



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

**ENFERMEDADES PRIÓNICAS Y
PRION-LIKE, UN FUTURO
TERAPÉUTICO**

Prion and prion-like diseases, a therapeutic future

Autor:

Jose Carlos Orihuela García

Directora:

Marta Monzón Garcés

Facultad de Medicina: Curso 2016/2017

Departamento de Anatomía e Histologías Humanas



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. MATERIAL Y METODOS.....	3
3. ENFERMEDADES PRIÓNICAS.....	3
3.1 Historia.....	4
3.2 Epidemiología	5
3.3 Genética.....	6
3.4 Patogenia: Acumulación de la proteína incorrectamente plegada (PrP^{Sc})	6
3.4 Tratamiento	9
4. ENFERMEDADES <i>PRION-LIKE</i>	10
4.1 Enfermedad de Alzheimer.....	10
4.1.1 Historia.....	10
4.1.2 Epidemiología	11
4.1.3 Genética.....	11
4.1.4 Patogenia: Propiedades priónicas de β-amiloide y/o proteína Tau.	12
4.1.5 Tratamiento	17
4.2 Otros trastornos neurodegenerativos	21
4.2.1 Enfermedad de Parkinson	22
Epidemiología	22
Patogenia: propiedades priónicas de la α-sinucleína	22
Posibles implicaciones terapéuticas	25
4.2.2 Enfermedad de Huntington.....	25
Genética.....	26
Patogenia: Propiedades priónicas de la proteína Huntingtina.....	26
Tratamiento	27
4.2.3 Esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal.....	27
Genética.....	27
Patogenia: Similitudes de las proteínas asociadas a ELA y DFT con la proteína prión	28
Tratamiento	28
5. CONCLUSIONES.....	29
6. BIBLIOGRAFÍA.....	30

LISTADO DE FIGURAS

Tabla 1. Prionopatías en humanos y otros mamíferos.....	4
Tabla 2. Proteínas tóxicas y trastornos del neurodegenerativos.....	21
Figura 1. Mortalidad ECJ por países.....	5
Figura 2. Casos ECJ por sexo y grupos de edad.....	5
Figura 3. Incidencia ECJ en España.....	6
Figura 4. Estructura del gen PRNP.....	6
Figura 5. PrP ^c y PrP ^{Sc}	7
Figura 6. Histopatología de cerebro ovino infectado con Scrapie.....	8
Figura 7. Mecanismos del metabolismo amiloide.....	13
Figura 8. Desestabilización de microtúbulos por Tau.....	14
Figura 9. Cascada amiloide.....	16
Figura 10. Estrategias terapéuticas de reducción de amiloide.....	18
Figura 11. α -sinucleína.....	23
Figura 12. Huntingtina.....	26

1. RESUMEN

Pregunta de revisión: ¿Qué tienen en común las enfermedades priónicas y las denominadas *prion-like*?

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo es, en base a los estudios que han sido publicados, profundizar en los puntos en común que comparten las enfermedades priónicas y las enfermedades *prion-like* (Alzheimer, Parkinson, Demencia frontotemporal, Huntington y esclerosis lateral amiotrófica), principalmente en relación con sus mecanismos patogénicos y los posibles tratamientos.

Metodología: Consiste en una revisión bibliográfica de las fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, Cochrane Plus, Scielo. Se han incluido los artículos más relevantes publicados sobre este tema, aceptando aquéllos que consistían en revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios de investigación, enfocados en las enfermedades priónicas y las enfermedades *prion-like*. También se han utilizado fuentes externas oficiales para complementar la revisión.

Discusión: Las enfermedades priónicas y *prion-like* tienen en común la acumulación de proteínas con un mal plegamiento que altera su función normal y provoca toxicidad, siendo ésta la teoría más aceptada acerca de su patogénesis. Se ha demostrado la asociación de estas patologías con determinados genes, pero es un factor de riesgo suficiente, no necesario. Las proteínas incorrectamente plegadas tienen la capacidad de auto-replicación transmitiéndose de célula a célula, pero su transmisión entre individuos no se ha demostrado hasta ahora. Los estudios de posibles tratamientos frente a la acumulación proteica en estas enfermedades neurodegenerativas está dirigido a prevenir, reducir o eliminar dicha acumulación, principalmente mediante la utilización de anticuerpos monoclonales o compuestos que actúen a nivel de las vías metabólicas implicadas en el mal plegamiento y la agregación proteica.

Palabras clave: Prion, *Prion-like*, PrP, β-amiloide, proteína TAU, α-sinucleína, Huntingtina, TDP-43, SOD1.

ABSTRACT

Review Question: What do prionic and prion-like diseases have in common?

Objective: The main objective of this work is, based on studies that have been published, deepen the points common to prion disease and prion-like disease (Alzheimer, Parkinson, frontotemporal dementia, Huntington and amyotrophic lateral sclerosis), in relation to their pathogenic mechanisms and possible treatments.

Methodology: It consists of a bibliographic review of databases and sources biomedical: Pubmed, Medline, Cochrane Plus, Scielo. The most relevant articles published in this subject have been included, accepting those that consisted of systematic reviews, meta-analyses or research studies, focused on prion disease and prion-like disease. Official external source have also been used to supplement the review.

Discussion: Prion and prion-like diseases share the accumulation of misfolded proteins, which alters normal function and causes toxicity. This is the most accepted theory of their pathogenesis. The association of some genes with these pathologies has been demonstrated, but it is only a risk factor, it is not necessary. Misfolded proteins have the capacity to self-replication, transmitting from cell to cell, but their transmission between individuals has not been demonstrated yet. Studies of possible treatments against protein accumulation in these neurodegenerative diseases, are focused on preventing, reducing or eliminating these aggregates, principally using monoclonal antibodies or compounds that perform at the level of the metabolic pathways involved in misfolding and aggregation of proteins.

Keywords: Prion, Prion-like, PrP, β -amyloid, Tau protein, α -synuclein, Huntington, TDP-43, SOD1.

2. MATERIAL Y METODOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica, durante el periodo de tiempo entre enero de 2017 y mayo de 2017, de las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, Cochrane Plus, Scielo. Se han incluido artículos y documentos más relevantes publicados, todos relacionadas con el tema de este estudio: las enfermedades priónicas y enfermedades *prion-like*. La búsqueda ha sido realizada en inglés principalmente por ser la lengua predominante en el campo médico. Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda han sido: Prion, *Prion disease*, *Prion-like*, *Alzheimer's disease*, *β-amyloid*, *Tau protein*, *Parkinson's disease*, *α-synuclein*, *misfolded protein*, *neurodegenerative disease*, *Huntington's disease*, *Amyotrophic lateral sclerosis*, *Frontotemporal dementia*, *TDP-43*, *SOD1*.

Se han incluido artículos que cumplen los siguientes criterios:

- Eran revisiones sistemáticas, meta-análisis o estudios de investigación; todos con acceso gratuito.
- Estaban enfocados en las enfermedades priónicas y las enfermedades neurodegenerativas causadas por la acumulación de proteínas incorrectamente plegadas.
- Trataban temas de interés para complementar la revisión.

Metodología de búsqueda: Se han utilizado en la base de datos las palabras claves mencionadas anteriormente, con distintas combinaciones. El resultado fue de 220 artículos aproximadamente, de los que se han seleccionado 36, añadiendo 10 de otras fuentes externas a bases de datos como páginas web oficiales (OMS, Euro CJD...), a partir de la bibliografía de los artículos, etc.

3. ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Las enfermedades priónicas, prionopatías o también llamadas encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas asociadas a la incorrecta conformación de proteínas. Esta teoría se centra en la proteína “prión”, que se considera una partícula infecciosa de naturaleza proteica que da lugar a procesos neurodegenerativos, produciendo la enfermedad cuando se acumula en el sistema nervioso central (SNC), apareciendo lesiones degenerativas con características espongiformes. Esta proteína, denominada proteína prión (PrP) cuyo significado procede de “*Proteinaceous infectious particles*”, está codificada por el gen PRNP, localizado en el brazo corto del cromosoma 20, estando presente en la célula huésped de organismos sanos (**Pidone, 2005**).

Se produce una alteración en el plegamiento de la proteína situada en la membrana de la célula huésped en estado fisiológico (PrP celular, PrPc). El componente principal del agente infeccioso es una proteína resistente a la proteasa de entre 27 y 30 kDa, a la que se denominó PrP^{Sc} (PrP Scrapie). La PrP^{Sc} es una isoforma de la PrPc, por lo que presenta una misma secuencia de aminoácidos pero diferente conformación,

concretamente, mayor contenido de estructura lámina β . Se piensa que la PrP^{Sc} posee la capacidad de unirse a la PrP^C del huésped, induciendo su cambio conformacional, utilizándola como una plantilla para la replicación.

Este grupo de enfermedades se caracterizan por, además de esta acumulación proteica, degeneración espongiforme (apariencia que ha dado nombre a estas enfermedades, EET), pérdida neuronal y activación de las células gliales. Pueden afectar tanto a animales como a humanos. Entre las que afectan a la especie animal, las más relevantes son el Scrapie ovino (modelo utilizado como prototipo de la enfermedad) y caprino, y la Encefalopatía espongiforme bovina (EEB, de especial relevancia por su carácter zoonótico). Las que afectan a la especie humana han sido clasificadas en función de su vía patogénica (**Tabla 1**), pudiendo ser genética, infecciosa o espontánea (**Annus et al., 2016**).

Tabla 1.- Prionopatías en la especie humana (Fuente: Walter et al., 2006)

PATOGENIA	PRIONOPATÍAS HUMANAS
Esporádica (por conversión espontánea de PrP ^C en PrP ^{Sc} o mutación somática)	- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) - Insomnio familiar fatal esporádico (IFFE)
Genética (hereditaria con una penetrancia de casi el 100%)	- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf) - Insomnio familiar fatal (IFF) - Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)
Contagiosa	- Kuru - Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (ECJi) - Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)

3.1 Historia

Las primeras prionopatías humanas fueron reportadas por Creutzfeldt y Jakob en 1920 y 1921, respectivamente. Comunicaron de forma independiente casos de una enfermedad neurológica causante de una demencia progresiva con alteraciones espongiformes importantes en la sustancia gris.

En 1928, se describió una forma familiar que denominó Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y la enfermedad de Creutzfelt-Jakob familiar (ECJf). A posteriori, se ha determinado que estas patologías están causadas por mutaciones en el gen PRNP.

La naturaleza infecciosa se demostró en 1936, cuando Cuillé y Chelle consiguieron transmitir la enfermedad mediante inoculación intraocular de médula espinal de ovejas con Scrapie. En cuanto a la transmisión en humanos, fue demostrada alrededor de 1960 por el grupo de investigación de Gajdusek, transmitiendo el kuru a unos chimpancés (**Walter et al., 2008**).

3.2 Epidemiología

Aproximadamente el 85-90 % de los casos de ECJ ocurren esporádicamente y afectan a 1-1.5 personas por millón anual. La ECJ de origen familiar representa alrededor del 10% de los casos de ECJ en todo el mundo, mientras que las enfermedades priónicas adquiridas, que incluyen la vECJ y la ECJi, se observan en 2-5% del total de los casos (**Chen and Dong, 2016**).

