

# **Clasificación patológica molecular de las enfermedades neurodegenerativas- hacia la medicina de precisión.**

[Gabor G. Kovacs](#)

Kurt A. Jellinger, editor académico

[Int J Mol Sci](#) . 2016 febrero; 17 (2): 189.

## **Resumen**

---

### **1. Introducción**

---

Las enfermedades neurodegenerativas (NDD, por sus siglas en inglés) se caracterizan por una disfunción progresiva y la pérdida de neuronas, lo que lleva a una participación distinta de los sistemas funcionales que definen las presentaciones clínicas.

Los estudios revolucionarios demostraron que las proteínas con propiedades fisicoquímicas alteradas se depositan en el cerebro humano como un fenómeno fundamental en la mayoría de las NDD, definidas también como enfermedades conformacionales [ 1 ].

Los conformadores patológicos también se denominan proteínas mal plegadas. La colocación de proteínas en el centro de la patogénesis de las NDD condujo a nuevos descubrimientos, como el descubrimiento del papel de la respuesta de la proteína desplegada [ 2 ].

Además, se ha reconocido que las vías de eliminación de proteínas, como el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía autofagia-lisosoma [ 3 ], las proteínas de respuesta al estrés y las chaperonas tienen un alto impacto en la patogénesis. Estas vías interactúan con otras vías como la desregulación energética, el daño molecular, los cambios metabólicos, la desregulación de la homeostasis iónica y la adaptación [ 4 ].

De hecho, hay varias vías, que contribuyen al daño de las neuronas. Por ejemplo, el papel de L -glutamate (o L-aspartato) mediada por excitotoxicidad aguda en isquemia cerebral o estado epiléptico es bien conocida. Sin embargo, se ha analizado la excitotoxicidad crónica para los procesos neurodegenerativos progresivos a largo plazo, que incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Huntington (HD); incluso si la base molecular para esto varía ampliamente y podría ser distinta para cada enfermedad [ 5 ].

Por otro lado, las neuronas se agotan por vías convergentes de mitocondrias alteradas y metabolismo energético, canal de aniones dependiente de voltaje y balsas de lípidos como se ejemplifica en AD [ 6 ]; además, la disfunción mitocondrial también es central en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson (EP) [ 7 ]. La relación íntima entre la activación microglial, el óxido nítrico y la neuroinflamación en el cerebro humano también se discute ampliamente en relación con las NDDs [ 8 ].

El estrés oxidativo y la formación de radicales libres / especies reactivas de oxígeno, disfunciones mitocondriales, bioenergética alterada y daño en el ADN, procesos neuroinflamatorios y alteración del transporte celular / axonal están relacionados con la formación de formas tóxicas de proteínas relacionadas con NDD [ 9 ]. Estas vías probablemente no representan las "únicas rutas" que conducen a la neurodegeneración; sin embargo, están interrelacionados de una manera compleja que conduce a la disfunción neuronal y la muerte. Se requeriría una mejor estratificación de las enfermedades para comprender cuál de estas predomina en diferentes condiciones. Esto subraya la importancia de la clasificación molecular de las NDD también para afinar nuestros conocimientos sobre vías patógenas.

El papel central de las proteínas se ha traducido en la investigación de biomarcadores y también en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. De hecho, se ha explorado la vacunación contra  $\alpha$ -sinucleína, amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ) o tau, en particular que estas proteínas parecen propagarse de célula a célula y pueden ser accesibles a los anticuerpos [ 10 ].

Las estrategias terapéuticas que modifican la enfermedad pueden requerir reducir la síntesis, evitar la agregación y / o mejorar el aclaramiento de las formas patológicas de las proteínas [ 10 ]. Estos aspectos también enfatizan la importancia de la clasificación de NDD basada en proteínas y su traducción a *in vivo* biomarcadores capaces de detectar enfermedades lo antes posible. Los biomarcadores basados en proteínas serían necesarios para la estratificación de pacientes para terapias antiproteicas, en particular porque muchos de los NDD muestran características clínicas superpuestas y también deposición combinada de proteínas.

La aplicación generalizada de anticuerpos específicos contra las proteínas relacionadas con NDD y sus modificaciones condujo a una explosión de descripciones de nuevos fenotipos neuropatológicos y permitió el desarrollo de criterios diagnósticos confiables. Muchos trastornos están asociados con la degeneración de las neuronas, incluidos los trastornos inmunológicos; además, varias alteraciones genéticas conducen a la disfunción de las proteínas codificadas. Sin embargo, no

todos estos procesos se asocian con depósitos de proteínas detectables microscópicamente, al menos no con las técnicas aplicadas actualmente.

Por ejemplo, en la paraplejía espástica hereditaria, el examen neuropatológico, sin el conocimiento de los síntomas clínicos, puede sugerir la condición, pero no hay inclusiones de proteínas específicas que permitan al observador vincular la patología con una mutación genética específica. En efecto, [11, 12, 13], pero su detección no es suficiente para sugerir el gen involucrado en el desarrollo de la enfermedad.

De manera similar, hay muchas mutaciones diferentes, que están asociadas con la ataxia espinocerebelosa (SCA) [14], pero no todas muestran inclusiones de proteínas, lo que enfatiza la patogénesis diversa. El objetivo de esta revisión es resumir los conceptos actuales de la clasificación de la enfermedad con un enfoque en los aspectos patológicos moleculares de las afecciones neurodegenerativas de la adultez donde se han descrito depósitos de proteínas detectables microscópicamente ("proteinopatías neurodegenerativas"). Hay un número considerable de posibles combinaciones de proteinopatías, también referidas en el marco de patologías mixtas [15]; La discusión detallada de estos está fuera del alcance del presente documento.

## 2. Conceptos de clasificación de enfermedades

La clasificación de las NDD se basa en lo siguiente [16, 17]:

Síntomas clínicos principales: están determinados por la región anatómica que muestra una disfunción o pérdida neuronal y no reflejan necesariamente los cambios moleculares en el fondo.

Proteínas que muestran cambios conformacionales y modificaciones bioquímicas.

Patología celular y subcelular: esto significa si las neuronas o las células gliales (ya sea astro y oligodendroglia), incluido qué compartimento de las células, muestran depósitos de proteínas patológicas; o si estos se encuentran extracelularmente.

En consecuencia, en asociación con un síndrome neurodegenerativo se puede definir la vulnerabilidad anatómica, celular y proteica (Figura 1) [18]. Las alteraciones genéticas también pueden llevar a estas alteraciones o influir en la susceptibilidad para desarrollar estas enfermedades.

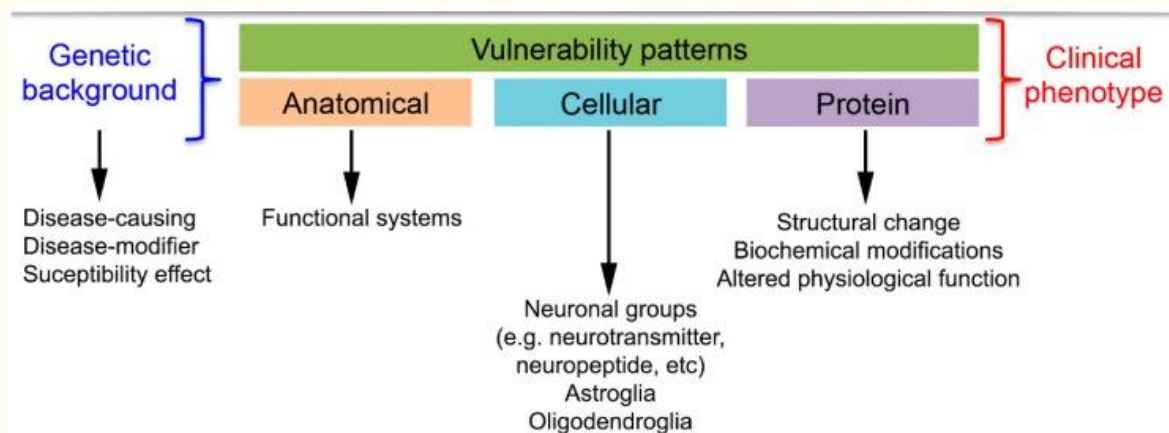


Figura 1

Resumen del concepto de patrones de vulnerabilidad en enfermedades neurodegenerativas. Las cajas de colores representan diferentes patrones de vulnerabilidad.

