiene también un inicio temprano y una progresión lenta. La tercera en importancia es la LRRK2 (PARK8) que explica entre el 10 al 15 % de los casos familiares y entre a 1 a 2 % de los esporádicos, siendo común en la población judía Ashkenazi. Además, las variaciones en 3 genes (MAPT, LRRK2 y SNCA) y otras mutaciones que provocan pérdida de la función de GBA han sido validadas como los factores genéticos de susceptibilidad para padecer EP; este conocimiento es el resultado de los estudios de asociación genómica (GWAS) que asocian polimorfismos de riesgo, con la expresión de la enfermedad.³⁸

Los agregados citoplasmáticos de proteínas anormales en la EP se expresan como NL y CL. Sin embargo, si otras proteínas están implicadas, el genotipo y la expresión fenotípica se modifican, por lo que es posible que se requiera hacer una nueva búsqueda de criterios diagnósticos que conjunten las manifestaciones clínicas, la genética y los mecanismos moleculares, asociándoles con los hallazgos de imagen y marcadores bioquímicos que permitan redefinir a las enfermedades neurodegenerativas.^{39,40}

Mediante una guía práctica se ha intentado facilitar a los médicos, el decidir a qué paciente con enfermedad de Alzheimer se le deben hacer pruebas genéticas y cuando dar consejo genético.⁴¹ Clínicamente puede ser dividido en EA de inicio temprano (EOAD) y de inicio tardío (LOAD), tomando como punto de corte la edad de 65 años. Se han identificado mutaciones causales

DIAGNÓSTICO	INCIDENCIA	PREVALENCIA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	13.0/1000 Hombres 16.9/1000 Mujeres	4.4 % a los 65 años 10 % a los 65 años 33 % a los 85 años
ENFERMEDAD DE PARKINSON	1 % a la población de 65 años 4 % a la población de 85 años	2% en hombres. 1.3 % en mujeres después de los 50 años de edad. 108-257 x100,000
DEMENCIA DE CUERPOS DE LEWY	20 % del total de casos de demencia	Inicia entre los 53 a 81 años de edad y mueren entre los 68 a 92 años
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON		2.71 x 100,000 habitantes
CREUTZFELDT-JAKOB	1-2 casos por 1,000 000	5-10 % son casos familiares. La mayoría esporádicos. Un pequeño grupo son por iatrogenia.
ATROFIA DE MÚLTIPLES SISTEMAS	3 x 100,000 habitantes	4.4 x 100,000 habitantes
DEGENERACION CORTICOBASAL	1 de cada 6.7 pacientes con PSP	1.93 x 100,000 habitantes
PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA		3 a 5 x 100,000 habitantes 6.4 x 100,000 habitantes
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA	1-3 x 100,000 habitantes 1 a 2 x 100,000 habitantes	4 x 100,000 habitantes
COMPLEJO DEMENCIA-ELA -PARKINSON		22 x100,000 habitantes (Indios Chamorro en Islas Guam)
DEMENCIA FRONTOTEMPORAL	2.2 x 100,000 habitantes (40-49 años) 3.3 x 100,000 habitantes (entre los 50- 59 años) 8.9 x 100,000 habitantes (entre los 60 a 69 años). 20 % de todas las demencias	

Tabla 3. Epidemiología y genética de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes

GENÉTICA	FACTORES DE RIESGO	FACTORES DE PROTECCIÓN
Mutaciones en APP (cromosoma 19) Presenilina 1 (cromosoma 14) Presenilina 2 (cromosoma 2) APOE (alelo apoE4, cromosoma 19) Polimorfismos en genes de la secretasa y peptidasa Familiar: SNCA (cromosoma 4) LRRK2 (cromosoma 12p12) PARK2 (cromosoma 6q26) DJ1 (PARK 7: cromosoma 1p36.23) PINK1 (PARK6: cromosoma 1p35-p36) ATP13A2 (PARK 9: 1p.36) Susceptibilidad: MAPT (cromosoma 17) LRRK2 SNCA GBA	Enfermedad vascular, Obesidad, Hipercolesterolemia, Hipertensión, Diabetes Mellitus, Sobre peso, Alcohol, Grasas saturadas y colesterol, Bajo nivel de educación Familiar con EP Ansiedad Depresión Exposición a pesticidas Trauma craneal Vivir en el campo Ser granjero Beber agua de pozo	Tratamiento antihipertensivo, Estatinas, Antioxidantes (vitaminas C y E), Dieta Mediterránea, Grasas, polinsaturadas, Ingesta de pescado, Actividad social, Alto nivel de educación, Actividad física, AINES (43) Beber café Hipertensión Bloqueadores de calcio AINES Alcohol
SNCA, SNCB, APOE, PSEN1, PSEN2, APP, CYP2D6, PARK1, LRRK2, PARK8, PRNP: M232R, GBA, GEN DE LA HUNTINGTINA, CROMOSOMA 4 Mutaciones en PRNP Mutación en D178N ligado a metionina y polimorfismo M129V	Edad: 53 a 83 años (media 78 años)	No conocidos
Polimorfismos al gene SNCA	FAMILIAR	Control de la natalidad en portadores
Mutaciones en el gen de Tau (FTDP-17) Dominio de unión de microtúbulos (4R-Tau) MAPT GSK-3beta FTDP-17	Transfusión sanguínea , procedimientos dentales, oftalmológicos, procedimientos endoscópicos, implantes de tejido alogénico Ingesta de tejido nervioso afectado (Kuru) Toxinas ambientales (malatión, diazinona, formaldehído)	Evitar riesgos laborales. Evitar ingesta de carne potencialmente contaminada con tejido nervioso afectado. No comer tejido nervioso (cerebro, médula espinal)
FUS (unido al sarcoma) SOD1 (Superoxido-Dismutasa 1: cromosoma 21q22) TARDBP (Proteína unida al ADN de TAR) Alsina	Trauma craneal Tabaquismo Vivir en las islas de Guam, Rota y Tiniam, así como en la Península Kii (ELA-CPD) en Japón, al oeste de Nueva Guinea. Infecciones virales, enfermedades linfoproliferativas, trabajar en la milicia y ser atleta profesional.	No conocidos.
C9ORF72 C9FTD/ALS) Alelo TRPM7	Ingesta de tortillas de cicadas (<i>Cycas circinalis</i>) Exposición a beta-metil-amino-L-alanina. Ingesta de agua no tratada.	Evitar ingestas de tortillas de cicadas. Tomar agua purificada.
MAPT (17q21-22) Gen de la proteína que contiene Valosina (VCP: 9p21-p12) CHMP2B (Ub-Pr: cromosoma 3p13) GRN (17q21-22) CHMP28 (cromosoma 3)		

en tres cromosomas, con un patrón de herencia autosómico dominante: **1.** en el cromosoma 19 para la APP (exones 16 y 17, sustrato para el amiloide β , afectando la señalización celular, favoreciendo la fosforilación de tau), **2.** En el cromosoma 14 para la PSEN1 (todo el gen, para la actividad de la γ -secretasa, afectando la señalización intracelular) y **3.** en el cromosoma 2 para PSEN2 (todo el gen, para la actividad de la γ -secretasa, afectando la señalización intracelular). Se ha descrito una forma de herencia semi-dominante que afecta también al cromosoma 19 para la APOE (en el exón 4, facilitando la agregación del amiloide β). Estas formas suelen presentarse de manera temprana, a diferencia del tener un gen de riesgo, que generalmente se expresará en forma tardía. Los genes de riesgo descritos son el CLU (cromosoma 8), el CR1 (cromosoma 1), el PICALM (cromosoma 11), el BIN 1 (cromosoma 2), el EPHA 1 (cromosoma 7), el EBCA7 (cromosoma 19), el MS4A4A, MS46E (ambos del cromosoma 11), el CD33 (cromosoma 19) y el CD2AP (del cromosoma 6), cada uno de ellos implicados en vías diferentes, para facilitar la agregación del β amiloide, inducir la apoptosis, la disfunción sináptica, y la respuesta inmunológica e inflamatoria que están implicadas en la EA. Estos nueve polimorfismos de nucleótido simple (SNP) señalados arriba, se han obtenido del meta-análisis del AlzGene (<http://www.alzgene.org>). Seguramente en el futuro seguirán apareciendo nuevos SNP que ofrecen riesgo genético en las diferentes poblaciones del mundo a quienes se estudie.⁴² La forma más común de EA de inicio temprano se debe a la mutación en el gen de la PSEN 1 (40-70 % de los casos). Una forma genética especial de riesgo para EA es el adulto con trisomía 21 (Síndrome de Down) que tienen neuropatológicamente una EA cuando sobreviven a los 40 años, incrementando la producción de APP y por lo tanto presentan un exceso de amiloide cerebral en relación a la población normal de la misma edad.⁴³ En la **Tabla 3** se presentan las mutaciones identificadas hasta el momento para las principales END.