De acuerdo con los últimos datos (1993-2013) publicados por la *CJD International Surveillance Network* (EuroCJD), los países con mayor tasa anual de mortalidad por millón de todas las formas de ECJ excluyendo la variante, son Israel, Francia y Suecia (alcanzando valores de 2.41, 1.78 y 1.72, respectivamente; **Figura 1**).

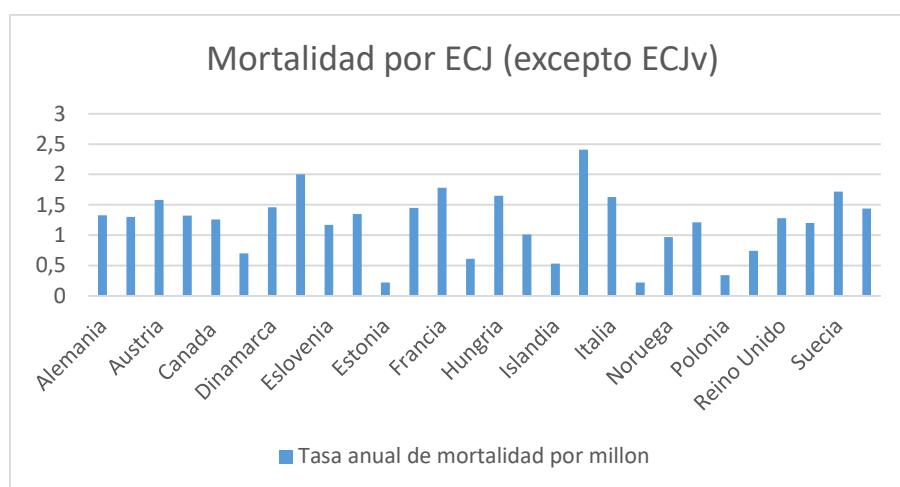
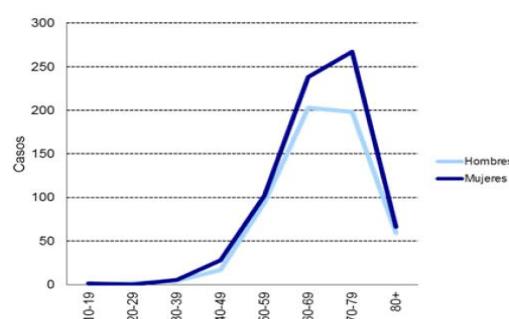


Figura 1.- Tasa anual de mortalidad causada por ECJ (excepto vECJ) por millón
(Fuente: EuroCJD, 2013).

En lo que se refiere a España, las notificaciones realizadas al Registro Nacional de EET humanas (de declaración obligatoria) por las unidades de vigilancia epidemiológica desde las distintas Comunidades Autónomas con anterioridad al 1 de julio de 2016 demuestran que la forma más común, al igual que el resto de países, es la ECJe (**Avellanal et al. 2016**). La incidencia anual en España es de 1,1 casos por millón de habitantes/año, siendo el grupo de mayores tasas el correspondiente al rango de edad 70-79 años. El 55% de los pacientes afectados son mujeres (**Figura 2**).



Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III

Figura 2. Casos de ECJe en España distribuidos por sexo y grupos de edad
(Fuente: EuroCJD, 2013).

Las Comunidades Autónomas con la incidencia anual más elevada son La Rioja, Cataluña y Valencia (presentando valores de 1.44, 1.38 y 1.34, respectivamente; **Figura 3**).

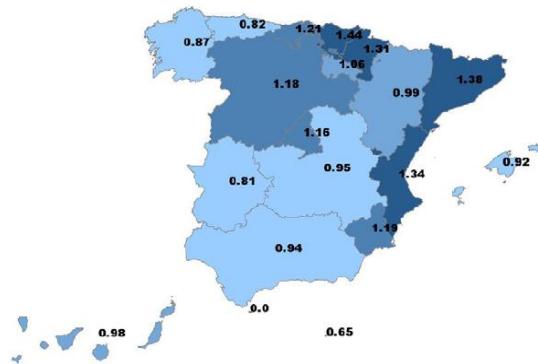


Figura 3.- Incidencia media anual de ECJe entre 1998 y 2015 donde se representan las tasas por millón de habitantes ajustadas por edad (Fuente: Registro Nacional EETH. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III).

3.3 Genética

Como ya se ha mencionado, la PrP está codificada por el gen PRNP humano. Este gen puede presentar un polimorfismo de la Metionina/Valina (Met/Val) en el codón 129 y otro de la Glutamina/Lisina en el codón 219 (**Figura 4**). Los individuos homocigotos para el primer polimorfismo presentan una mayor susceptibilidad a las enfermedades priónicas, estando el alelo Met/Met presente en el 72% de los pacientes que mueren de ECJe (Val/Val: 17%; Met/Val: 12%; **Windl et al., 1996**). Las mutaciones del gen PRNP son autosómicas dominantes.

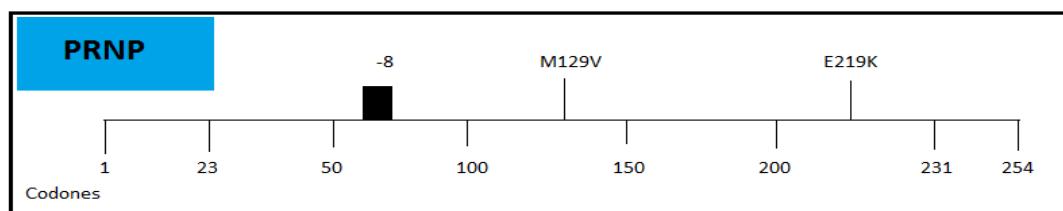


Figura 4.- Estructura del gen PRNP (brazo corto cromosoma 20). Los polimorfismos no patógenos más frecuentes son la delección de uno de los segmentos octa-repetidos, el polimorfismo de la Met/Val en la posición 129 y el polimorfismo de la Gln/Lys en la 219 (Fuente: Walter et al., 2006)

3.4 Patogenia: Acumulación de la proteína incorrectamente plegada (PrP^{Sc})

La función exacta de la PrPc aún se desconoce pero los estudios realizados sugieren que podría intervenir en la embriogénesis, en la activación y diferenciación de los linfocitos, así como en la reproducción de células madre hematopoyéticas, la neurogénesis y la diferenciación neuronal, el mantenimiento de la mielina, la función normal de la sinapsis y como neuroprotector (**Annus et al., 2016**).

En condiciones fisiológicas la proteína está localizada en el exterior de la célula unido a la bicapa lipídica de las membranas celulares por un glucolípido fosfatidinilinositol (GF) de anclaje. La estructura de la PrP^c contiene uniones disulfuro que le permiten conservar una estructura secundaria de α -hélice siendo susceptible a la degradación por proteasas y detergentes; la isoforma patológica, PrP^{Sc}, presenta una mayor resistencia a la proteólisis, capacidad de agregación y polimerización (**Figura 5**).

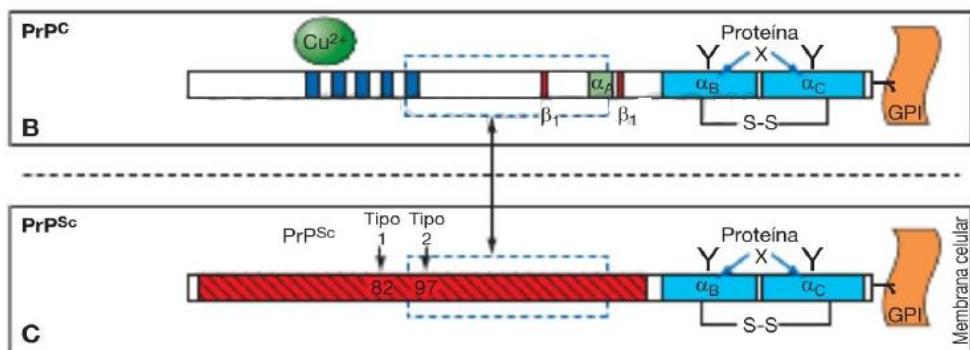


Figura 5.- Cambio conformacional de PrP^c en PrP^{Sc}, con aumento en contenido de lámina- β
(Fuente: Walter et al. 2006)

El efecto nocivo de la PrP^{Sc} puede deberse a: su capacidad de propagación, a la destrucción celular (especialmente neuronal) derivada de la agregación proteica o por la señalización proteica (activando receptores de superficie celular, causando que este receptor altere moléculas intracelulares y creando así una respuesta patológica).

En cuanto a la capacidad de propagación de la PrP^{Sc} existen dos modelos distintos. El primero consiste en una polimerización-nuclear por condensación no covalente. Este modelo implica una conversión rápida y reversible de PrP^c en PrP^{Sc}, seguida de una conversión más lenta e irreversible en la que su acumulación favorecerá aún más la conversión de más PrP^c en la forma patológica. El segundo modelo apoya una desnaturalización inicial de la PrP^c hasta una proteína intermedia que sufrirá un cambio irreversible a PrP^{Sc} (**Norrby, 2011**). Ambos modelos explicarían la acumulación proteica que contribuye a la neurodegeneración. Se piensa que esta acumulación de PrP^{Sc} en la membrana plasmática neuronal a nivel de la sinapsis, justificaría la rápida extensión de la degeneración espongiforme en el tejido cerebral simulando un edema intracelular (**Barashi et al., 2013**).

La fisiopatología de las formas esporádicas de la enfermedad no tendría una explicación en base a estos modelos propuestos. En estos casos, el mecanismo más aceptado consistiría en el fallo del complejo compuesto por las proteínas denominadas chaperonas, que se encargan principalmente de que los nuevos péptidos sintetizados alcancen su conformación correcta. En condiciones normales pueden producirse errores que son controlados y rectificados por las chaperonas. Sin embargo, con la edad, este complejo puede alterarse, aumentando así la PrP^c mal plegada. Este hecho a su vez supone una predisposición a la conversión de PrP^{Sc} y su posterior propagación hacia vías nerviosas, acumulándose y causando alteraciones estructurales y funcionales.

(Ciechanover and Kwon, 2017). Otra teoría propone la existencia de una PrP insoluble como forma intermedia (*silent prion*), que se encuentra latente, y como consecuencia del fallo de las chaperonas, se convierte en PrP^{Sc} provocando la enfermedad (Mathiason, 2015).

El plegamiento erróneo de la proteína fisiológica podría producirse inicialmente de forma espontánea, por presentar una mutación genética en el gen PRNP o por haber sido introducida PrP^{Sc} en el organismo mediante la ingesta (a través del consumo de carne de vacuno contaminado con EEB) o vía iatrogénica (mediante injertos de duramadre, córnea o transfusión sanguínea). Siguiendo los modelos propuestos sobre la conversión de PrPc a PrP^{Sc}, la PrP^{Sc} exógena tiene que ser lo suficientemente parecida a la PrPc del huésped para poder ser utilizada como molde para su posterior replicación. Por lo tanto, la capacidad de infección de las prionopatías es relativamente baja, incluso dentro de una misma especie. La transmisión entre especies es todavía más difícil, ya que existen diferencias en la secuencia de aminoácidos de la PrPc entre ellas. Pero además, existen interacciones con otras proteínas asociadas que difieren en las distintas especies. Sin embargo, una vez que la proteína prión infecta otra especie, adquiere otra secuencia proteica por el gen del huésped, facilitando así la rapidez de la infección en esta nueva especie huésped (Torres et al., 2001).