### 2.1. Afectación anatómica de la pérdida neuronal Sintomatología clínica subyacente

En la mayoría de los casos, los síntomas clínicos se superponen durante el curso de la enfermedad. Por lo tanto, la clasificación clínica es útil para centrarse en los primeros síntomas. El deterioro cognitivo, la demencia y las alteraciones en las funciones cerebrales de alto orden están asociadas con la participación de la corteza entorrinal, el hipocampo, el sistema límbico y las áreas neocorticales. Un subtipo de demencia es la demencia frontotemporal (FTD), que se asocia con la degeneración de los lóbulos frontal y temporal (degeneración lobar frontotemporal, FTLD). En los trastornos del movimiento están involucrados los ganglios basales, el tálamo, los núcleos del tronco del encéfalo, la corteza y los núcleos cerebelosos, las áreas corticales motoras y las neuronas motoras inferiores de la médula espinal. Se observan combinaciones de estos síntomas en algunas enfermedades (es decir, enfermedades priónicas) temprano durante el curso clínico y en muchos trastornos durante la progresión.

### 2.2. Clasificación neuropatológico-bioquímica

Esto se enfoca principalmente en la evaluación de la distribución anatómica de la pérdida neuronal y características histológicas adicionales (p. Ej., Lesiones vasculares o cambios espongiiformes del neuropilo) y la distinción de acumulaciones de proteínas intracelulares y extracelulares, que se analizan mediante inmunohistoquímica complementada por bioquímica. Hay algunos aspectos que deben aclararse para comprender el enfoque neuropatológico. En primer lugar, no todos los depósitos de proteínas visibles mediante métodos inmunohistoquímicos muestran la propiedad de tinción de amiloide (significa que una estructura particular muestra una birrefringencia de color verde manzana bajo luz polarizada cuando se tiñe con el colorante rojo del Congo), a pesar de que están compuestas de proteínas con pilas muy ordenadas de Elementos ricos en hoja  $\beta$ . En segundo lugar, para algunas proteínas, se menciona la localización sináptica; sin embargo, excepto en el caso de la enfermedad priónica (ver más abajo), esto no se respeta en las clasificaciones de diagnóstico. Es importante distinguir la ubicación subcelular de los depósitos intracelulares; ya sean nucleares, citoplásmicas o neuríticas (axonaes o dendritas) o en procesos celulares (*es decir*, para los astrocitos). Para algunas enfermedades, solo se utilizan criterios morfológicos para el subtipo, mientras que para otras también se consideran modificaciones bioquímicas o incluso un polimorfismo de genes. Para todas las proteopatías neurodegenerativas se describen formas hereditarias.

### 3. Las proteínas alteradas en las enfermedades neurodegenerativas

---

Las siguientes proteínas se asocian principalmente con NDDs [ 19 ]: (1) la proteína Tau asociada a los microtúbulos, que está codificada por un solo gen ( *MAPT* ) en el cromosoma 17q21; (2) Amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ), que se escinde de una proteína precursora transmembrana grande (proteína precursora  $A\beta$  o  $A\beta$ PP). codificado por el gen *A $\beta$ PP* en el cromosoma 21q21.3; (3)  $\alpha$ -sinucleína, que está codificada por un gen ( *SNCA* ) en el cromosoma 4; (4) proteína priónica (PrP), que está codificada por un gen ( *PRNP* ) ubicado en el cromosoma 20; (5) Proteína de unión a ADN de respuesta transactiva (TAR) 43 (TDP-43), que es una proteína nuclear altamente conservada [ 20 ], codificada por la *TARDBP* gen en el cromosoma 1; (6) Fusionado en la proteína del sarcoma (FUS), la proteína de unión al ARN del sarcoma de Ewing (*EWSR1*) y el factor 15 asociado a la proteína de unión a TATA (*TAF15*), denominados colectivamente como proteínas FET [ 21 ]. El más examinado es el FUS, que es una proteína de 526 aminoácidos de longitud codificada por un gen en el cromosoma 16; (7) Las proteínas adicionales se asocian principalmente con trastornos hereditarios; estos comprenden proteínas codificadas por genes vinculados a trastornos neurológicos de repetición de trinucleótidos (p. ej., huntingtina, ataxinas, atrofina-1), neuroserpinopatía, NDD relacionadas con ferritina y amiloidosis cerebral familiar.

Sobre la base de la proteína principal que muestra las deposiciones en el sistema nervioso central, proteínopatías neurodegenerativas se clasifican como tauopatías,  $\alpha$ -sinucleinopatías, TDP-43 proteínopatías, proteínopatías FUS / FET, enfermedades priónicas, enfermedades de repetición de trinucleótidos, neuroserpinopathy, ferritinopathy, y amiloidosis cerebrales ( [Tabla 1](#) ). La nomenclatura de proteínopatías se superpone con las descripciones clínico-patológicas, como la agrupación de FTLD como FTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUS, FTLD-UPS (cuando se detectan los perfiles inmunoreactivos solo para el sistema de proteasoma de ubiquitina) o FTLD-ni (cuando no se detectan inclusiones específicas); o SCA para un grupo de enfermedades de repetición de trinucleótidos.

**tabla 1** Resumen de las modificaciones más relevantes de las proteínas relacionadas con la neurodegeneración con observaciones.

Grupo de enfermedades	Proteína	Tipo de enfermedad	Formar	Fenotipo
ANUNCIO	Tau, A $\beta$	ANUNCIO	SP / GEN	DEM
Tauopatía (FTLD-Tau *)	Tau	PiD	SP	FTD
		GGT	SP	FTD
		CDB	SP	MD / FTD
		PSP	SP	MD / FTD
		AGD	SP	DEM
		NFT-demencia / PARTE	SP	DEM
		FTDP-17T	GEN	FTD / MD
Proteinopatía TDP-43	TDP-43	FTLD-TDP (tipo A – D)	SP / GEN	FTD
		MND-TDP	SP / GEN	Maryland
		FTLD-MND-TDP	SP / GEN	FTD-MD
FUS (FET) -proteinopatía FTLD / MND-FUS (FET)	FUS / FET	aFTLD-U, NIFID, BIBD	SP	FTD / MD
		MND-FUS	GEN	Maryland
$\alpha$ -sinucleinopatía	$\alpha$ -sinucleína	PD	SP / GEN	Maryland
		DLB	SP / GEN	DEM / MD
		MSA	SP	Maryland
Enfermedad prionica	PrP	sCJD, VPSP <sub>r</sub> , sFI	SP	DEM / MD
		iCJD	ACQ	DEM / MD
		vCJD	ACQ	DEM / MD
		Kuru	ACQ	DEM / MD
		gCJD, GSS, FFI, PrP-CAA	GEN	DEM / MD
TRD **	Huntingtin	HD	GEN	Maryland
	Ataxina 1, 2, 3, 7, CACNA1A, TBP	SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17	GEN	Maryland
	FMRP	FXTAS	GEN	Maryland
	ARP	SBMA	GEN	Maryland
	Atrofina-1	DRPLA	GEN	Maryland
Otras formas	Ferritina	Ferritinopatía hereditaria	GEN	DEM / MD
	Neuroserpin	Neuroserpinopatía	GEN	DEM
	ABri, ADAN, gelsolina, cistatina, transtiretina, A $\beta$	Amiloidosis hereditarias / CAA	GEN	DEM
	Solo UPS	FTLD-UPS	GEN	FTD
	No determinado	FTLD-ni	SP	FTD
	Tau, $\alpha$ -sinucleína	NBIA	GEN	DEM / MD
	Tau, $\alpha$ -sinucleína, TDP-43	Varias enfermedades genéticas y esporádicas (formas de proteinopatía "secundarias")	SP / GEN	DEM / MD