Epigenética

Hay una evidencia creciente, tanto en estudios en animales como en humanos que son los mecanismos epigenéticos los que determinan cuándo y cómo un

gen se expresa, alterando su código programado. Los mecanismos epigenéticos podrían explicar finalmente muchas de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas que se manifiestan tardíamente cuando se tiene un gen de riesgo, como ocurre en la EA de inicio tardío. La relación gen-ambiente, usaría precisamente como intermediario a la epigenética. Nutrientes, toxinas, exposición ambiental podrían favorecer cambios fenotípicos mediante los mecanismos epigenéticos básicos: **1.** La metilación del ADN: por la adición covalente de un grupo metilo en la posición 5 de las citosinas, típicamente en los dinucleótidos CpG, localizados en regiones promotoras del gen. **2.** La modificación de histonas: este es un mecanismo reversible, pos-traduccional, que consiste en la acetilación, ubiquitinación, metilación, fosforilación, ribosilación del ADP o la sumoilación de residuos de aminoácidos en las terminaciones N de las colas de histonas. Estos mecanismos tienen un papel predominante en la estructura y empaquetamiento del ADN, y en el estado de la heterocromatina lo que puede resultar en silenciamiento de genes. Dependiendo del residuo de histona que esté afectado, una modificación traduccional tendrá un efecto distinto. En varias formas de demencia se han encontrado vías de metilación afectadas que favorecen finalmente la producción del β amiloide.⁴⁴ Sabemos actualmente que una serie de estímulos e interacciones ambientales pueden mediar mecanismos epigenéticos que provoquen finalmente cambios fenotípicos. Las infecciones (virus, bacterias, hongos, parásitos), la radioactividad, los pesticidas, el uso de hormonas, el tabaquismo, los metales pesados, la nutrición, factores emocionales y sociales se han relacionado a modificaciones epigenéticas y finalmente a un cambio genético con una expresión fenotípica de una patología neurodegenerativa.⁴ En la **Tabla 3** se resumen los factores de riesgo y protección identificados por las principales END.

En el modelo convencional la formación de fibrillas patológicas y tóxicas, que provienen de proteínas que eran originalmente funcionales y solubles, se ha intentado explicar mediante la intervención de una proteína chaperona de “choque térmico” (HSP). La HSP favorece el plegamiento proteico anormal

PROTEINA	FUNCIÓN NORMAL
APP (Proteína precursora del beta amiloide)	Dividida para formar muchos péptidos, incluyendo al amiloide beta (40 y 42), quelante de metal con actividad metálica, puede inducir muerte neuronal, desencadenar respuesta inflamatoria y causar toxicidad mitocondrial.
PSEN1 (Presenilina 1)	Regula el proceso de la APP
PSEN2 (Presenilina 2)	Regula el proceso de la APP
MAPT (Proteína Proteína Tau asociada a microtúbulos)	Promueve el ensamblaje y estabilidad de los microtúbulos; involucrada en los procesos de polaridad neuronal.
GRN (Granulina)	Gene que codifica para la progranulina, que es una proteína "antinflamatoria" opuesta al TNF-alfa
FUS (ligado a sarcoma)	Metabolismo del ADN y ARN (reparación, regulación de la transcripción, separación y exportación)
SDO1 (Superóxido Dismutasa 1)	Enzima antioxidante que metaboliza los radicales superóxido.
TARDBP (Proteína que se une al ADN TAR)	Gene que codifica para la TDP-43. Metabolismo del ARN (transcripción, regulación, pre-mARN separación, mARN estabilización y transcripción, biogénesis del miARN).
C9ORF72; C9FTD/ALS	Desconocida; gran proteína citoplasmática neuronal localizada en las terminales presinápticas.
VCP (Proteína conteniendo Valosina)	Ubiquitinizada expresa proteínas multifuncionales, muchas funciones celulares, incluyendo biogénesis de organelos y degradación de proteínas.
SNCA (alpha sinucleína)	Señalización presináptica y tráfico en la membrana.
SNCB (Beta sinucleína)	Papel en la plasticidad neuronal (importante en memoria)
LRRK2 (Kinasa 2 rica en repeticiones de Leucina)	Función desconocida. Fosforilación de las proteínas asociadas a las mitocondria.
PTEN INDUCTORA PUTATIVA DE LA KINASA (PINK1)	Fosforilación de proteínas localizadas en la mitocondria. Puede proteger a las células de la disfunción mitocondrial inducida por el estrés.
PRNP (proteína relacionada a los Priones)	Codifica a la proteína priónica. Función precisa en debate. Puede participar en el desarrollo y plasticidad neuronal, mantener la capa de mielina, captura de hierro y homeostasis.
HTT (Huntingtina)	Necesaria para el desarrollo normal, puede tener un papel en el transporte microtubular y en la función vesicular.