Esta característica esencial de las enfermedades priónicas, que es la acumulación de PrP^{Sc}, se evidencia junto con cambios histopatológicos característicos de estas enfermedades en determinadas áreas del SNC, que consisten en la vacuolización del cuerpo neuronal y/o del neuropilo de la sustancia gris (principalmente en el tronco encefálico), gliosis y pérdida neuronal. Mediante la aplicación de técnicas inmunohistoquímicas es posible visualizar los depósitos de PrP^{Sc}. La topografía que muestra esta proteína es muy heterogénea, pudiendo localizarse en un amplio número de áreas del encéfalo e incluso extenderse a localizaciones extracerebrales (esencialmente, linfoide). Se pueden encontrar diferentes tipos de patrón de inmunotinción: placas, perineuronal, difuso..., en función de varios factores como la evolución clínica o duración de la enfermedad, el grado de espongiosis o los polimorfismos que presenta el individuo en el gen PRNP (Gonzalo and Cuadrado, 2000).

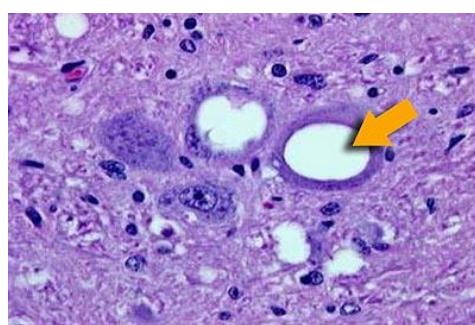


Figura 6. Histopatología de encéfalo ovino afectado de Scrapie
(Fuente: <http://cahpwww.nbc.upenn.edu/bse/scrapie2.jpg>)

3.4 Tratamiento

En la actualidad no existe ningún tratamiento que pueda revertir o detener el progreso de la neurodegeneración asociada a las enfermedades priónicas. Por ello, el tratamiento para ellas es sintomático. Sin embargo, uno de los objetivos prioritarios de la investigación en este grupo de enfermedades es la búsqueda de una cura o vacuna contra ellas. En modelos animales se ha logrado demostrar que los anticuerpos monoclonales que reconocen PrP^{Sc} y PrPc inhiben la replicación y retrasan la aparición de la enfermedad. Estos anticuerpos parecen bloquear la replicación de PrP^{Sc} mediante la aceleración de la degradación de PrPc (**Zinkernagel, 2011**).

Otras estrategias que se han probado como posible terapia consisten en el uso de compuestos de bajo peso molecular, incluyendo compuestos heterocíclicos, derivados tricíclicos de acridina y fenotiazina, particularmente quinacrina y cloropromacina. Se ha demostrado que tales tratamientos son eficaces para inhibir la formación de PrP^{Sc} a partir de PrPc en células denominadas SCN2a (células de neuroblastoma humano, tipo 2^a, infectadas por proteína prión; **Korth et al., 2001**). Estos productos se han empleado con otras indicaciones terapéuticas y han demostrado ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que, se consideran opciones atractivas para su desarrollo en las enfermedades priónicas (**Atkinson et al., 2016**).

La doxiciclina ha sido usada como tratamiento compasivo para pacientes afectados de ECJ, llegándose a observar un incremento de 4 - 7 meses en el tiempo de supervivencia respecto a los controles históricos no tratados. En concreto, un paciente con prionopatía sensible a la proteasa (forma más reciente descrita, caracterizada por la presencia de espongiosis y un patrón de inmunotinción e inmunotransferencia frente a PrP^{Sc} inusual). Los síntomas y la mayor duración de la enfermedad hacen que se distinga de las formas esporádica e idopática), fue tratado desde una etapa inicial de la enfermedad durante cuatro años en total con este fármaco, y no sólo extendió su período de supervivencia un año más que el más largo observado dentro del correspondiente subgrupo de enfermedad priónica, sino que también presentó una menor severidad y extensión de las lesiones histopatológicas (**Assar et al., 2015**). Sin embargo, estos beneficios no pudieron ser confirmados en ensayos de doble ciego con pacientes al azar (**Haik et al., 2014**). En los modelos experimentales de roedores, el tratamiento con este antibiótico en etapas tempranas (estadio preclínico) mostró una buena eficacia, mientras que no se observó ninguno o poco efecto aparente, si el tratamiento se iniciaba una vez que los signos clínicos habían aparecido. Estos resultados sugerirían una potencial utilidad del tratamiento con doxiciclina en la prevención de la enfermedad en pacientes con mutaciones de la PRNP.

Por último, un reciente estudio ha demostrado que el tratamiento de las enfermedades priónicas en humanos con proteínas priónicas procedente de otras especies (no humano) podría ser una opción viable de tratamiento. Este enfoque está basado en que, como se ha explicado anteriormente, la conversión de PrPc a PrP^{Sc} tiene una fuerte dependencia de la secuencia proteica homóloga entre la proteína prión exógena y la PrPc del huésped. En esta línea, se ha demostrado que los animales tratados con una proteína prión heteróloga presentaron una reducción de la patología asociada a la enfermedad,

una disminución en la acumulación de proteína priónica resistente a proteasa y un retraso en el inicio de los síntomas clínicos (incluido los déficits motores), así como un aumento significativo de los tiempos medios de supervivencia en comparación con los animales del grupo control (**Skinner et al., 2015**).

4. ENFERMEDADES PRION-LIKE

Enfermedades como Alzheimer, Parkinson y Huntington son trastornos neurodegenerativos en los que se produce una acumulación de proteínas amiloidogénicas. Recientemente se ha propuesto que estas proteínas pueden auto-replicarse de forma similar a la proteína prión, resultando finalmente tóxicas para las células del sistema nervioso. Esta relación entre las proteínas amiloïdes y su capacidad de replicarse y de transmitirse a través de mecanismos parecidos a la proteína prión ha comenzado a considerarse hace aproximadamente 10 años. Así, la proteína Tau, β -amiloide y α -sinucleína parecen ser capaces de diseminarse célula a célula. Una de las preguntas que surgen a partir de esta teoría es si las proteínas amiloidogénicas tienen potencial infeccioso al igual que las enfermedades priónicas, incluso zoonótico como la EEB. Sin embargo, hasta la fecha no existen evidencias de que la transmisión entre individuos sea posible (**González et al., 2015**).

Debido a esta relación en la capacidad de replicarse y transmitirse a través de mecanismos similares, se han denominado enfermedades *prion-like*, siendo éstas: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Demencia frontotemporal, Esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington.

En esta revisión nos centramos principalmente en la enfermedad de Alzheimer, desarrollándola en mayor extensión debido a la mayor cantidad de información sobre ella, además de por la importancia de la enfermedad, al ser la principal causa de demencia en personas mayores de 65 años, con un aumento progresivo debido al envejecimiento de la población.

4.1 Enfermedad de Alzheimer

4.1.1 Historia

El trastorno de la enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrito en 1907 por Alois Alzheimer, psiquiatra y neuropatólogo alemán. Una mujer de 51 años había desarrollado delirios paranoides, deterioro de la memoria y posteriormente, una afasia progresiva. En la autopsia, Alzheimer observó atrofia encefálica y aplicando tinciones de plata, pudo observar lo que denominó placas seniles. Estas placas estaban formadas por neuritas distróficas (placas neuríticas o PN) agrupadas alrededor de un núcleo central amiloide (placas de amiloide). Denominó ovillos neurofibrilares (ONF) a la tinción intraneuronal intensa con patrón fibrilar. Krapelin fue quien llamó posteriormente al trastorno descrito, enfermedad de Alzheimer.

A mediados del siglo XX ya se habían descrito unos 100 casos de la enfermedad.

A finales de 1960, Blessed, Tomlinson y Roth, demostraron la correlación entre el número de placas neuríticas de la corteza cerebral y la gravedad del deterioro cognitivo.

4.1.2 Epidemiología

A nivel mundial, la demencia afecta a 47,5 millones de personas, de las cuales más de la mitad (58%) viven en países de ingresos bajos y medios. Cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos.

Se calcula que entre un 5% y un 8% de la población general de 60 años o más sufre demencia en un determinado momento (**Organización Mundial de la Salud, 2016**).

Se prevé que el número total de personas con demencia prácticamente pase de 75,6 millones en 2030 a 135,5 millones en 2050. Buena parte de ese incremento se debería al número de adultos mayores, que según las estimaciones, aumentará a un ritmo diferente según el país de procedencia: en un 56% en los países desarrollados, 185% en países en desarrollo y 239% en los países subdesarrollados. El aumento de la esperanza de vida contribuye a que este incremento de adultos mayores se produzca con mayor rapidez. Como consecuencia, aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas como la EA (**Prince et al., 2015**). Un estudio de 2016 sobre EA en Europa indicó que la prevalencia era de 5,05%; según el sexo, 3,31% y 7,13 en hombres y mujeres, respectivamente. Se observó una tendencia creciente por grupos de edad, y la incidencia fue de 11,08 por 1.000 personas-año, siendo en los hombres de 7,02 por 1.000 personas año y en las mujeres de 13,25 por 1.000 personas año (**Niu et al., 2016**).

4.1.3 Genética

La EA presenta dos formas familiares: una que inicia sobre los 30-50 años de edad, siendo autosómica dominante; y otra que inicia más tarde, con una frecuencia muy aumentada, pero sin ser autosómica dominante.

La primera, que representa menos del 1% de todos los casos, está asociada a mutaciones de uno de los siguientes genes: PPA, PS1 y PS2. Estas tres mutaciones aumentan los niveles, tanto encefálicos como sanguíneos, de β -amiloide, por lo que dicho aumento ha constituido uno de los objetivos principales en la búsqueda de tratamientos. Mientras, algunos estudios sobre la forma tardía familiar demuestran una asociación con la herencia del alelo E4 de la apolipoproteína E (APOE), al igual que ocurre en las formas esporádicas.

El aumento de la acumulación amiloide y la edad de inicio más temprana, característicos de la forma familiar se relacionan con la presencia del alelo ApoE4. El riesgo relativo de EA aumenta de dos a cuatro veces en los individuos heterocigotos E4 (en cada uno de los cromosomas homólogos, un alelo distinto a E4), mientras que llega hasta seis a ocho veces en los homocigotos (cuando los dos alelos de los cromosomas

homólogos son E4). Sin embargo, este parece sólo un factor de riesgo, ya que es insuficiente y no necesario para desarrollar la enfermedad, por lo que no es utilizado de forma rutinaria en las evaluaciones clínicas.

Se ha confirmado que los portadores de ApoE4 presentan menor capacidad de eliminar la β -amiloide del SNC. También se ha observado un aumento de la EA asociado a los traumatismos craneales, atribuyendo este hecho al aumento de la expresión de la proteína precursora amiloidea (PPA) como respuesta al daño neuronal. Pero se continúan buscando otros factores de riesgo genético para la enfermedad (**Andreeva et al., 2017**).

4.1.4 Patogenia: Propiedades priónicas de β -amiloide y/o proteína TAU.

Uno de los factores que parece causar la muerte de las células nerviosas y los consecuentes trastornos cognitivos en la EA, es la acumulación patológica de agregados de β -amiloide en el tejido del SNC. Este péptido es el principal componente de las placas seniles, procediendo de la escisión proteolítica de la PPA, que es una proteína transmembrana expresada en el tejido neuronal (localizándose principalmente en las sinapsis) y no neuronal, cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 21. Sus oligómeros son tóxicos para las células nerviosas, causando degeneración y su muerte. Se ha evidenciado que su neurotoxicidad se debe a que altera la homeostasis de Ca^{2+} , induce estrés oxidativo, citotoxicidad, inflamación y apoptosis (**Tatarnikova et al., 2015**).