[Abrir en una ventana separada](#)

Abreviaturas: ACQ: adquirida; ARP: proteína receptora de andrógenos; AD: enfermedad de Alzheimer; AGD: enfermedad del grano argirofílico; BIBD: enfermedad del cuerpo de inclusión basófila; CAA: angiopatía amiloide cerebral esporádica; CACNA1A: subunidad  $\alpha$ 1A del canal de calcio dependiente de voltaje tipo P / Q (SCA6; agregados citoplasmáticos); CDB: degeneración corticobasal; CJD: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (i: iatrogenic, s: esporadic, v: variant, g: genetic); DEM: demencia; DLB: Demencia con cuerpos de Lewy; DRPLA: atrofia dentatorubral-palidoluisiana; IFS: insomnio fatal esporádico; FFI: insomnio

familiar fatal; FMRP: proteína de retraso mental X frágil; FTD: demencia frontotemporal; FTLD: degeneración lobar frontotemporal; aFTLD-U: FTLD atípico con inclusiones ubiquitinadas; FTLD-UPS: FTLD con inclusiones inmunorreactivas solo para los componentes del sistema proteasoma de ubiquitina; FTLD-ni: FTLD sin inclusión especificada; FTDP-17T: demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 causado por mutaciones en el *MAPT*(tau) gen; FXTAS: Síndrome de temblor y ataxia asociado con X frágil (aquí también inclusiones astrogliales); GEN: genético; GGT: tauopatía glial globular; GSS: enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; HD: enfermedad de Huntington; INIBD: enfermedades corporales de inclusión intranuclear; DM: trastorno del movimiento; MND: enfermedad de la neurona motora; MSA: atrofia de sistema múltiple; NBIA: neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral; NIFID: enfermedad de inclusión del filamento intermedio del neurofilamento; PD: enfermedad de Parkinson; PiD: Pick disease; PrP: proteína priónica; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCA: ataxia espinocerebelosa; SBMA: atrofia muscular espinal y bulbar; SP: esporádico; TBP: proteína de unión a TATA-Box (SCA17); TRD: trastorno de expansión de repetición de trinucleótidos: se refiere al trastorno genético y se asocia con diferentes proteínas; VPSPr: prionopatía variable sensible a la proteasa. \* FTLD no es típico en AGD o PART; \*\* Solo SCAs con inclusiones de proteínas.

A pesar de la gran cantidad de modificaciones bioquímicas de estas proteínas ( [Tabla 2](#) ) (para las revisiones, ver: [ [19](#) , [22](#) , [23](#) , [24](#) , [25](#) , [26](#) , [27](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) , [31](#) , [32](#) , [33](#) ]), solo una pequeña actualmente se implementan en subtipos patológicos moleculares o para el desarrollo de biomarcadores. Por ejemplo, la clasificación molecular de la enfermedad priónica humana se basa en el patrón de transferencia Western de PrP<sup>res</sup> ( *es decir* , PrP resistente a PK) junto con el polimorfismo del codón 129 del *PRNP* [ [34](#) , [35](#) ]. Para A $\beta$ , las modificaciones bioquímicas no están incluidas en la clasificación de AD. Sin embargo, la observación de la existencia de diferentes etapas bioquímicas de la maduración agregada de A $\beta$  y de que diferentes variantes de los péptidos A $\beta$  pueden resultar de un procesamiento alternativo o de mutaciones que conducen a formas raras de AD familiar, tienen implicaciones para entender las fases temprana y tardía de AD con Relevancia para la caracterización e interpretación de la patología de tipo AD [ [27](#) ]. Las tauopatías se distinguen en función de la proporción de tres bandas repetidas (R) y 4R-tau y dos o tres de fosfo-tau principales (60, 64 y 68 kDa) en la transferencia Western de fracciones insolubles en sarkosil [ [25](#) , [36](#) , [37](#) ]. Las diferencias en la fosforilación de los epítomos de tau también pueden ser marcadores bioquímicos útiles. Por ejemplo, la evaluación de la patología neurofibrilar relacionada con la maraña sugirió que la fosforilación de la proteína tau en el extremo carboxilo podría estar entre los primeros eventos tau [ [38](#) ]. Un estudio reciente intentó una clasificación bioquímica de las tauopatías por inmunoblot, secuencia de proteínas y análisis de espectrometría de masas de tau insoluble en sarkosil y resistente a la tripsina [ [39](#) ]. Se ha demostrado que los patrones de bandas de los fragmentos C-terminales de tau son diferentes entre las diferentes tauopatías, y los patrones de bandas resistentes a la tripsina también son distintos [ [39](#) ]. La fosforilación en epítomos específicos también es importante en las  $\alpha$ -sinucleinopatías y en las proteopatías TDP-43; sin embargo, no son suficientes para distinguir los tipos de enfermedad actualmente definidos. Sin embargo, diferentes patrones de bandas de fragmentos C-terminales de TDP-43 fosforilados parecen diferenciar a los representantes de las proteinopatías TDP-43 multisistémicas [ [40](#) ]. Se detectó FUS en las fracciones solubles en SDS de un subconjunto de casos de FTLD, sin embargo, estos exámenes de inmunotransferencia no identificaron ninguna señal específica, lo que tendría relevancia para el subtipo [ [41](#) ].

**Tabla 2** Las proteínas relacionadas con la neurodegeneración y sus modificaciones con relevancia potencial para la clasificación de la enfermedad (resumidas de las referencias

[ [21](#), [22](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#), [28](#), [29](#), [30](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#), [39](#), [40](#), [41](#) ]).

Proteína	Comentarios sobre modificaciones con posible relevancia para la clasificación
A $\beta$	Los péptidos A $\beta$ se producen por la escisión secuencial por diferentes proteasas (p. Ej., B- seguidas de $\gamma$ -secretasas)
	Los péptidos A $\beta$ 1-40 / 1-42 son los componentes más abundantes de los depósitos de A $\beta$
	También se ha descrito el truncamiento N-terminal de las especies de péptido A $\beta$ solubles e insolubles, así como las especies A $\beta$ truncadas en el extremo C (1-37 / 38/39)
	Los depósitos de A $\beta$ pueden tener una resistencia distinta a la PK
	Aspectos adicionales: modificaciones de piroglutamato en los residuos 3 u 11 (A $\beta$ N3pE y A $\beta$ N11pE); isomerización / racemización (D-Asp o L-isoAsp en N1, N7); glicosilación; fosforilación en el residuo de serina 8 y 26 (pSer8A $\beta$ y pSer26A $\beta$ )
PrP	La forma celular fisiológica de PrP (PrPC) es una proteína sensible a PK soluble en detergentes que tiene fragmentos truncados endógenamente, mientras que la PrP <sup>Sc</sup> asociada a la enfermedad es insoluble en detergentes y resistente al tratamiento con PK (denominada PrP <sup>Pres</sup> )
	Sobre la base de las diferencias en la movilidad electroforética y la secuencia N-terminal de los fragmentos del núcleo, se distinguieron diferentes formas de PrP <sup>Pres</sup> . La especie PrP <sup>Pres</sup> más común es PrP27-30. Otros fragmentos son, por ejemplo, PrP 11, PrP7-8, PrP14, PrP-CTF12 / 13, PrP16-17 y PrP17.5-18.
	También se ha descrito la forma oligomérica de PrP.
Tau	El empalme alternativo genera seis isoformas, que están presentes en el cerebro humano adulto; En base a la ausencia o presencia de las isoformas del exón 10 tau, se distinguen tres o cuatro dominios de repetición (3R, 4R)
	La hiperfosforilación es una modificación común.
	Las tauopatías se distinguen según la relación de 3R y 4R-tau y dos o tres bandas principales de fosfo-tau (60, 64 y 68 kDa) en la transferencia de Western de fracciones insolubles en sarkosil
	Further aspects: N- and C-terminal truncation, glycosylation, glycation, nitration of tyrosine residues, transglutamination, deamidation; acetylation; oligomer; the banding patterns of C-terminal fragments of tau and the trypsin-resistant band patterns are distinct among tauopathies
a-Syn	Phosphorylation at serine 87 and 129 (most relevant) and at tyrosine 125 residue
	Further aspects: Nitration, glycosylation, C-terminally truncated species; oligomer forms (also physiological native oligomers called multimers: $\alpha$ -synuclein exists in various conformations and oligomeric states in a dynamic equilibrium); PK-resistant form is also described
TDP-43	Phosphorylation on serine 379 (S379), S403, S404, S409, S410 residues
	Further aspects: ubiquitinylation and abnormal cleavage; oligomer; C-terminal fragments detected in disease
FUS	Se detectó FUS en las fracciones solubles en SDS de un subconjunto de casos de FTLD