Tabla 4. Función de las proteínas involucradas en la neurodegeneración

con la formación de agregados que al acumularse constituyen los cuerpos de inclusión (placas seniles, CL, cuerpos de Pick). Se ha propuesto que el ARN unido a proteínas, puede ser un factor clave en la epigenética de la neurodegeneración, como ocurre en la enfermedad de la motoneurona en donde el Tar ADN se une a la proteína 43 (TDP 43), a la FUS, a la Taxina 2 (TXN2), a la optineurina (OPT) y a la angiogenerina (ANG), entre casi ochocientas proteínas celulares que mantienen la función y la

estructura dominante. Proteínas patógenas tales como la TDP-43, FUS y Tau, tienen una fuerte tendencia a formar fibrillas a partir oligómeros. La oligomerización es inducida por la interacción del ARN-MAPT con la formación de "gránulos de estrés (SG)". La presencia y persistencia de los SG hará que la célula enferme, acumule proteínas tóxicas y muera. El entender los mecanismos por los que una proteína se agrega, podría ser la clave para idear el fármaco que revierta estos procesos.⁴⁵

Un modelo “epigenético” que intenta explicar lo que sucede en la EP es el desencadenado por el pesticida “rotenona”, una neurotoxina que inhibe al complejo mitocondrial; in Vitro, las células de neuroblastoma expuestas en forma crónica a este tóxico, modifican su ciclo celular, la respuesta a daño del ADN, la proliferación, diferenciación, longevidad y muerte celular. Este modelo explica, como ante un factor ambiental, hay modificaciones epigenéticas relacionadas a una serie de redes regulatorias que se ven modificadas, provocando una serie de alteraciones, condición secundaria de varios organelos; este mecanismo puede ser común para la EP, la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.^{46,47}

Existe una asociación positiva entre la exposición a pesticidas, ser granjero o agricultor y tener contacto con otros químicos. Vivir en el campo, beber agua de pozo, exponerse a traumas

craneales repetidos (encefalopatía pugilística), y el uso de beta-bloqueadores parecen ser factores de riesgo para provocar modificaciones epigenéticas. Mientras que el beber café, tomar bloqueadores de canal de calcio, estatinas, anti-inflamatorios no esteroideos, y terapia sustitutiva hormonal tienen una relación inversa (por tanto de protección) para la EP. En los pacientes con EP tienen un riesgo mayor de padecer de melanoma.⁴⁸

La evidencia de que las infecciones virales y bacterianas crónicas pueden ser factores de riesgo para padecer de alguna enfermedad neurodegenerativa como la EP, EA, ELA ha ido en aumento. Entre los agentes infecciosos propuestos están el herpes simplex tipo-1, los virus de la influenza (la encefalitis de Von Economo, descrito por Oliver Sacks en su libro de “Despertares”) y la Clamydia pneumoniae.^{49,50}