Otra de las características morfológicas de la EA es la alteración del citoesqueleto de las células nerviosas, posiblemente debido a la acumulación de ONF. El componente principal de estos ONF es la proteína Tau, que es una proteína del citoesqueleto localizada predominantemente en los axones. En la EA la proteína Tau se encuentra anormalmente hiperfosforilada y con extensos enlaces cruzados produciendo un depósito insoluble. Esta alteración hace que se reduzca su unión a los microtúbulos, alterando la estructura del citoesqueleto e interfiriendo en el metabolismo neuronal para, en última instancia, provocar la muerte (**García et al., 2002**).

- Proteína β -amiloide

Como se ha mencionado, la β -amiloide es un producto de la fragmentación de la PPA. Esta proteína transmembrana está sujeta a dos mecanismos independientes de proteólisis que actúan en su dominio extracelular (N-terminal), participando en la escisión de β -amiloide unas enzimas denominadas secretasas (**Figura 7**).

En la vía metabólica primaria actúa la α -secretasa, representante del grupo de la familia ADAM (polipéptido desintegrina - metaloproteinasa), siendo la ADAM10 la forma predominante en el encéfalo. Es una proteína de superficie celular que parece tener una implicación importante en estos procesos, teniendo en cuenta su potencial de adhesión y de actividad proteasa, así como su función de escisión. Este modo de proteólisis se llama no amiloidogénica, ya que al escindir la PPA cerca de la superficie externa, entre los residuos de aminoácidos dentro de la secuencia de β -amiloide, se previene la

formación de una molécula β -amiloide, por lo que el fragmento resultante es la PPA soluble (PPAs- α). Se han identificado dos mutaciones poco frecuentes de ADAM10 como un factor predisponente para una forma temprana de EA.

La vía alternativa de escisión, menos común, es catalizada por β -secretasa (BACE), que rompe la PPA cerca del extremo N-terminal a una distancia de 16 residuos de aminoácidos desde el sitio de la escisión por α -secretasa, liberando de esta forma una PPAs- β . La γ -secretasa procesa el fragmento que queda anclado en la membrana, liberando un péptido de 40, 42 ó 43 aminoácidos, que es la β -amiloide (**García and Ortegón 2014**).

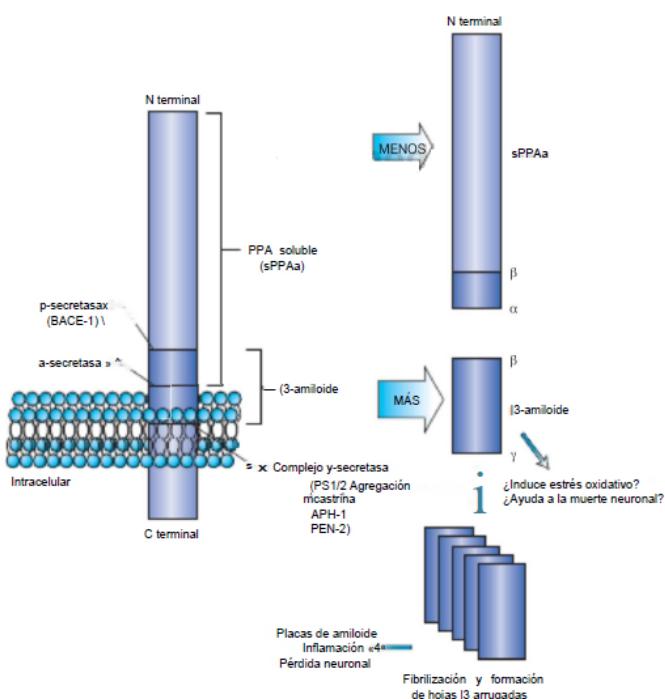


Figura 7. Mecanismo del metabolismo amiloide: vía amiloidogénica y no amiloidogénica.
(Fuente: Walter et al. 2006)

- Proteína TAU

Como ya se ha indicado, la proteína Tau asociada a los microtúbulos es el principal componente de los ONF. La proteína Tau se acumula y adquiere propiedades fisicoquímicas que difieren de la Tau celular. Esta proteína es un producto termoestable, desplegado y sensible a la proteasa, que estando fosforilada, promueve la polimerización y estabilización de microtúbulos. Como en la EA la proteína Tau se encuentra hiperfosforilada, afecta a la capacidad de unión a la tubulina y disminuye su capacidad de estabilización de microtúbulos (**Figura 8**). Esta hiperfosforilación cambia su localización intracelular, ubicándose mayoritariamente en el compartimento somatodendrítico. También adquiere resistencia a la proteólisis y se acumula en el citosol, formando agregados ricos en láminas β , llamados filamentos pareados helicoidales

(PHF), que posteriormente se convertirán en los ONF. Se sabe que la proteína Tau también se acumula en las células de la neuroglía en una amplia gama de enfermedades neurodegenerativas, así como en el envejecimiento cerebral.

Los trastornos en los cuales la acumulación de la proteína Tau es la principal característica neuropatológica, se denominan taupatías primarias. Las taupatías secundarias se refiere a aquellos otros trastornos en los que ésta se acumula de forma secundaria, es decir, la patogénesis principal es otra, a menudo otra proteína amiloide (EA familiar y esporádica, Gerstmann-Sträussler-Scheinker.... **Lewis and Dickson, 2015**).

El gen humano que codifica la proteína Tau se localiza en la región 17q21. En el encéfalo humano adulto se expresan seis isoformas distintas como resultado de diversas combinaciones del correspondiente mARN. Dependiendo de si está presente o no el exón 10, se generan proteínas Tau de distinto tamaño, variando en la repetición de aminoácidos en la zona de unión a los microtúbulos. Según se acumule un tipo u otro (denominadas 3R y 4R Tau), las taupatías se subclasifican en función de en qué proporción se acumulan: 50-50 o diferente (**Hasegawa, 2016**).

El estudio de la formación de los ONF a lo largo del desarrollo de la EA conduce a la hipótesis de que la progresión está relacionada con la propagación de célula a célula.

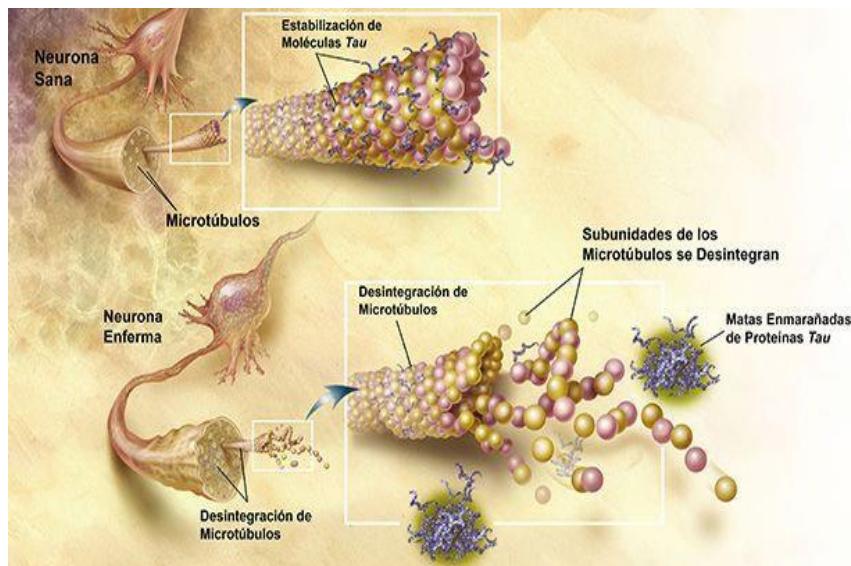


Figura 8. Proceso de rotura de microtúbulos por presencia de la proteína Tau (Fuente: *Alzheimer's Disease Education and Referral Center, Service of the National Institute on Aging*)

-Propiedades priónicas de β -amiloide

La agregación progresiva de β -amiloide en la EA sugiere la presencia de mecanismos similares al que sufre la proteína prión en base a su mal plegamiento. Estudios *in vivo* demostraron que la introducción de β -amiloide incorrectamente plegada procedente de

encéfalo de ratones transgénicos o de un extracto encefálico procedente de autopsias de pacientes con EA en el hipocampo o en el hemisferio derecho de animales de experimentación, aceleran la generación de agregados recombinantes β -amiloide. Estos depósitos se encuentran inicialmente sólo en los tejidos próximos al sitio de inoculación, pero se propagan secuencialmente a lo largo de los axones a diferentes regiones del encéfalo asociadas al hipocampo. Estas observaciones sugieren la participación, tanto de transporte axonal, como de vías extracelulares de β -amiloide sobre los tejidos encefálicos.

Otros estudios también *in vivo* utilizaron diferentes enfoques que proporcionaron evidencia directa de los mecanismos específicos de propagación de β -amiloide mal plegada. Se vio que la β -amiloide procedente de varios casos se comporta de forma impredecible en la inducción de su efecto neurotóxico, sugiriendo que existen diferentes vías de formación de sus agregados. Este supuesto fue corroborado en estudios experimentales donde se observó que distintas proporciones de β -amiloide a partir de una misma muestra, fueron sometidas a la agregación de forma independiente, resultando en variedades de diferentes oligómeros estructural e inmunológicamente específicos para cada variedad. También se demostró que la interacción de diferentes oligómeros formados a partir de los monómeros de β -amiloide estimulaba la agregación de estos monómeros, generando formas oligoméricas con las mismas dimensiones y reactividad inmune. La interpretación de estos resultados propone un modelo en el que los oligómeros específicos formados durante la agregación se propagan “reproduciéndose”, aumentando así la probabilidad de plegamiento incorrecto inherente.

Las preparaciones de β -amiloide obtenidas de muestras biológicas, sobre todo de pacientes con EA, demostraron tener una gran variabilidad de su actividad dependiendo de su estructura molecular y las modificaciones que sufre en su cadena principal post-transduccionalmente (**Tatarnikova et al., 2015**).

-Propiedades priónicas de la proteína Tau

Durante los últimos años, varias evidencias han demostrado que los filamentos de polímero de proteína Tau presentan características infecciosas con respecto a la proteína Tau normal, que, tras la interacción con Tau patológica adquiere sus propiedades. Así, su auto-replicación podría tener lugar gracias a la agregación de proteínas. La proteína Tau nativa es una proteína soluble desplegada con baja capacidad para formar filamentos *in vitro*, si no se ve facilitado por la presencia de proteínas mal plegadas o de fuerte reactivos como el ácido araquidónico (**Hasegawa, 2016**).

Pequeños oligómeros de proteína Tau (especialmente dímeros) constituyen compuestos intermedios en el proceso de ensamblaje de filamentos. Estos filamentos generados pueden ser fragmentados por ultrasonido, llevando a la generación de estructuras más cortas y numerosas que pueden servir como “semillas” para causar la agregación de más monómeros de proteína Tau.

Es probable que los oligómeros de Tau sean responsables de la propagación de la patología, ya que mediante métodos inmunológicos se encontraron estos oligómeros en

los tejidos de encéfalo de pacientes con EA; en concreto, en neuronas que aún no habían desarrollado ONF.