[Abrir en una ventana separada](#)

#### 4. Subtitulado Patológico Molecular

Para la clasificación neuropatológica se consideran algunos de estos aspectos bioquímicos; sin embargo, actualmente el paso más importante es evaluar la localización y distribución de proteínas [ [42](#) ]:

Los depósitos extracelulares comprenden depósitos con inmunorreactividad para A $\beta$  o PrP. Es importante destacar que la PrP asociada a la enfermedad muestra un patrón sináptico de deposición.

Las proteínas principales que se depositan intracelularmente incluyen las proteínas tau,  $\alpha$ -sinucleína, TDP-43, FUS / FET y aquellas asociadas con trastornos de repetición de trinucleótidos o enfermedades hereditarias raras.

Otra faceta de la clasificación basada en neuropatología es el hecho de que muchos depósitos de proteínas muestran una participación jerárquica de las regiones del cerebro. Esto también se menciona en el marco de la propagación de tipo priónico. Cabe señalar que en la estadificación priónica de la deposición de proteínas no está establecido. El concepto de propagación de tipo priónico se deriva de observaciones de que la patología del tipo de enfermedad priónica y los depósitos de PrP se propagan dentro del SNC a través de los axones centrales de vías específicas después de la inoculación experimental [ [43](#), [44](#) ]. Los hallazgos recientes sugieren que las semillas de proteínas asociadas a la enfermedad son componentes esenciales en el inicio y la expansión de proteínas agregadas en diversas NDDs [ [45](#) ], aunque la transmisión de humano a humano del fenotipo completo de una enfermedad, en la actualidad, solo se ha comprobado para las enfermedades por priones. Los estudios en seres humanos revelaron vías particulares por las cuales la patología de proteínas específicas de la enfermedad podría propagarse a través del SNC complementando las evidencias experimentales (cultivo de células y modelos animales) de los mecanismos moleculares de la propagación de proteínas en la AD (con tau y A $\beta$ ), FTLD-tau (con tau), PD (con  $\alpha$ -sinucleína), ALS y FTLD-TDP (ambos con TDP-43) [ [46](#) ]. Además, se ha demostrado la agregación sembrada y la diseminación de célula a célula en modelos de cultivos celulares para proteínas mutadas de trastornos hereditarios (p. Ej., Huntingtina, ataxinas y

superóxido dismutasa 1, SOD1) [ 47 ]. Además de proporcionar una base para desarrollar estrategias terapéuticas que detienen la propagación de los depósitos de proteínas, este concepto tiene implicaciones importantes para la clasificación, la investigación de biomarcadores y la correlación clínico-patológica, ya que se pueden distinguir las etapas o fases tempranas y tardías de ciertas enfermedades.

## 4.1. Enfermedad de Alzheimer

### 4.1.1. Resumen de las características neuropatológicas

La AD se caracteriza por la deposición extracelular de fibrillas A $\beta$  y por la acumulación intraneuronal de proteína tau anormalmente fosforilada. La AD preclínica se puede discutir *in vivo* según la presencia de biomarcadores [ 48 , 49 ] o *post mortem* la presencia de alteraciones neuropatológicas de tipo AD a pesar de que no hay signos de deterioro cognitivo durante la vida. Para la patología tau, solo se consideran las inmunorreactividades neuronales tau (hilos neuropilos, ovillos neurofibrilares y pretangles). Las fibrillas A $\beta$  pueden depositarse en el parénquima en forma de placas y en las paredes de los vasos sanguíneos como angiopatía amiloide cerebral (CAA). Los depósitos de A $\beta$  parenquimatosos muestran diferentes morfologías, como estrellados (probablemente relacionados con astrocitos), depósitos difusos (divididos en lanudos, similares a lagos o subpiales) o depósitos focales (como aquellos con o sin un núcleo denso), y otras morfologías raras como Placas de algodón [ 23 ]. Los distintos tipos de placa se relacionan principalmente con su distribución anatómica [ 27 ]. Existen estudios que describen los depósitos de A $\beta$  intraneuronal con relevancia para la comprensión de la patogénesis [ 50 , 51 , 52 , 53 , 54 , 55 ]. Las diferencias en los anticuerpos y los tratamientos previos utilizados dificultan la evaluación armonizada de A $\beta$  intracelular y, por lo tanto, no se incluye en la clasificación de AD ni para definir ningún subtipo. Además, no hay cuerpos de inclusión de A $\beta$  intracelulares ubiquitinados descritos en la EA, como lo han sido para tau,  $\alpha$ -sinucleína, TDP-43, FUS e incluso para PrP [ 56 ]. La importancia de la A $\beta$  astrocítica también espera una aclaración [ 23 ].

### 4.1.2. Aspectos de la clasificación

Para la clasificación y el diagnóstico de la EA, se deben documentar las etapas de la degeneración neurofibrilar y las fases de la deposición de A $\beta$ . La patología proteica en la EA a menudo sigue un patrón estereotipado que fue conceptualizado por Braak y colaboradores, ya sea como un esquema de estadificación para la patología neurofibrilar (tau) [ 57 , 58 ] o como fases para el depósito de A $\beta$  [ 59 ]. Con respecto a la patología tau, las áreas estratégicas incluyen el córtex transentorinal (estadio I), el córtex entorrinal (estadio II), los giros temporales inferior (estadio III) y el temporal medio (estadio IV), mientras que para los estadios finales se necesita un examen de la corteza occipital ( para la etapa V y la corteza estriada para la etapa VI) [ 57 , 58 , 60 ]. Otros estudios demostraron que los núcleos subcorticales también muestran una patología tau temprana [ 61 , 62 ], indicada también como estadios subcorticales tempranos a, b, c [ 63 , 64 ] o como fase evolutiva precortical temprana [ 65 ]. Con respecto a la deposición de A $\beta$ , se propusieron cinco fases por la participación progresiva de áreas isocorticales (fase 1), hipocampo y corteza entorrinal (fase 2), ganglios basales y diencefalo (fase 3), tronco cerebral (fase 4) y cerebelo (fase 5). Esto se acompaña con frecuencia, pero no inevitablemente, de CAA que se distingue como capilar (tipo 1) o no capilar (tipo 2), y también muestra 3 etapas [ 66 , 67 ]. Junto con el puntaje semicuantitativo clásico de las placas neuríticas [ 68 ], las etapas de Braak y las fases de Thal se incluyen en los criterios neuropatológicos recientes de la NIA-AA para la AD [ 69 ]. Debe señalarse, sin embargo, que el uso de la microscopía de fluorescencia con tioflavina-S para la evaluación de la distribución de los enredos neurofibrilares condujo a la propuesta de subtipos clínico-patológicos de EA, por ejemplo, preservación del hipocampo, típico, o predominio límbico [ 70 ]. Otro estudio sugirió casos de enredo intensivo y placa intensiva [ 71 ]. Estos estudios abogan por una mayor subclasificación de AD. Por otro lado, se debe enfatizar que tanto la tau fosforilada como la A $\beta$  pueden verse en individuos jóvenes sanos [ 63 , 64 , 72 , 73 ], por lo que los límites entre enfermos y no enfermos o pre-enfermos deben definirse con mayor precisión.