Perspectivas

El conocimiento de los mecanismos de agregación proteica y la transmisión de proteínas entre células de un mismo individuo han llevado a vislumbrar tanto vías alternas para diagnóstico temprano, como posibles blancos terapéuticos para las enfermedades neurodegenerativas. Idealmente convendría diagnosticar, por ejemplo, a la EP en la etapa premotora, o a la EA cuando está manifestándose apenas como un deterioro cognitivo mínimo, especialmente si en un futuro cercano se encuentra cómo modificar su historia natural. Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con un biomarcador adecuado, y en ocasiones hay una gran discordancia entre la clínica, la imagen y las escalas de evaluación para medir la severidad, discapacidad e incluso diagnosticar la enfermedad. Evidencias recientes apuntan a que la piel podría ser un sitio accesible, seguro y confiable para comparar lo que está ocurriendo el sistema nervioso del enfermo con neurodegeneración, ya que tienen el mismo origen embrionario y los genes posiblemente se expresen

de manera similar en ambos tejidos.⁵¹⁻⁵³ Además, en la piel existen cambios en la expresión de proteínas de acuerdo a la edad de los individuos; algunas de ellas son proteínas que se consideraban propias del sistema nervioso, como la tau,⁵¹⁻⁵³ lo cual facilitaría el estudio de estas patologías que tiene como uno de sus componentes principales la edad avanzada.

Tanto desde el punto de vista diagnóstico como del tratamiento de una proteinopatía, los principales avances se han realizado en EP. Se ha reportado la presencia de alfa sinucleína en nervios periféricos y epidermis de pacientes con EP.⁵¹

Con respecto a los posibles blancos terapéuticos, el conocimiento de la agregación anómala de proteínas como mecanismo fundamental de las proteinopatías ha llevado a descubrir recientemente que los oligómeros de alfa sinucleína interactúan directamente con receptores tipo toll de la microglia, contribuyendo así directamente la respuesta inflamatoria.⁵⁴ Por tanto, el uso de

anticuerpos,⁵⁵ contra la proteína patógena puede ayudar a disminuir su interacción con dichos receptores y así las respuestas deletéreas inducidas a través de él.

De manera similar, el conocimiento de la fisiopatogenia de EA ha llevado al empleo de anticuerpos monoclonales anti-tau, que al ser administrados de forma intraventricular en un modelo animal de EA se ha logrado disminuir

la agregación de tau, la diseminación de los agregados e incluso el déficit cognitivo asociado a la taupatía.⁵⁶ Estos hallazgos recientes muestran el avance decisivo que se ha alcanzado en el abordaje de blancos terapéuticos de las enfermedades neurodegenerativas desde una perspectiva molecular, y permiten vislumbrar la implementación futura de estrategias efectivas para combatirlas.

Conclusión

El incremento de la expectativa de vida de la población ha permitido que veamos con mayor frecuencia los padecimientos neurodegenerativos. Aunque la edad es el mayor factor aparente de riesgo, la genética y la interacción con factores ambientales facilitan o hacen más refractaria su aparición en quien tiene la mutación que le predispone o le hace más resistente al ser sometido factores ambientales que provocarán cambios epigenéticos que harán caer o no al individuo en enfermedad. El entendimiento de los mecanismos fisiopatogénicos que llevan a una proteína normal y funcional a convertirse en plegada, insoluble, formando fibrillas que impiden el funcionamiento mitocondrial, el transporte citoplasmático y axonal, así como la neurotransmisión, nos obligan a seguir buscando el momento de impacto, que provocó el plegamiento defectuoso y la agregación de las proteínas. El conocimiento de estas enfermedades, nos brinda la oportunidad de entender mejor la relación entre la genética y el ambiente, con los cambios que provocará éste sobre aquella, mediante mecanismos epigenéticos que permitirán que una enfermedad se haga manifiesta. Mediante el análisis preciso de la fisiopatogenia se espera encontrar la cura para estos procesos que se han convertido en un verdadero reto para la medicina contemporánea.