Por otra parte, la inoculación intracerebral de oligómeros de Tau, en lugar de sus formas monoméricas o fibrilares, provocaba neurotoxicidad, disfunción sináptica y mitocondrial, así como deterioro de la memoria (**Tatarnikova et al., 2015**).

- Hipótesis de la cascada amiloide

El modelo más importante de la patología molecular de la EA se basa en la cascada amiloide. Esta hipótesis, postulada por Hardy y Higgins, defiende la presencia de β -amiloide en la EA como causante de la muerte celular y la demencia. Esencialmente, propone que el acúmulo de β -amiloide es el evento patológico inicial en la enfermedad, conduciendo a la formación de ONF, la muerte celular y, en última instancia, a la demencia (**Figura 9**). Estas conclusiones fueron extraídas a partir de pacientes en los que se desarrolla la enfermedad sin encontrar taupatía, y en base a estudios genéticos e histopatológicos en los que se demostraba la toxicidad de β -amiloide, por lo que se concluyó que Tau no era necesaria para desencadenar la enfermedad. Sin embargo, también se ha comprobado que β -amiloide no induce degeneración en cultivos primarios neuronales que provienen de ratones *knock-out* para Tau, hecho que implica a Tau en la degeneración mediada por β -amiloide.

Lo que sí se ha demostrado es que en la hipótesis de cascada amiloide, Tau actúa por debajo de β -amiloide, ya que cuando se reduce la expresión de Tau no se producen cambios en los niveles de β -amiloide o en su agregación. Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que β -amiloide es capaz de inducir la hiperfosforilación de Tau (**Vergara Paños, 2015**).

Actualmente, la aceptación de esta hipótesis amiloide continúa en debate, ya que las aproximaciones de tratamientos enfocadas a la β -amiloide, han fracasado, poniendo en entredicho la veracidad de la hipótesis. Sin embargo, tampoco puede descartarse, ya que en el caso de los ensayos clínicos, el tratamiento se administra una vez que el paciente presenta placas en la corteza cerebral. Estas placas son difíciles de disgregar y con el tratamiento sólo se conseguiría frenar o ralentizar la producción de β -amiloide. El objetivo sería abordar la enfermedad en un punto en el que se pudiera evitar la formación de placas.



Figura 9. Cascada amiloide: Posible esquema del proceso que ocurre desde que se combinan los factores desencadenantes hasta la demencia.

Como ya ha sido mencionado, varios grupos de investigación han sugerido que el efecto tóxico del péptido β -amiloide está implicado en la patogénesis de la EA precediendo a la proteína Tau. La fosforilación patológica de la proteína Tau puede ser causada por la activación de proteínas quinasas dependientes de β -amiloide. Los datos obtenidos demuestran también la interacción directa de β -amiloide y la proteína Tau. Además, algunos experimentos *in vitro* ponen de manifiesto que β -amiloide puede unirse a la proteína Tau en ausencia de otras proteínas y péptidos e inducir la oligomerización de su monómeros.

Estos resultados demuestran que los oligómeros de β -amiloide provocan la generación de oligómeros Tau, que posteriormente son capaces de propagarse de forma independiente, ya en ausencia de β -amiloide. Si se produjera este proceso *in vivo*, podría representar un mecanismo de activación de la patogénesis de EA. Además explicaría por qué los ensayos clínicos en busca de tratamiento de la EA enfocados sobre β -amiloide no han tenido éxito, ya que suelen ser pacientes que han tenido EA con manifestaciones clínicas, en una etapa avanzada en la que ya se han generado oligómeros β -amiloide, pudiendo la proteína Tau mantener la patología de forma independiente.

Por lo tanto, la β -amiloide puede formar oligómeros tóxicos e inducir la oligomerización de la proteína Tau, que es capaz de propagarse por el mismo mecanismo que la proteína prión, con el mal plegamiento de las proteínas normales. Oligómeros β -amiloide pueden activar quinasas que catalizan la fosforilación patológica de proteína Tau, y ellos mismos ser las “semillas” que inducen su oligomerización. Al propagarse por un mecanismo priónico, junto con la proteína Tau patológica (hiperfosforilada), podría provocar la degeneración y muerte de las neuronas responsables de la memoria y las funciones cognitivas. Sin embargo, la conexión temporo-causal entre la fosforilación y su agregación está todavía por esclarecer (**Tatarnikova et al., 2015**).

4.1.5 Tratamiento

A pesar de los grandes avances científicos y clínicos sobre la EA en los últimos 30 años, los tratamientos de los que disponemos hoy en día son únicamente para mejorar la calidad de vida controlando la sintomatología, pero ninguno es capaz de frenar la progresión de la enfermedad.

Los fármacos aprobados en el momento actual son 4, pertenecientes a 2 grupos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) y los antagonistas de los receptores de ácido-metil-D-aspártico (NMDAR). Los AChE incluyen en este grupo el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. Y como antagonista de NMDAR, está la memantina. Ambos grupos están indicados para el tratamiento de pacientes con EA moderada, pero se ha demostrado que ninguno de éstos logra una cura para la enfermedad.

En la investigación sobre futuros tratamientos frente a la EA, los estudios en Genética y Biología molecular, así como el diseño de modelos celulares y animales han hecho posible el conocimiento de la existencia de varias rutas metabólicas y de señalización que conducen a la acumulación de β -amiloide, la hiperfosforilación y agregación de la proteína Tau en el interior de las neuronas, así como la activación del sistema inmunológico y generación de procesos inflamatorios.

A continuación, se describen varias dianas terapéuticas relacionadas con los mecanismos de replicación de β -amiloide, así como con su proceso de destrucción (Sanabria et al., 2016; Folch et al., 2017).

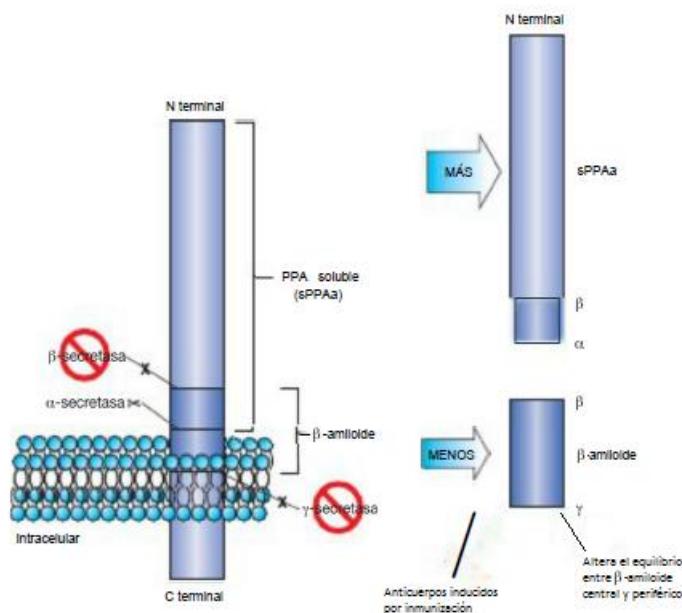


Figura 10. Estrategias terapéuticas propuestas para reducir las placas de amiloide dependiendo de la vía utilizada para dicho objetivo (Fuente: Walter et al., 2006)

Inhibidores de actividad γ -secretasa o β -secretasa

Una de las estrategias más prometedoras estudiadas para la prevención y/o tratamiento de esta demencia consiste en la disminución de la generación de β -amiloide, ya sea mediante la disminución de la actividad de γ -secretasa o de BACE (Figura 10).

Inhibidores de actividad γ -secretasa

Estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que los inhibidores de la γ -secretasa reducen la cantidad de β -amiloide en el encéfalo, pero el objetivo todavía pendiente es lograr una inhibición parcial y lo más selectiva posible. Esto se debe a que esta enzima ejerce su efecto sobre más de 60 proteínas de membrana tipo I, como el receptor Notch, que siendo un receptor transmembrana que recibe señales extracelulares, se activa y libera el fragmento intracelular Notch, que a su vez regula la transcripción de genes involucrados en diferentes etapas del desarrollo celular como la

proliferación, crecimiento, diferenciación y apoptosis; su defecto se ha asociado en la embriogénesis a atrofia y alteraciones inmunológicas.

Los inhibidores clásicos de la γ -secretasa son péptidos miméticos que ejercen su efecto al interaccionar con el centro activo de la proteasa. El mayor conocimiento del sitio catalítico y la actividad γ -secretasa han permitido la búsqueda de inhibidores más selectivos para el procesamiento de la PPA.

Entre otras posibles estrategias terapéuticas que pretenden interaccionar con γ -secretasa o su sustrato para disminuir la producción de β -amiloide, figuran ciertos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Actuando sobre la ciclooxigenasa, modifican la actividad de γ -secretasa, provocando así un desplazamiento en el sitio de corte de la PPA y generando la liberación de un péptido amiloide más corto. Este desplazamiento se cree que se debe a un cambio conformacional en γ -secretasa inducido por un mecanismo alostérico.

Inhibidores de la actividad β -secretasa

Teóricamente, se podría disminuir la producción, secreción, agregación y acumulación de β -amiloide inhibiendo la β -secretasa (específicamente la BACE-1) por medio de péptidos que asemejen estados de transición de las secuencias aminoacídicas del lugar de corte de la PPA. La inhibición de BACE-1 presentaría una menor cantidad de sustratos, en contraposición de la inhibición de γ -secretasa, asociándose así a una mejor función cognitiva.

Sin embargo, en animales *knock-out* para el gen que codifica esta enzima se ha observado muerte prematura, problemas cognitivos, problemas conductuales, hipomielinización de nervios periféricos y alteraciones axonales de fibras aferentes que se traducen en déficits en actividades exploratorias, memoria y ubicación.

Actualmente se intentan buscar fármacos inhibidores de la BACE-I más selectivos que atraviesen la barrera hematoencefálica y permanezcan a nivel encefálico sin ser exportados. También se valoran inhibidores que puedan entrar a los compartimentos intracelulares donde se localiza esta enzima, así como la utilización de pequeños fragmentos de ARN interferente para el gen que codifica la BACE-I con la finalidad de disminuir su expresión.

Inhibidores de la oligomerización β -amiloide

Estos inhibidores son moléculas capaces de interactuar directamente con los monómeros de β -amiloide impidiendo su oligomerización y posterior acumulación. Dentro de este grupo estarían las serín-proteasas, que poseen actividad hidrolasa dependiente de ATP, algunos antihipertensivos y glicosaminoglucanos miméticos.

De igual modo, la administración de quelantes disminuye la disponibilidad de iones metálicos que favorecen la oligomerización; mediante la formación de complejos, estos agentes podrían modular el ensamblaje de dímeros y trímeros del péptido β -amiloide.

Inhibidores de la fosforilación y agregación de la proteína

La existencia de una correlación entre la cantidad de ONF y la progresión del deterioro cognitivo, concibe estrategias donde se persiga la disminución en la producción de β -amiloide y/o una eliminación de placas seniles con el fin de retrasar la patología. Pero estas aproximaciones plantearían un beneficio modesto en pacientes donde la sintomatología ya se encuentra instaurada.

Por ello, el desarrollo de inhibidores de la fosforilación, sustancias que impidan la agregación de la proteína Tau o que favorezcan la disolución de agregados existentes, cobran especial interés.