En resumen, para la clasificación actual de AD, las fases de la deposición de A $\beta$ , incluida la aparición de placas neuríticas, y las etapas de la degeneración neurofibrilar (patología tau) deben documentarse junto con la presencia y las etapas de los diferentes tipos de CAA. Actualmente, los marcadores bioquímicos (que se resumen en la [Tabla 2](#)) aún no se han implementado en otros subtipos de AD.

## 4.2. Enfermedades priónicas

### 4.2.1. Resumen de las características neuropatológicas

La inmunohistoquímica para la PrP asociada a la enfermedad es importante para el diagnóstico neuropatológico (definido). Debido a la falta de anticuerpos conformacionales disponibles comercialmente, se requieren tratamientos previos especiales, como la proteinasa-K (PK), ácido fórmico y autoclave para eliminar la detectabilidad de la PrP<sup>C</sup> fisiológica [ 74 ]. Los principales depósitos de PrP asociados a la enfermedad comprenden inmunopositividad perineuronal difusa / sináptica, fina o gruesa, parcheada / perivacuolar, similar a la placa (que carece de características amiloides, llamadas así placas de PrP), y placas amiloides [ 24 ]. En la forma idiopática (o esporádica) de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), estos depósitos se correlacionan bien con el fenotipo molecular, que se basa en el examen bioquímico de la PrP<sup>res</sup> (PrP resistente a PK) y la evaluación del codón 129 del *PRNP* [ 34 , 35 , 75 ]. En la variante relacionada con la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) CJD

se pueden detectar morfologías adicionales, tales como las placas floridas características, *es decir*, placas amiloides rodeadas por un collar de vacuolas e inmunorreactividades PrP adicionales tales como múltiples placas de racimo pequeñas, amorfas y estelares. como depósitos PrP pericelulares y perivasculares [ 76 ]. Se cree que son únicos, aunque se han descrito estructuras similares a placas floridas en la ECJ iatrogénica [ 77 ]. Los órganos periféricos también muestran una acumulación de PrP asociada a la enfermedad en los humanos, dependiendo del subtipo etiológico [78 , 79 , 80 , 81 , 82 , 83 , 84 ]; algunos de estos pueden usarse para la práctica diagnóstica (p. ej., tejido linforeticular en la variante de ECJ [ 85 ]). La deposición de la pared del vaso sin angiopatía amiloide se ha descrito en la ECJ variante y esporádica [ 86 ]. En ciertas enfermedades priónicas genéticas se ha descrito CAA [ 87 ]. En el trastorno recientemente reportado llamado prionopatía sensible a la proteinasa (VPSPr), las morfologías características son depósitos de PrP similares a objetivos en un fondo focal o más difuso de tinción puntiforme o sináptica en el cerebro, además de depósitos en forma de puntos y pequeñas placas [88 ]. En la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), las placas amiloides, incluidas aquellas con núcleos multicéntricos, son hallazgos muy específicos [ 87 ]. El insomnio familiar fatal (FFI) se caracteriza por una mutación específica ( PRNP D178M-codon 129M) junto con una degeneración talámica selectiva (observada también en el insomnio fatal esporádico), aunque los depósitos de PrP se pueden detectar en otras regiones del cerebro [ 89 , 90 , 91 ]. Estos trastornos están asociados con un patrón de transferencia Western específico de PrP<sup>res</sup>. En una cohorte de casos con degeneración talámica selectiva, describimos una distribución intraneurítica peculiar en las regiones neocorticales, a pesar de la falta de PrP detectable resistente a PK [ 92 ].

Si bien los depósitos de PrP extracelulares y presinápticos predominan en las morfologías detectadas por la inmunotinción de PrP, también se pueden observar inmunorreactividades de PrP intraneuronales. En un estudio sistemático reciente, distinguimos cuatro tipos de inmunopositividades de PrP neuronales [ 56 ]. Se ha demostrado que uno de estos (tipo II) se asocia con el sistema endosomal-lisosomal (ELS). Curiosamente, de manera similar a los cerebros con ECJ [ 93 ], los endosomas y los lisosomas están agrandados y desempeñan un papel importante en la patogénesis de la EA [ 94 ]. Por otro lado, otro tipo (tipo IV) de depósito de PrP intraneuronal observado en la ECJ genética (E200K) mostró inmunoreactividad a la ubiquitina y se localizó ultrastúvicamente en estructuras de tipo agresivo y en vacuolas autofágicas [ 56 ]. Esto contrasta con AD, donde estos no han sido demostrados. La presencia de inmunorreactividad de PrP intraneuronal en endosomas y lisosomas respalda los hallazgos ultraestructurales en animales y modelos experimentales de enfermedades priónicas [ 95 , 96 , 97 , 98 , 99 , 100 ] y sugiere que esta vía es una forma importante para la captación neuronal de proteínas patológicas, *es decir*, de la “propagación tipo prion”.

Finalmente, se debe tener en cuenta que además de la inmunohistoquímica, un método especial, la transferencia de tejido embebida en parafina (PET-blot) en la que se colocan secciones de tejido en una membrana de nitrocelulosa y se digiere con PK que conduce a la transferencia de la enfermedad. La PrP asociada en la membrana [ 101 ] es una herramienta excelente para confirmar la PrP resistente a PK. Sin embargo, en comparación con la inmunohistoquímica, ofrece menos posibilidades de analizar la distribución subcelular.

#### 4.2.2. Aspectos de la clasificación

Hay dos aspectos de la clasificación de las enfermedades priónicas. La primera se basa en la etiología; Se distinguen formas idiopáticas, adquiridas y genéticas. Los fenotipos clínico-patológicos incluyen ECJ (esporádico, iatrogénico, variante o genético), kuru, GSS e insomnio familiar o esporádico fatal ( Tabla 1 ) [ 102 ]. El segundo se basa en la inmunotinción para PrP asociada a la enfermedad, el examen bioquímico del tamaño del núcleo resistente a PK de la proteína prion anormal, PrP<sup>Sc</sup> (*es decir*, el tipo 1 migra a 21 kDa y el tipo 2 a 19 kDa) y la evaluación de el PRNP (mutaciones y el genotipo en el codón polimórfico 129; metionina, M o valina, V) [ 102 ]. De acuerdo con esto, la clasificación actual de la ECJ esporádica reconoce al menos seis subtipos moleculares principales y, además, sus combinaciones [ 34 , 35 , 75 , 103 ]. El patrón de transferencia de Western y la morfología de la inmunorreactividad de PrP se utilizan para sugerir la variante relacionada con la EEB, la VPCPr y ciertas formas genéticas de la enfermedad. La diferenciación de las formas genéticas o adquiridas requiere datos sobre la etiología (*es decir*, excluir las formas iatrogénicas) y la secuenciación del PRNP junto con la morfología (*es decir*, las formas genéticas como el tipo CJD, FFI o GSS).