Referencias

1. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing* 2010; 39: 156-61
2. Finch CE. Evolution of the human lifespan and diseases of aging: Roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010; 107: 1718- 24
3. Bertram L Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1449-57
4. Brown RC, Lockwood AH and Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1250-56
5. Nussbaum RL, Christopher CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1356-64
6. Moore RA, Taubner LM, Priola SA. Prion protein misfolding and disease. *Curr Opin Struct Biol* 2009; 19:14-22
7. Kretzschmar H, Tatzelt J. Prion disease: a tale of folds and strains. *Brain Pathol.* 2013; 23: 321-32
8. Michel G, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2010; 33: 317- 25
9. Lee SJ, Lim HS, Masliah E, Lee HJ. Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: problems and perspectives. *Neurosci Res* 2011; 70: 339-48
10. Vanderweyde T, Yu H, Varnum M, Liu-Yesucevitz L, Citro A, Ikezu T, Duff K, Wolozin B. Contrasting pathology of the stress granule proteins TIA-1 and G3BP in tauopathies. *J. Neurosci* 2012; 32: 8270-83
11. Bentmann E, Haass C, Dommann D. Stress granules in neurodegeneration--lessons learnt from TAR DNA binding protein of 43 kDa and fused in sarcoma. *FEBS J.* 2013; 280: 4348- 70
12. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52
13. Pimplikar SW, Nixon RA, Robakis NK, Shen J, Tsai LH. Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* 2010; 30: 14946-54
14. Andreadis A. Tau splicing and the intricacies of dementia. *J Cell Physiol* 2012; 227: 1220-25
15. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 609-22
16. Stieler JT, Bullmann T, Kohl F, Toien O, Bruckner MK, Hartig W, Barnes BM, Arendt T. The physiological link between metabolic rate depression and tau phosphorylation in mammalian hibernation. *PLoS. One.* 2011; 6: e14530
17. Braak H, Del TK. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25: 708-14
18. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989; 3: 519-26
19. Goedert M, Jakes R. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *EMBO J.* 1990; 9: 4225-30
20. Sultan A, Nessly F, Violet M, Begard S, Loyens A, Talahari S, Mansuroglu Z, Marzin D, Sergeant N, Humez S, Colin M, Bonnefoy E, Buee L, Galas MC. Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. *J Biol Chem* 2011; 286: 4566-75
21. Sjoberg MK, Shestakova E, Mansuroglu Z, Maccioni RB, Bonnefoy E. Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organization. *J Cell Sci.* 2006; 119: 2025-34
22. Kalia LV, Kalia SK, McLean PJ, Lozano AM, Lang AE. α -Synuclein oligomers and clinical implications for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013; 73: 155-69
23. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004; S10-17
24. Obi K, Akiyama H, Kondo H, Shimomura Y, Hasegawa M, Iwatsubo T, Mizuno Y, Mochizuki H. Relationship of phosphorylated α -synuclein and tau accumulation to A β deposition in the cerebral cortex of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2008; 210: 409-20
25. Waxman EA, Giasson BI. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by α -synuclein seeds and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. *J Neurosci* 2011; 31: 7604-18
26. Farrer M, Gwinn-Hardy K, Hutton M, Hardy J. The genetics of disorders with synuclein pathology and parkinsonism. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1901-5