Para contrarrestar los principales mecanismos de la hiperfosforilación de la proteína Tau existen inhibidores de las Tau quinasas o potenciadores de las fosfatases (específicamente de la fosfoproteína fosfatasa 2).

Actualmente, se analizan otras alternativas como la eliminación de la proteína Tau mal plegada y/o sus agregados por medio de la autofagia mediada por chaperonas, la utilización de litio por su capacidad de inhibir la glucógeno sintasa quinasa-3 y reducir su expresión a nivel de células del hipocampo, o el uso de azul de metileno como inhibidor de la agregación de la proteína Tau (**Pérez, 2009**).

Inmunización

Con esta estrategia se pretende conseguir la reducción o eliminación de la β -amiloide. Los primeros estudios fueron dirigidos a la administración intramuscular del péptido β -amiloide, pero fueron detenidos al observarse microhemorragias cerebrales en los ratones sometidos y meningoencefalitis en los pacientes estudiados.

Resultaría interesante inducir la inmunidad humoral sin la activación de las células T, ya que se ha comprobado que la generación de anticuerpos que reconocen el péptido β -amiloide favorece la reducción de β -amiloide mediante la microglía y los macrófagos sanguíneos, siendo la principal complicación mediada por la inmunidad celular.

Una opción alternativa es la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos frente al péptido β -amiloide con el fin de evitar la respuesta celular. Se ha sugerido la inmunización con dicho péptido o el acoplamiento del péptido amiloide a una proteína transportadora y la inmunización administrada por vía nasal. Actualmente, están en desarrollo diversas vacunas mediante la utilización de anticuerpos frente al péptido β -amiloide como bapineuzumab y solanezumab; y también estudios preclínicos donde se valora la utilización de inmunoterapia dirigida contra la proteína Tau (**Schroeder et al., 2016**).

Estatinas

Hay estudios que han mostrado una menor incidencia de EA en pacientes a los que se han administrado estatinas, aunque sin beneficios importantes. Este fármaco modula el

metabolismo de la PPA favoreciendo la disminución de la producción de β -amiloide, ya que las estatinas actúan en unas regiones de membrana denominadas balsas lipídicas. Estas balsas lipídicas son dominios ricos en colesterol, esfingolípidos, fosfolípidos saturados y proteínas con menor fluidez y alta susceptibilidad al estrés oxidativo, lo que favorece la vía amiloidogénica. Además, las estatinas aumentan la fluidez de membrana favoreciendo la disminución del colesterol y reduciendo la cantidad y distribución de la PPA.

4.2 Otros trastornos neurodegenerativos

Los trastornos neurodegenerativos que comparten con la EA la propiedad fundamental de acumulación de proteínas presentando un plegamiento erróneo, propensas a su agregación y produciendo efectos tóxicos para las poblaciones neuronales son, como ya han sido citadas: las enfermedades priónicas, enfermedad de Parkinson, Demencia frontotemporal, Esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington (**Tabla 2**).

Tabla 2. Enfermedades neurodegenerativas causadas por priones (Fuente: Prusiner, 2013).

Neurodegenerative diseases	Causative prion proteins	Percent inherited
Creutzfeldt-Jakob disease	PrP^{Sc}	10–20
Gerstmann-Sträussler-Scheinker		90
Fatal insomnia		90
Bovine spongiform encephalopathy		0
Scrapie		0
Chronic wasting disease		0
Alzheimer's disease	$\text{A}\beta \rightarrow \text{tau}$	10–20
Parkinson's disease	α -synuclein	10–20
Frontotemporal dementia (FTD) Posttraumatic FTD, called chronic traumatic encephalopathy	tau, TDP43, FUS, C9orf72 (progranulin)	10–20
Amyotrophic lateral sclerosis	SOD1, TDP43, FUS, C9orf72	10–20
Huntington's disease	huntingtin	100

Una proteína debe ser sintetizada y adquirir su estructura tridimensional adecuada para desarrollar su función correctamente. Durante la traducción de proteínas citosólicas, las chaperonas se unen al amino N-terminal del polipéptido creciente, estabilizándolo en una configuración desplegada hasta que la síntesis se haya completado. Completada su síntesis, la proteína se libera del ribosoma y adquiere su correcta conformación tridimensional. Las que no se estructuran de forma adecuada o están alteradas, son degradadas por el proteosoma (sistema de degradación de proteínas) dependiente de ubiquitina. En este sistema, las proteínas son marcadas para la degradación mediante la unión de una cadena de poliubiquitina.

Las proteínas mal plegadas pueden producir gran parte de las lesiones asociadas a las correspondientes patologías al formar agregados. Se han descrito varios mecanismos, algunos relacionados con el tipo de proteína y otros, mecanismos inespecíficos supuestamente compartidos por todas las enfermedades con proteínas mal plegadas.

4.2.1 Enfermedad de Parkinson

Epidemiología

La frecuencia reportada para la enfermedad de Parkinson (EP) varía dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados, la población estudiada o los métodos epidemiológicos utilizados. La prevalencia de la enfermedad se estima en un 0,3% de la población general, y en el 1% de la población mayor de 60 años. La incidencia estimada es de 8 a 18 por 100.000 habitantes/año siendo 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres.

El pronóstico de esta enfermedad es muy variable. La edad avanzada en el momento del diagnóstico y la presentación como forma rígido - acinética serían factores predictores de una progresión más rápida, mientras que la forma de inicio tremórico tiene mejor pronóstico. Aunque las estrategias terapéuticas disponibles han mejorado sustancialmente la co-morbilidad de la enfermedad y han alargado la supervivencia de los pacientes afectados de esta enfermedad, la mortalidad sigue siendo ligeramente mayor que la de la población general.

Patogenia: Propiedades priónicas de la α -sinucleína

La EP se incluye en el grupo de las α -sinucleinopatías, teniendo en común el depósito anormal de α -sinucleína en el citoplasma y/o neuritas de neuronas y/o células gliales.

Las proteínas mal plegadas características de esta enfermedad se acumulan en los cuerpos, axones y dendritas de las células nerviosas dopaminérgicas en la sustancia negra del SNC, así como en otras regiones del sistema nervioso autónomo central y periférico. F.H. Lewy fue el primero en identificar inclusiones proteicas intracitoplasmáticas en el núcleo motor dorsal del vago y de la sustancia innominada de los pacientes con EP, denominados cuerpos de Lewy. Posteriormente, se describen agregados de proteínas similares en los axones de las neuronas afectadas, denominándose neuritas de Lewy. Los cuerpos de Lewy están compuestos de un núcleo granular que incluye una amplia variedad de proteínas, nitradas, ubiquitinadas y fosforiladas, rodeadas de un halo filamentoso primario compuesto por neurofilamentos de α -sinucleína. La razón precisa de por qué se desarrollan los cuerpos de Lewy es aún desconocida. Aunque inicialmente se pensó que eran tóxicos y que contribuían a la neurodegeneración, recientemente se ha postulado que representan una respuesta al aumento de los niveles de proteínas mal plegadas para segregar y facilitar la eliminación de estas proteínas potencialmente tóxicas.

Algunos estudios han proporcionado evidencia de que los cuerpos de Lewy no son la primera manifestación, ni siquiera un requisito previo para la neurodegeneración, pudiendo comenzar el proceso patológico sin ser los cuerpos de Lewy el evento inicial.

La proteína α -sinucleína

La α -sinucleína (**Figura 11**) es una proteína de 140 aminoácidos, con tres regiones diferenciadas. El extremo amino terminal cargado positivamente, el segmento hidrofóbico central y el extremo carboxilo, que está cargado negativamente. Es una proteína de unión a lípidos que posee cuatro residuos tirosina. El monómero proteico adopta una conformación colapsada alrededor del centro hidrofóbico. En 2011 se detectó que la α -sinucleína fisiológica se encuentra en forma oligomérica, formando tetrámeros y en ellos, cada cadena adopta una conformación alfa-helicoidal. Estos tetrámeros se forman por uniones di-tirosínicas entre las cadenas, y con esta disposición espacial se localizan en las neuronas. Pero también se pueden encontrar en el líquido cefalorraquídeo, espacio extracelular neuronal y sangre. En este último fluido, el 99% se encuentran unidos a la membrana de los eritrocitos y el resto, en plasma. La existencia de esta proteína en diversos fluidos se relaciona con el hecho de que puede ser segregada por las neuronas al medio extracelular y ser transportada de neurona a neurona. Este fenómeno podría estar involucrado en la progresión de la neurodegeneración en la EP (**Fernández, 2015**).

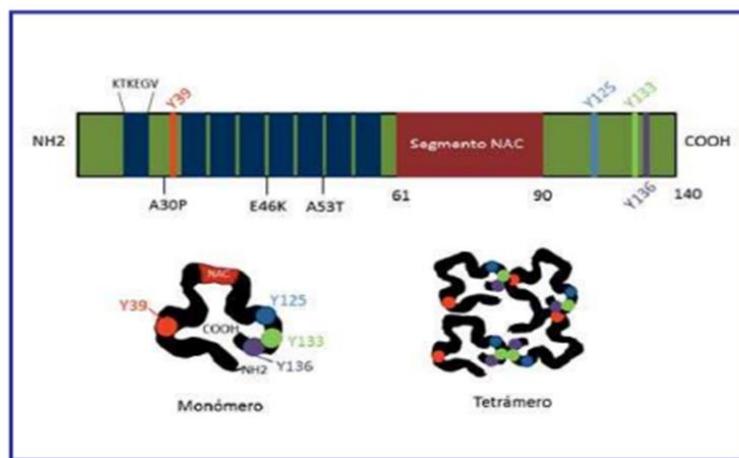


Figura 11. Estructura de la α -sinucleína, plegamiento monomérico y tetrámerico
(Fuente: Fernández, 2015).

Propiedades priónicas de α -sinucleína

La posibilidad de que la α -sinucleína tenga propiedades priónicas se puso inicialmente de manifiesto por estudios *post-mortem* de pacientes con EP que habían recibido injertos de tejido mesencefálico de origen fetal. Cuando los pacientes con EP fallecieron 18 meses después del trasplante, los estudios de la autopsia demostraron que las neuronas injertadas no presentaban cambios patológicos de EP.

Sin embargo, los pacientes que murieron entre 11 y 16 años después del injerto, presentaban inclusiones proteicas patológicas similares a los cuerpos de Lewy. Las inclusiones presentaron una tinción positiva para α -sinucleína, ubiquitina y una forma específica de α -sinucleína modificada post-transducción que se fosforila en residuos de serina 129, que normalmente sólo se encuentra en los cuerpos y neuritas de Lewy. Además, los agregados se tiñeron con tioflavina-S, tinción utilizada como marcador de una estructura rica en lámina- β . Así se llegó a la conclusión de que las neuronas injertadas eran idénticas a los cuerpos y neuritas de Lewy vistos en la EP. Además se vio que las células injertadas presentaron otros cambios patológicos característicos de la EP como son la pérdida de los marcadores de la dopamina, mientras que éstos no se habían identificado en las autopsias de los pacientes que fallecieron poco tiempo después de recibir el injerto.

Se detectaron inclusiones en un 2% - 8% de las neuronas injertadas, aproximadamente el mismo porcentaje detectado en las neuronas del SNC de los pacientes con EP. En un paciente que había recibido injertos en dos momentos diferentes (con 4 años de diferencia), se detectaron cuerpos de Lewy en el 1,9% de las neuronas a los 12 años, mientras que a los 16 años se detectó en un 5% de ellas (**Olanow and Brundin, 2013**).