### 4.3. Tauopatías

#### 4.3.1. Resumen de las características neuropatológicas

Para la práctica diagnóstica se utilizan anticuerpos contra las isoformas de tau y diferentes epítomos de fosforilación. La tau hiperfosforilada es el componente principal de las inclusiones neuronales y gliales. Las tauopatías se clasifican como primarias o secundarias. Basado en la distribución celular de la patología tau, trastornos con neuronales (enfermedad de Pick, Pd; DA, enredo neurofibrilar (NFT) -demencia o tauopatía primaria relacionada con la edad, PARTE), neuronal mixta y glial (parálisis supranuclear progresiva, PSP; degeneración corticobasal, CBD; enfermedad de grano argirofílico, AGD) y formas predominantes de glía (tauopatías gliales globulares, GGT) se pueden distinguir. La clasificación neuropatológica se ajusta a diferentes bandas e isoformas demostradas en transferencias Western de tau insoluble [ 37 , 104 ].

Las inmunorreactividades neuronales tau comprenden (1) pretangles; (2) NFTs; (3) recoger los cuerpos; (4) inclusiones citoplasmáticas esféricas; (5) neuritas distróficas; (6) hilos; y (7) granos [ 105 ]. Estos son variablemente argyrophilic o ubiquitin / p62 inmunoreactivos. Por ejemplo, se piensa que los pretangles representan una etapa temprana de desarrollo hacia las NFT ubiquitinadas y argirofílicas [ 106 ].



Los astrocitos muestran una variedad de inmunorreactividades tau, a menudo etiquetadas con diferentes terminologías. Se observan cuatro tipos principales en las tauopatías primarias. La diferenciación de los astrocitos copetudos (PSP) de la placa astrocítica (CDB) es la más relevante [ 105 ]. Las inclusiones astrogliales globulares (GAI) se ven en GGT [ 107 , 108 ]. El término astrocito ramificado, que se refiere a las células con núcleos excéntricos y procesos de grosor ramificado positivo de Gallyas, se utilizó para describir los astrocitos tau positivos en PiD [ 109 ]. Además, dos morfologías adicionales se definieron recientemente en el marco de la astrogliopatía tau relacionada con el envejecimiento (ARTAG) [ 110 ]. ARTAG incluye astrocitos en forma de espina (TSA) en diversas ubicaciones (p. Ej., Subpial, subependimaria, perivascular, blanca y gris) y astrocitos granulares / difusos (GFA) que muestran una inmunopositividad de tau granular fina difusa a lo largo de procesos astrocíticos con inmunoreactividad de tau densa [ 110 ]. La mayoría de las estructuras inmunorreactivas de tau astrocítica son 4R positivas, sin embargo, los astrocitos ramificados en PiD y los astrocitos protoplasmáticos en PSP pueden mostrar inmunopositividad a 3R-tau [ 111 , 112 ]. Además, los sitios de fosforilación de tau, las modificaciones conformacionales, el truncamiento de tau y la ubiquitinación en los astrocitos difieren entre los diversos tipos de tauopatías [ 111 ].

La inmunoreactividad de Tau (por ejemplo, utilizando el anticuerpo AT8) en oligodendrocitos comprende cuerpos enrollados e inclusiones oligodendrogliales globulares (IEG) [ 107 , 108 ]. Los GOI son característicos para GGT. Si bien los cuerpos enrollados son sistemáticamente 4R-tau inmunorreactivos, las GOI ocasionales en las GGT también pueden contener 3R-tau [ 111 ].

Estas patologías tau se pueden observar en una amplia gama de afecciones neurodegenerativas, interpretadas como fenómenos "secundarios"; incluyendo trastornos genéticos, donde la patología molecular primaria involucra diferentes proteínas [ 105 , 113 ]. Además, estudios recientes informaron patologías tau inesperadas en trastornos que inicialmente no estaban relacionados con ellos. Por ejemplo, el aumento en la proporción de isoformas tau 4R / 3R y el contenido de proteína tau total y el aumento en el número de depósitos de tau similares a barras que abarcaban parcial o totalmente el espacio nuclear neuronal detectable por el anticuerpo específico para 4R (RD4) y con anticuerpos que reconocen la tau total Tau5 y HT-7) se han informado en cerebros con EH [ 114 ].

Hay una escasez de datos sobre la distribución anatómica de tau claramente "fosforilada" (" patrón de fosfo-tau ") en cerebros con NDD. Potencialmente, las alteraciones bioquímicas recientemente descritas, como la falta de tau acetilado en las inclusiones en AGD [ 115 ], o las diferencias en la fosforilación de epítomos de tau en enredos [ 38 ] o de fragmentos C-terminales y patrones de bandas resistentes a la tripsina en tauopatías [ 39 ] podría desarrollarse para permitir una mejor agrupación.

#### 4.3.2. Aspectos de la clasificación

A pesar de las muchas formas de modificaciones bioquímicas de la proteína tau ( Tabla 2 ) [ 31 ], la clasificación actual de las tauopatías se centra en la diferenciación de los tipos 3R y 4R y 3R + 4R mixtos, junto con los patrones de bandas de tau insoluble en sarkosil, y para Otras subclasificaciones se consideran la morfología y la distribución anatómica de las inmunoreactividades neuronales y gliales (astro y oligodendrogliales). Se implementan conceptos similares para caracterizar las patologías tau, que se asocian con trastornos de diversas etiologías [ 105 , 113 ]. Es importante destacar que, para algunas tauopatías, se ha sugerido que las alteraciones patológicas siguen un patrón estereotípico. De hecho, Saito y sus colegas [ 116 ] informaron tres etapas (expandidas a cuatro por Ferrer *et al.* [ 117 ]) de la patología de la DAG; Además, Williams *et al.* sugirió un sistema de clasificación para PSP, que refleja una participación progresiva de diferentes áreas anatómicas [ 118 ]. Recientemente, se ha sugerido que en piD, la neuropatología podría originarse en las cortezas límbicas / paralímbicas [ 119 ]; esto también se observó en una cohorte más pequeña de un subtipo GGT donde se demostró que la patología de la materia blanca afectaba a las áreas límbicas en una etapa temprana [ 120 ].

#### 4.4. $\alpha$ -sinucleinopatías

##### 4.4.1. Resumen de las características neuropatológicas

Las  $\alpha$ -sinucleinopatías pueden ser neuronas o glía predominantes [ 121 ]. La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y PD muestra predominio de depósitos citoplasmáticos y neuríticos intraneuronales (cuerpos de Lewy de tipo cortical y de tronco cerebral y neuritas de Lewy), mientras que la atrofia de sistemas múltiples (MSA) está dominada por inclusiones citoplásmicas gliales (cuerpos de Papp-Lantos). A pesar de los estudios, que sugieren que el patrón bioquímico de  $\alpha$ -sinucleína puede diferir en los trastornos con cuerpos de Lewy y MSA [ 122 , 123 ], en la actualidad, solo se consideran los aspectos clínicos y morfológicos para la clasificación de  $\alpha$ -sinucleinopatías.

Para PD y DLB solo se evalúan los cuerpos de Lewy y las neuritas para las clasificaciones de diagnóstico. Algunos estudios sugieren que, además de la  $\alpha$ -sinucleína, otros depósitos de proteínas en el cuerpo estriado, en particular A $\beta$  y menos tau, pueden ser un sustrato morfológico para la distinción entre DLB y PD con demencia [ 124 , 125 ]; estos se distinguen actualmente sobre todo por criterios clínicos. Los cuerpos de Lewy pueden detectarse mediante tinciones tradicionales; Sin embargo, la inmunohistoquímica revela estructuras mucho más patológicas. El mapeo de otras inmunoreactividades de  $\alpha$ -sinucleína como herramienta para una subclasificación adicional se ve obstaculizado por el hecho de que diferentes estudios utilizaron distintos anticuerpos anti- $\alpha$ -sinucleína. La mayoría de los anticuerpos, que se generan contra diferentes epítomos de la proteína, reaccionan de forma cruzada con el monómero, la forma fisiológica de la  $\alpha$ -sinucleína, y muestran una tinción sináptica en cerebros no enfermos [ 126 , 127 , 128 , 129 ]. Además, se utilizan diversos métodos de recuperación de epítomos, que también