27. Lantos PL, Papp MI. Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57: 129-33
28. Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, Poewe W, Schlossmacher MG. Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy. *Ann Neurol* 2008; 64: 239-46
29. Kuzdas-Wood D, Stefanova N, Jellinger KA, Seppi K, Schlossmacher MG, Poewe W, Wenning GK. Towards translational therapies for multiple system atrophy. *Prog Neurobiol*. 2014; 118:19-35.
30. Sieben A, Langenhove TV, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, De Deyn PP, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 353-72
31. Clarke G, Collins RA, Leavitt BR, Andrews DF, Hayden MR, Lumsden CJ, McInnes RR A one-hit model of cell death in inherited neuronal degenerations. *Nature* 2000; 406: 195-9
32. Kaltenbach LS, Romero E, Becklin RR, Chettier R, Bell R, Phansalkar A, Strand A, Torcassi C, Savage J, Hurlburt A, Cha GH, Umani L, Chepanoske CL, Zhen Y, Sahasrabudhe S, Olson J, Kurschner C, Ellerby LM, Peltier JM, Botas J, Hughes RE. Huntington interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration. *PLoS Genet* 2007; 3: e82
33. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C et al. Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Deutsch Ärztebl Int* 2010; 107: 684-91
34. Sanjo N. Review of basic knowledge, surveillance and infectious control of prion disease. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013; 53:1243-5
35. Levenga J, Krishnamurthy P, Rajamohamedsait H, Wong H, Franke TF, Cain P, Sigurdsson EM, Hoeffer CA. Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:34-40
36. Kar K, Arduini I, Drombosky KW, van der Wel PC, Wetzel R. D-polyglutamine amyloid recruits L-polyglutamine monomers and kills cells. *J Mol Biol*. 2014; 426:816-29
37. Rabinovici, Gil D., and Bruce L. Miller. Frontotemporal lobar degeneration. *CNS Drugs* 2010; 24: 375-98
38. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. 2010; 23: 228-42
39. Berg D, Lang AE, Postuma RB, Maetzler W, Deuschl G, Gasser T, Siderowf A, Schapira AH, Oertel W, Obeso JA, Olanow CW, Poewe W, Stern M. Changing the research criteria for the diagnosis of Parkinson's disease: obstacles and opportunities. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 514-24
40. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7:257-62
41. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46
42. Battens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol* 2013; 12: 92-104
43. Hyman BT. Down syndrome and Alzheimer disease. *Prog Clin Biol Res*. 1992; 379:123-42
44. Taher N, McKenzie C, Garrett R, Baker M, Fox N, Isaacs GD. Amyloid-β Alters the DNA Methylation Status of Cell-fate Genes in an Alzheimer's Disease Model. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:831-44.
45. Vanderweyde T, Yu H, Varnum M, Liu-Yesucevitz L, Citro A, Ikezu T, Duff K, Wolozin B. Contrasting pathology of the stress granule proteins TIA-1 and G3BP in tauopathies. *J Neurosci*. 2012; 32:8270-83
46. Alagiakrishnan K, Gill SS, Fagarasanu A. Genetics and epigenetics of Alzheimer's disease. *Postgrad Med J* 2012; 88: 522-29
47. Wolozin B. Regulated protein aggregation: stress granules and neurodegeneration. *Mol Neurodegener* 2012; 7: 56
48. Pan T, Zhu J, Hwu WJ, Jankovic J. The role of alpha-synuclein in melanin synthesis in melanoma and dopaminergic neuronal cells. *PLoS One*. 2012;7:e45183
49. De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R, Garaci E, Grassi C, Palamara AT. Infectious agents and neuro-degeneration. *Mol Neurobiol* 2012; 46: 614-38
50. Dale RC, Webster R, Gill D. Contemporary encephalitis lethargica presenting with agitated catatonia, stereotypy, and dystonia-parkinsonism. *Mov Disord*. 2007;22:2281-4
51. Makrantonaki E, Brink TC, Zampeli V, Elewa RM, Mlody B, Hossini AM, Hermes B, Krause U, Knolle J, Abdallah M, Adjaye J, Zouboulis CC. Identification of biomarkers of human skin ageing in both genders. Wnt signalling - a label of skin ageing? *PLoS One*. 2012;7:e50393

52. Michell A, Luheshi LM, Barker RA. Skin and platelet alpha-synuclein as peripheral biomarkers of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005; 381: 294-8
53. Rodríguez-Leyva I, Calderón-Garcidueñas AL, Jiménez-Capdeville ME, Rentería-Palomo A, Hernández-Rodríguez HG, Valdés-Rodríguez R., Fuentes-Ahumada C, Torres-Alvarez B, Sepúlveda-Saavedra J, Soto-Domínguez A, Santoyo ME, Rodríguez-Moreno JI, Castanedo-Cázares JP. α-Synuclein inclusions in the skin of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann. Clin. Traslational Neurol.* 2014; 7: 471- 78
54. Kim C, Ho DH, Suk JE, You S, Michael S, Kang J, Joong LS, Masliah E, Hwang D, Lee HJ, Lee SJ. Neuron-released oligomeric alpha-synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nat Commun.* 2013; 4:1562
55. Bae EJ, Lee HJ, Rockenstein E, Ho DH, Park EB, Yang NY, Desplats P, Masliah E, Lee SJ. Antibody-aided clearance of extracellular alpha-synuclein prevents cell-to-cell aggregate transmission. *J. Neurosci* 2012; 32: 13454-69
56. Yanamandra K, Kfoury N, Jiang H, Mahan TE, Ma S, Maloney SE, Wozniak DF, Diamond MI, Holtzman DM. Anti-Tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition In Vivo. *Neuron* 2013; 80: 402-14