Los niveles de α -sinucleína soluble también se alteraron en las neuronas injertadas. Normalmente, la TH-inmunoreactividad (esta inmunoreactividad positiva indica una disminución de la actividad de la enzima tiroxina-hidroxilasa por la α -sinucleína, responsable de la conversión del aminoácido L-tirosina a dihidroxifenilalanina, que es el precursor de la dopamina) de α -sinucleína frente a dopamina no es detectable en las neuronas de la sustancia negra en individuos de 20 años o más jóvenes. Sin embargo, durante el envejecimiento normal, una proporción creciente de las neuronas dopaminérgicas de esta región encefálica exponen α -sinucleína inmunoreactiva en su soma. En las neuronas injertadas, a pesar de su muy corta edad, la α -sinucleína soluble era detectable; además, la TH-inmunoreactividad se observó en el 40% de las neuronas injertadas a los 12 años, y en el 80% a los 16, pareciendo ser la acumulación de α -sinucleína soluble, dependiente del tiempo.

Debido a que se detectaron cuerpos y neuritas de Lewy en las células nerviosas embrionarias derivadas de múltiples donantes no relacionados genéticamente, parece claro que la acumulación de la patología estaba relacionada con el injerto en un entorno de EP.

La explicación más coherente con estas observaciones consistiría en asumir la transmisión directa a partir de terminales dopaminérgicos afectados, reconociendo a la α -sinucleína como una proteína priónica y por lo tanto, a la EP como un trastorno priónico. Se debería considerar también la posibilidad de que otros procesos como la neuroinflamación, el estrés oxidativo o la excitotoxicidad pudieran jugar un papel importante en esta enfermedad, pero siempre entorno a la hipótesis de que se trata de una patología priónica.

Similitudes entre α -sinucleína y proteína priónica

Según los datos obtenidos a partir de estudios *in vitro* e *in vivo* (**Olanow and Brundin, 2013**), los mismos eventos asociados a las formación de PrP^{Sc} y la consecuente neurodegeneración, se reflejan en relación con la α -sinucleína y la EP. Ambas proteínas existen de forma nativa en un estado de conformación rica en α -hélice, pero pueden cambiar la conformación a proteína rica en lámina β , particularmente cuando se encuentran en altas concentraciones o en formas mutadas.

En ambos casos, la proteína nativa es resistente a la agregación, mientras que la isoforma mal plegada es propensa a formar fibrillas, agregados y placas amiloides asociadas a la degeneración neuronal. Además, al igual que la PrP, la α -sinucleína puede ser transferida desde las células afectadas a las células sanas, propagando así el proceso neurodegenerativo. Del mismo modo que la función normal de PrP no está bien determinada, tampoco la de α -sinucleína. Se encuentra principalmente en la región de la sinapsis y se cree que desempeña un papel en el transporte vesicular y en la facilitación de la liberación de dopamina. Sin embargo, en estudios en los que se han utilizado animales *knock-out* para el gen que codifica la α -sinucleína, esta proteína no se ha asociado con alteraciones importantes en el comportamiento de los ratones (**Olanow and Brundin, 2013**).

Posibles implicaciones terapéuticas

Actualmente, no hay evidencia de la transmisión de la EP de un individuo a otro. Si se confirmase que la α -sinucleína se comporta como una proteína priónica también en el aspecto transmisible, la EP se podría abordar mediante diversos enfoques terapéuticos.

Entre ellos, las terapias que mantengan a la α -sinucleína en una forma tetramérica estable resistente al mal plegamiento resultaría interesante, ya que se ha demostrado que así es su forma nativa.

Otro enfoque podría consistir en la unión con la α -sinucleína nativa para así eliminar el sustrato y por lo tanto, imposibilitar la producción de lámina β , es decir, la forma mal plegada. En este sentido, las terapias de inmunización con α -sinucleína humana han demostrado reducir los agregados de esta proteína y reducir la neurodegeneración en ratones transgénicos. De hecho, un estudio utilizando células animales en cultivo demostró que los anticuerpos frente a α -sinucleína reducen la propagación célula a célula y dirigen a la proteína hacia las células de la microglía, donde puede ser degradada (**Bae et al., 2012**).

4.2.2 Enfermedad de Huntington

La primera descripción completa que se realizó de la enfermedad de Huntington (EH) fue atribuida a G. Huntington en 1872 y además de sus características clínicas, probaba su patrón de transmisión y su pronóstico sombrío. Es una enfermedad autosómica

dominante con elevada penetrancia (**Walter et al., 2008**) en la que existe pérdida de neuronas gabaérgicas del cuerpo estriado. Esta pérdida ocasiona disfunción de los circuitos que modulan el sistema motor provocando coreoatetosis. Previamente al desarrollo, el transporte transmembranal, la conducción axonal y la función de los oligodendrocitos se ve afectada por la disminución de los niveles de compuesto de colina en la zona frontal (**Sánchez et al., 2007**).

Genética

El locus 4p16.3 contiene el gen que ha sido asociado a la EH. Este gen codifica una proteína de función desconocida denominada Huntingtina que se distribuye por todo el organismo. La mutación de esta proteína se ha relacionado con una muerte prematura en ratones. En la EH hay una repetición inestable del trinucleótido CAG aumentada en el exón 1 del gen que predispone a la enfermedad. Los alelos correspondientes a fenotipos normales presentan menos de 20 repeticiones; mientras que en los individuos que se encuentran más de 28 repeticiones desarrollarán la EH clínica si no existe una mortalidad temprana por otra causa. Estas repeticiones generan una proteína Huntingtina alargada a expensas de una cola de poliglutamina de hasta 150 residuos, asociándose a una forma de EH de inicio temprano (**Pupo et al., 2013**).

Patogenia: Propiedades priónicas de la proteína Huntingtina

La Huntingtina es una proteína que posee un segmento poliglutamina a partir del residuo 17, seguido de un segmento de repeticiones de prolina, cerca del extremo N-terminal. La longitud de esa cadena de poliglutamina parece inducir cambios conformacionales en la proteína, lo que, también de forma similar a la proteína priónica, propicia la agregación tanto citosólica como nuclear, alterando con ello su función, e induciendo finalmente toxicidad (**Figura 12**).

El mecanismo que parece estar implicado en la aparición de los agregados intranucleares y citoplasmáticos de esta proteína no se ha establecido aún con claridad. Sin embargo, se piensa que un cambio conformacional disminuye su susceptibilidad a la degradación por el sistema ubiquitina-proteosoma, facilitando la formación de los acúmulos (**Torres, 2007**).

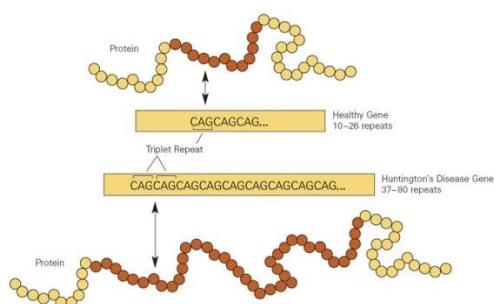


Figura 12. Huntingina normal y mutada según las repeticiones CAG
 (Fuente: adaptado de *publications.nigms.nih*)

Tratamiento

Para el tratamiento de la EH se están desarrollando en modelos animales varias estrategias terapéuticas centradas en la acumulación de la Huntingtina mutada (**Chang et al., 2015**).

Con el objetivo de disminuir la producción de esta proteína mutada, se han probado métodos para suprimir los genes que la codifican, intentando lograr que el método sea específico para ella (la forma mutada), ya que la isoforma normal es necesaria para el desarrollo embrionario temprano.

También se llevan a cabo trabajos con el objeto de aumentar su eliminación. El sistema que se encarga de eliminar las proteínas mal plegadas y degradarlas va disminuyendo su actividad con la edad, relacionándose con el aumento de la acumulación de esta proteína mutada en el SNC. Por lo tanto, otra vía de tratamiento estaría enfocada en aumentar la actividad de este sistema de eliminación y degradación.

Otra estrategia consiste en reducir la toxicidad de esta forma mutada. Al mutar, se alteran sus interacciones con otras proteínas, pudiendo afectar a su funcionamiento normal. Según esto, se podrían desarrollar fármacos o péptidos pequeños que pudieran intervenir en estas interacciones reduciendo así la toxicidad.

También se trata de conseguir mejorar la función celular específica que puede ser afectada por la proteína mutada. La Huntingtina puede afectar a varias funciones celulares como la transcripción genética, la función mitocondrial, transmisión sináptica, etc. Buscando mejorar estas funciones, se podría lograr un efecto neuroprotector sobre la Huntingtina mutada.

4.2.3 Esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la demencia frontotemporal (DFT) son dos representantes de un grupo de trastornos cerebrales estrechamente relacionados, incluso en muchas ocasiones están presentes simultáneamente en los mismos pacientes.

Genética

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en la patogenia de estas dos patologías, que pueden resultar de mutaciones implicadas en la codificación de Tau, la enzima superóxido dismutasa-1 (SOD1), *TAR DNA-binding protein* (TDP-43), ribonucleoproteínas heterogéneas (hnRNPs)... La característica común entre todas ellas es la predisposición a la agregación, particularmente en el contexto de gránulos de ribonucleoproteína que se forman en las células como resultado del estrés.

Patogenia: Similitudes de las proteínas asociadas a ELA y DFT con la proteína prión

De forma similar a la proteína prión, con la que incluso comparten ciertos dominios varias de estas proteínas, en condiciones de estrés forman una conformación de hoja plegada β -amiloide modificando su estructura y pasando a una conformación cuya función se encuentra bloqueada. Estas proteínas, también pueden inducir el plegamiento de otras.

Es importante mencionar que los gránulos de ribonucleoproteína formados en determinadas condiciones, se pueden degradar en condiciones favorables para la célula. Sin embargo, las conformaciones ricas en estructura de hoja plegada semejantes al amiloide pueden convertirse a partir de conformaciones estables de forma espontánea. Pero también pueden convertirse debido a mutaciones relacionadas con estas patologías, localizadas específicamente en los dominios de la proteína prión, como ha sido demostrado en relación con hnRNPs y TDP-43. De hecho, en la forma esporádica de ELA, aparecen inclusiones de TDP-43 con un patrón secuencial compatible con la hipótesis de propagación a partir de “semillas” citada con anterioridad como propia de la proteína prión.

Aunque no se ha demostrado *in vivo*, en cultivos celulares se ha evidenciado en los agregados TDP-43 y de la SOD1 una propagación similar a la de la proteína prión, apoyando la hipótesis de la teoría *prion-like* en estas dos enfermedades (**Jucker and Walker, 2013**).

Tratamiento

Con respecto al posible tratamiento de estas enfermedades, sobre todo en relación con el acúmulo de TDP-43 y de SOD1, se buscan estrategias terapéuticas similares a las de otras enfermedades *prion-like* ya comentadas.

Para la SOD1 se han explorado estrategias con la intención de proteger la agregación de esta proteína previniendo así la pérdida neuronal.