deben armonizarse [ 126 , 127 ]. Por lo tanto, el tipo de inmunorreactividades y la cantidad de estructuras intracelulares y neuríticas inmunolabilizadas varían significativamente entre los anticuerpos y los tratamientos previos utilizados. Aunque la forma de  $\alpha$ -sinucleína resistente a PK se considera asociada a la enfermedad en un nivel bioquímico [ 130 ], el uso de PK como una herramienta de tratamiento previo para la inmunohistoquímica muestra inmunorreactividades variables en cerebros enfermos pero no enfermos, dependiendo de en el anticuerpo utilizado. Un estudio en el que se utilizó PET-blot (de manera similar a la utilizada en la enfermedad priónica) sugirió que un patrón de tipo sináptico se asocia con DLB [ 131 , 132 ]. Curiosamente, utilizando métodos inmunohistoquímicos, este patrón no puede detectarse claramente como un fenómeno específico de la enfermedad ( *es decir*, se observa también en los controles) o se solapa con la tinción difusa de neuropilo, y depende en gran medida del anticuerpo utilizado [ 127 , 128 , 133 ]. De hecho, es probable que las especies extremadamente resistentes a la PK reveladas representen agregados con alto contenido de hojas beta que se producen al final del proceso de plegado incorrecto [ 130 ]. Curiosamente, el ensayo de ligamiento de proximidad [ 134 ] y los estudios inmunohistoquímicos con un anticuerpo que reacciona con los oligómeros de  $\alpha$ -sinucleína [ 128 ] muestran que los oligómeros de  $\alpha$ -sinucleína en el cerebro humano muestran una resistencia a PK distinta en comparación con los monómeros de fibrillas. Se debe tener cuidado, ya que Mori y sus colegas encontraron una fuerte inmunorreactividad sináptica e inesperada de la glial utilizando el tratamiento con PK de las muestras de cerebro en individuos no enfermos [ 135 ]. En resumen, el tratamiento con PK podría afectar diferencialmente la detectabilidad de oligómeros, monómeros o formas fibrilares de  $\alpha$ -sinucleína.

Un estudio reciente sugirió que mediante el uso de un ensayo de ligamiento por proximidad de  $\alpha$ -sinucleína podrían observarse otras alteraciones patológicas en las neuronas en los trastornos del cuerpo de Lewy [ 134 ]. Los autores informaron que el método utilizó la detección de los llamados cuerpos pálidos en las neuronas con mayor sensibilidad y encontró una patología oligomérica de  $\alpha$ -sinucleína en áreas neuroanatómicas antes de las inmunorreactividades de  $\alpha$ -sinucleína observadas con el anticuerpo  $\alpha$ -sinucleína utilizado para inmunohistoquímica en su estudio. Debe señalarse, sin embargo, que en comparación con muchos anticuerpos que se utilizan en diferentes estudios, que reaccionan de forma cruzada con la  $\alpha$ -sinucleína monomérica, anticuerpos que detectan formas específicas de la enfermedad como la fosfo- $\alpha$ -sinucleína en Ser129 u oligómeros, también revelan patología más prominente de  $\alpha$ -sinucleína [ 128 , 129 , 136 , 137 ]. Estos incluyen pequeñas neuritas delgadas y perfiles en forma de puntos en el neuropilo, haces de hilos y, de manera variable, también patología glial de  $\alpha$ -sinucleína. Además, muchos anticuerpos marcan puntos finos en las neuronas, que no reaccionan con p62 o ubiquitina, y se consideran preagregados, de manera análoga a los pretangles en las tauopatías [ 138 ]. Los exámenes ultraestructurales que utilizan un anticuerpo altamente específico de la enfermedad demostraron que, de manera similar a la observada en las enfermedades priónicas humanas, se asocian con el ELS [ 136 ] que respalda el concepto de diseminación y captación de la  $\alpha$ -sinucleína patológica por las neuronas en humanos. cerebro. Es importante destacar que el papel de los ELS en la patogénesis de las enfermedades de cuerpos de Lewy ha sido respaldado por estudios genéticos [ 139 ]. Por lo tanto, como ya se sugirió para las enfermedades priónicas [ 93 ], la EP también se podría interpretar como una forma de trastorno de almacenamiento donde la sobrecarga del ELS conduce a la acumulación de una proteína [ 139 ].

Los hallazgos recientes indican que los cambios en los niveles de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en cíngulos y corticales temporales coincidieron con la aparición temprana de la patología del cuerpo de Lewy en el bulbo olfativo y la sustancia negra, aunque esto faltaba en la región cortical [ 140 ]. Además, las propiedades de la  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en Ser129 cambian con la progresión de la histopatología de tipo Lewy en el cerebro humano [ 141 ]. La observación de que la fosforilación de la  $\alpha$ -sinucleína y el truncamiento de la  $\alpha$ -sinucleína son eventos normales en el cerebro humano adulto enfatiza la necesidad de una evaluación cautelosa y armonizada de las patologías relacionadas con la  $\alpha$ -sinucleína, incluso si no contradice necesariamente el papel putativo de la  $\alpha$  fosforilada. sinucleína Ser129 o  $\alpha$ -sinucleína truncada en la formación de cuerpos de Lewy [ 142 ].

Además, en las enfermedades del cuerpo de Lewy relativamente poco apreciadas, las inmunorreactividades de la  $\alpha$ -sinucleína se pueden ver en los astrocitos y menos frecuentemente en los oligodendrocitos. Curiosamente, la inmunorreactividad astrocítica se puede observar cuando se usa un anticuerpo que reconoce la región NAC de la molécula de  $\alpha$ -sinucleína y el tratamiento previo con ácido fórmico [ 143 ], pero también se ven con un anticuerpo específico de la enfermedad (incluidos los oligómeros) [ 136 ]. Se ha sugerido que la cantidad de inmunorreactividad de  $\alpha$ -sinucleína astrocítica se correlaciona con las inmunorreactividades neuríticas finas y puntuales, pero no con las intracitoplasmáticas neuronales [ 136 ]. Curiosamente, los astrocitos también absorben la  $\alpha$ -sinucleína [ 136 ]. El papel de la astrogliosis se enfatiza en las  $\alpha$ -sinucleinopatías [ 144 , 145 ]. A pesar de los estudios sobre la relación de la microglia con la patología de  $\alpha$ -sinucleína y las observaciones experimentales sobre el papel de las células de la microglía en la patogénesis de las  $\alpha$ -sinucleinopatías [ 146 ], no existe una demostración inequívoca de una deposición significativa de la  $\alpha$ -sinucleína patológica en la microglia en el cerebro humano enfermo. Finalmente, se han documentado otros depósitos inmunoreactivos de  $\alpha$ -sinucleína, ejemplificados por depósitos en el endotelio, células perivasculares, nervios craneales, retina, pero también en órganos periféricos y piel [ 136 , 147 , 148 , 149 , 150 , 151 , 152 , 153 , 154 , 155 , 156 , 157 , 158 , 159 ]. Estos estudios nos ayudan a comprender cómo la  $\alpha$ -sinucleína patológica llega a los fluidos corporales y brinda la posibilidad de desarrollar biopsias como biomarcadores basados en tejidos [ 158 , 160 ]. De nuevo, se debe tener cuidado con la forma en que se interpretan las inmunorreactividades, ya que la mayoría de los anticuerpos disponibles comercialmente reaccionan de forma cruzada con la forma fisiológica monomérica de la  $\alpha$ -sinucleína, que luego se puede detectar en las células epiteliales. Con respecto a la reacción cruzada de fosfo- $\alpha$ -sinucleína con proteínas de neurofilamento o la fosforilación inducida por estrés de la  $\alpha$ -sinucleína no debe interpretarse como una alteración específica de la enfermedad [ 161 ].