Entre los principales objetivos figuran reducir la producción de SOD1 mutante basados en silenciar los genes que la expresan, la inmunización mediante anticuerpos que se unan a la conformación específica que confiere la SOD1 mutada (mediante la utilización de anticuerpos anti-SOD1), el desarrollo de moléculas pequeñas que inhiban la agregación disminuyendo los efectos tóxicos, o la estimulación del sistema de chaperonas que se encarga de inhibir la agregación de SOD1 (**Sangwan and Eisenberg, 2016**),

Para la TDP-43, no existe terapia modificadora de la enfermedad que pueda interferir en su propagación, aunque hay varios enfoques para tratar de conseguirlo.

Se podría intervenir en la replicación de célula a célula retrasando la propagación y la transmisión de la proteína mal plegada, existiendo la posibilidad de que este proceso sea demasiado temprano.

Otra estrategia consistiría en estabilizar la proteína con ligandos en su conformación normal, para que no interfiera en la función celular.

También se valora la utilización de anticuerpos específicos para capturar/bloquear la proteína “semilla” que propaga la conformación posterior de las proteínas normales (**Ludolph and Brettschneider, 2015**).

5. CONCLUSIONES

1. Las enfermedades priónicas y *prion-like* comparten como característica fundamental la acumulación de proteínas que presentan un plegamiento incorrecto (proteína prión en ECJ, β -amiloide en EA, α -sinucleína en EP, Huntingtina en EH y TDP-43 o SOD1 en ELA y DFT). En todas ellas, la diferencia conformacional atribuye ciertas propiedades fisicoquímicas a las correspondientes isoformas patológicas, aumentando su predisposición a la agregación para formar fibrillas y/o agregados amiloideos. Aunque todavía no está claro el mecanismo por el que se forman estos agregados, se ha demostrado que producen efectos tóxicos para las poblaciones neuronales.
2. Los estudios desarrollados, tanto *in vitro* como *in vivo*, confirman la capacidad de auto-replicación y transmisión célula a célula de todas las isoformas patológicas propias de cada una de las patologías neurodegenerativas incluidas en esta revisión mediante mecanismos similares a la proteína priónica. Sin embargo, hasta el momento no existen evidencias de que la transmisión entre individuos, demostrada en la proteína PrP^{Sc}, sea posible en las enfermedades *prion-like*.
3. Se ha demostrado la asociación de varias de las patologías consideradas en este trabajo con determinados genes (PRNP en ECJ; PPA, PS1 y PS2 en EA; gen que codifica la Huntingtina en EH; SOD1 y TDP43 en ELA y DF). A pesar de esta asociación, parece tratarse sólo de un factor de riesgo suficiente, pero no necesario para desarrollar la enfermedad en cada caso.
4. No existe consenso sobre la conexión temporo - causal de la β -amiloide y la proteína TAU dentro de la cascada amiloide, modelo más aceptado sobre la patología molecular de la EA. De todos modos, ambas proteínas presentan características similares a la proteína priónica.
5. Las estrategias terapéuticas frente a las enfermedades priónicas y *prion-like* se basan esencialmente en prevenir la acumulación del agregado proteico que esté implicado en cada una de las patologías o reducir dichos agregados, incluso eliminarlos. Los posibles tratamientos en los que se está investigando principalmente son: la utilización de anticuerpos monoclonales frente a las respectivas proteínas y la administración de compuestos que actúan tratando de inhibir la formación de agregados proteicos mediante diferentes vías en función

de las rutas metabólicas y de señalización que se conocen acerca de la formación de agregados en cada patología. Otras alternativas que también se están valorando en la actualidad consisten en el control de los procesos inflamatorios que parecen estar asociados a estas enfermedades neurodegenerativas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Andreeva, T., Lukiw, W. and Rogaev, E. (2017). Biological basis for amyloidogenesis in Alzheimer's disease. *Biochemistry (Moscow)*, 82(2), pp.122-139.
2. Annus, Á., Csáti, A. and Vécsei, L. (2016). Prion diseases: New considerations. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 150, pp.125-132.
3. Assar H, Topakian R, Weis S, Rahimi J, Trenkler J, Höftberger R, Aboulenein-Djamshidian F, Ströbel T, Budka H, Yull H, et al. (2015) A case of variably protease-sensitive prionopathy treated with doxycycline. *Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry*, 86(7), pp.816-8.
4. Atkinson, C., Zhang, K., Munn, A., Wiegmans, A. and Wei, M. (2015). Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*, 10(1), pp.63-82.
5. Avellanal, F., Almazán, J., Alcalde, E., Ruiz, M. and de Pedro, J. (2016). Situación Epidemiológica de las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas en España. *Boletín epidemiológico semanal*, 24(8), pp.116-132.
6. Bae, E., Lee, H., Rockenstein, E., Ho, D., Park, E., Yang, N., Desplats, P., Masliah, E. and Lee, S. (2012). Antibody-Aided Clearance of Extracellular - Synuclein Prevents Cell-to-Cell Aggregate Transmission. *Journal of Neuroscience*, 32(39), pp.13454-13469.
7. Barashi G., N., Vargas A., C. and Zarco, L. (2013). Enfermedades priónicas humanas. *Revista Universitas Médica* 54, pp.495-516.
8. Chang, R., Liu, X., Li, S. and Li, X. (2015). Modelos animales transgénicos para el estudio de la patogénesis de la enfermedad y la terapia de Huntington. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, pp.2179-2188.
9. Chen, C. and Dong, X. (2016). Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infectious Diseases of Poverty*, 5(1), pp 47.
10. Ciechanover, A. and Kwon, Y. (2017). Protein Quality Control by Molecular Chaperones in Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 11, pp 185.
11. EUROCJD (2013). Surveillance Data - CJD International Surveillance Network. Available at: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance%20data%201.html>.
12. Fernandez E. (2015). Agregación de alfa-sinucleína y degeneración Parkinsoniana. *Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas*, 72, pp.17-19.
13. Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., Olloquequi, J. and Camins, A. (2017). Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: strategies for combating β -amyloid protein. *Neurología*, (English Edition).
14. Garcia Menéndez, S., Padrón Pérez, N. and Libre Rodriguez, J. (2002). Peptido beta amiloide, proteína tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), pp.253-61.

15. García, M. and Ortegón, C. (2014). Etiología proteica de la enfermedad de Alzheimer. Reduca (recursos educativos), 6(1), pp.312-316.
16. González, G., Sierra, U. and Gomez, L. (2015). Teoría Prión - Enfermedades Priónicas. Acta Neurológica Colombiana, 31, pp.101-112.
17. Gonzalo-Pascual and Cuadrado-Corrales (2000), Técnicas de inmunohistoquímica en las enfermedades por priones. Revista de Neurología, 31, pp.156-159.
18. Haik S., Marcon G., Mallet A., Tettamanti M., Welaratne A., Giaccone G., Azimi S., Pietrini V., Fabreguettes J.R., Imperiale D., et al. (2014). Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurology, 13(2), pp.150-8.
19. Hasegawa, M. (2016). Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Alzheimer's disease and Tauopathies-Prion-Like Seeded Aggregation and Phosphorylation. Biomolecules, 6(2), pp.24.
20. Holmes, B. and Diamond, M. (2014). Prion-like Properties of Tau Protein: The Importance of Extracellular Tau as a Therapeutic Target. Journal of Biological Chemistry, 289(29), pp.19855-19861.
21. Jucker, M. and Walker, L. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. Nature, 501(7465), pp.45-51.
22. Lewis, J. and Dickson, D. (2015). Propagation of tau pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. Acta Neuropathologica, 131(1), pp.27-48.
23. Ludolph, A. and Brettschneider, J. (2015). TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis - is it a prion disease? European Journal of Neurology, 22(5), pp.753-761.
24. Mathiason, C. (2015). Silent Prions and Covert Prion Transmission. PLOS Pathogens, 11(12), e1005249.
25. Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F. and Aguinaga-Ontoso, I. (2016). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología. 43 pp 298-308
26. Norrby E. (2011) Prions and protein-folding diseases. Journal of Internal Medicine, 270, pp.1-14.
27. Olanow, C. and Brundin, P. (2013). Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder? Movement Disorders, 28(1), pp.31-40.
28. OMS, Organización Mundial de la Salud (2016). Demencia. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/> [Accessed 6 Apr. 2017].
29. Panegyres, P. and Burchell, J. (2016). Prion diseases: immunotargets and therapy. ImmunoTargets and Therapy, 5, pp.57-68.
30. Perez Martinez, D. (2009). The Role of Lithium in Neurodegenerative Diseases: New Registries for Old Actors. Neurología, 24(3), pp.143-6.
31. Pidone, C. (2005). La Teoría del prión. Analecta Veterinaria, 25(2), pp.62-72.
32. Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Claire A., G., Wu, Y. and Prina, M. (2015). El Impacto Global de la Demencia Un análisis de la prevalencia, incidencia, costos y tendencias. Alzheimer Disease International, 8, pp.7-17.
33. Prusiner, S. (2013). Biology and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration. Annual Review of Genetics, 47(1), pp.601-623.
34. Pupo, J., Rojas, Y., Rodriguez, Y., Batista, Y. and Arias, E. (2013). Update on Huntington Disease. Correo Científico Médico, 17(Supl. 1), pp.546-557.

35. Sanabria, A., Echeverria, A. and Bonilla, M. (2016). Alzheimer's disease therapeutic strategies. eNeurobiología, 7.
36. Sanchez, S., Ramirez, A., Vazquez, L., Cabrales, B., Dominguez, M. and González, M. (2007). Mecanismos de daño celular en enfermedades neurodegenerativas. New Medigraphic, 9(3), pp.205-212.
37. Sangwan, S. and Eisenberg, D. (2016). Perspective on SOD1 mediated toxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Postepy Biochemii, 62(3), pp.362-369.
38. Schroeder S.K., Joly-Amado A., Gordon M.N. and Morgan D. (2016), Tau-Directed Immunotherapy: A Promising Strategy for Treating Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 11(1), pp.9-25.
39. Skinner P.J., Kim H.O., Bryant D., Kinzel N.J., Reilly C., Priola S.A., Ward A.E, Goodman P.A., Olson K. and Seelig D.M. (2015). Treatment of prion disease with heterologous prion proteins. PLoS One, 10(7):e0131993.
40. Tatarnikova, O., Orlov, M. and Bobkova, N. (2015). Beta-Amyloid and Tau-Protein: Structure, Interaction, and Prion-Like Properties. Biochemistry (Moscow), 80(13), pp.1800-1819.
41. Torres JM., Brun A., Castilla J. and Sanchez-Vizcaino JM. (2001). Encefalopatías espongiformes transmisibles. Enfermedades producidas por priones. Revista Electrónica de Veterinaria.
42. Torres P.J. (2007). Estudio de los mecanismos implicados en la neurodegeneración estriatal en modelos murinos de la enfermedad de Huntington. Licenciatura. Universitat de Barcelona.
43. Vergara Paños, C. (2015). Papel regulador de la proteína priónica celular en la enfermedad de Alzheimer y uso de gammapéptidos como potenciales agentes terapeúticos. Licenciatura Biotecnología. Universitat de Barcelona.
44. Walter, B., Daroff, R., Fenichel, G. and Jankovic, J. (2008). Neurology in Clinical Practice. 5th ed. Elsevier Butterworth Heinemann, pp.1579-2122.
45. Windl, O., Dempster, M., Estibeiro, J. P., et al. (1996), Genetic basis of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene, Human Genetics Journal 98, pp. 259-264.
46. Zinkernagel R.M., Hengartner H. (2001) Regulation of the immune response by antigen. Science, 293(5528), pp.251-253.