En los casos con MSA, la patología predominante comprende inclusiones oligodendrogliales de Papp-Lantos, además se describen las inclusiones neuronal citoplásmica y nuclear. Los hallazgos recientes reportan una patología neuronal más amplia de  $\alpha$ -sinucleína [ 162 ]. La inmunorreactividad de  $\alpha$ -sinucleína se ha descrito en astrocitos subpiales y periventriculares en MSA

de larga duración [ 163 ] y también en células de Schwann [ 164 ]. La biopsia de piel puede mostrar diferencias en comparación con las muestras de pacientes con EP [ 156 , 159 ].

#### 4.4.2. Aspectos de la clasificación

La clasificación de las enfermedades con cuerpos de Lewy requiere la documentación de los datos clínicos (trastorno del movimiento o deterioro cognitivo como síntoma temprano) y la distribución del cuerpo de Lewy y la patología de la neurita de Lewy. El análisis de grupos sugiere que existen subtipos de EP [ 165 ], además, el DLB podría ser diferente de la PD y la PD con demencia [ 166 , 167 ]. Si bien existen diferencias en la distribución de la patología de la sinucleína  $\alpha$  y las deposiciones de proteínas concomitantes, no existen características bioquímicas o morfológicas que permitan una distinción inequívoca de los subtipos moleculares potenciales de los trastornos del cuerpo de Lewy.

Actualmente, se utilizan dos abordajes neuropatológicos. Una es la estadificación de la patología de  $\alpha$ -sinucleína según Braak, basada en la afectación de la médula oblonga (etapa 1), pons (2), mesencéfalo (3), en particular, la sustancia negra, áreas límbicas (4), y áreas neocorticales (5) y (6) [ 168 ]. Otra clasificación se origina en Kosaka [ 169 ] y se implementó en los criterios diagnósticos para DLB ( *es decir* , tipos de tronco encefálico, límbico y neocortical) [ 170 ]. Otra forma está representada por cuerpos de Lewy restringidos a la amígdala [ 171 , 172 ]. Dado que el bulbo olfativo es una región afectada desde el principio, hay sugerencias para una mayor clasificación; el llamado sistema de estadificación unificado para los trastornos del cuerpo de Lewy sugiere la clasificación de los casos en una de las siguientes etapas: I. Solo bulbo olfativo; IIa Predominante del tronco cerebral IIb Predominante límbico; III Tronco Cerebral y Límbico; IV Neocortical [ 173 ]. Cabe señalar que no todos los casos siguen estrictamente las etapas de Braak que apoyan la noción de que existen subtipos de enfermedades con cuerpos de Lewy en los que la patología de  $\alpha$ -sinucleína se genera "espontáneamente" en una región específica [ 174 ]. Al igual que con las patologías tau, las patologías relacionadas con Lewy se pueden observar en una amplia gama de trastornos con diversas etiologías [ 166 , 175 , 176 ]. Parece que la distribución de la patología de  $\alpha$ -sinucleína y la presencia de más depósitos de proteínas (por ejemplo, A $\beta$ ) es un aspecto importante para la clasificación de diferentes trastornos del cuerpo de Lewy clínicamente diferentes [ 166 ]. Es importante destacar que existen patrones de inmunorreactividad adicionales descritos en las enfermedades del cuerpo de Lewy (ver [Sección 4.4.1](#) ), Dependiendo del anticuerpo utilizado. La evaluación meticulosa de estos podría ayudar a definir los subtipos. Actualmente, los marcadores bioquímicos (resumidos en la [Tabla 2](#) ) no están implementados en subtipos adicionales de PD o DLB.

De manera similar a la MSA, los subtipos clínicos están definidos [ 177 ], sin embargo, estos no pueden traducirse claramente en diferencias bioquímicas o morfológicas. Para el diagnóstico de MSA, la presencia de inclusiones oligodendrogiales (cuerpos de Papp-Lantos) es suficiente [ 178 ]. La distribución de las inclusiones gliales sigue un predominio estriatonigral u olivopontocerebeloso en un subconjunto de casos correspondientes a la clasificación clínica de MSA-P (parkinsonismo dominante) y MSA-C (predominio de los síntomas cerebelosos) [ 177 ]. Recientemente, se ha descrito otro tipo con FTLD [ 179 , 180 ]; se necesitan estudios adicionales para determinar si están asociados con alguna firma molecular reconocible.

#### 4.5. TDP-43 Proteinopatías

##### 4.5.1. Resumen de las características neuropatológicas

El TDP-43 es un componente importante de las inclusiones positivas a la ubiquitina que caracterizan la ELA y una forma común de FTLD. Además de las formas esporádicas, varias mutaciones en diferentes genes, incluyendo *C9orf72* (la más frecuente), granulina ( *GRN* ), proteína que contiene valosina ( *VCP* ), *TARDBP* , *SQSTM1* (secuestro), *DCTN1* (dynactin) y *OPTN*(optineurina) Se ha informado que están asociados con la proteinopatía TDP-43 [ 181 , 182 , 183 , 184 , 185 , 186 , 187 , 188 , 189 , 190 ]. El espectro de las estructuras inmunorreactivas de TDP-43 incluye inclusiones citoplásmicas neuronales (NCI), neuritas distróficas (DN), inclusiones intranucleares neuronales (NII) e inclusiones citoplásmicas gliales (GCI). Los estudios de co-localización con el marcador de oligodendroglia TPPP / p25 demostraron que estos últimos son en su mayoría inclusiones oligodendrogiales [ 191 ]. Las inclusiones oligodendrogiales pueden ser delgadas en forma de cuerpo enrollado, pero también se han descrito morfologías globulares [ 183 , 192 , 193 , 194 , 195 ]. Existen otras estructuras patológicas, que se describen más específicamente, como las inclusiones parecidas a la madeja y las esféricas en las neuronas susceptibles en la ELA, o los agregados difusos o granulares, o parecidos a los guiones, que se dispersan a lo largo del dominio somatodendrítico neuronal y se extienden en la zona proximal. Partes del axón, consideradas también como "pre-inclusiones", ya que no están ubiquitinadas o p62 positivas [ 104 , 196 , 197 , 198 , 199 , 200 ]. De hecho, como "próximo paso", un pequeño número de neuronas muestra un agrupamiento del material agregado, que forma inclusiones esféricas y esféricas gruesas que están ubicuadas e inmunopositivas a p62 [ 197 ]. Nuestro estudio con microscopía electrónica de inmunomarcaje doble excluyó la colocalización del TDP-43 fosforilado (p) con el ELS [ 201 ], más tarde respaldado por hallazgos de otros que usaron un anticuerpo oligomérico TDP-43 [ 202 ]. Estos datos de alguna manera contrastan las observaciones sobre la citopatología neuronal en AD, enfermedades priónicas o PD, donde las proteínas específicas de la enfermedad se procesan dentro de los endosomas, y por lo tanto se ha sugerido un papel distinto del ELS en enfermedades de las neuronas motoras [ 93 , 94 , 136 , 201 , 202 ].

La patología TDP-43 se asocia frecuentemente con otros trastornos, como la enfermedad de Alzheimer, la DLB y, con frecuencia, con una esclerosis del hipocampo (HS; un trastorno que afecta a aproximadamente el 10% de las personas mayores de 85 años [ 203 ]) del envejecimiento (en aproximadamente el 90% de casos), pero también encefalopatía traumática crónica; algunos de

estos se asocian con factores de riesgo genéticos [ 19 , 203 , 204 , 205 , 206 , 207 ]. La distribución celular puede parecerse a la observada en FTLD-TDP con solo inclusiones nucleares neuronales raras. También hay características distintas, como neurofibrilar en forma de enredo [ 208 ] o estructuras en forma de grano [ 209 ], o grupos de hilos que se asemejan a placas astrocíticas en el CDB [ 210 ]. Un estudio reciente sugirió que la deposición de TDP-43 en AD sigue una progresión estereotípica en cinco etapas topográficas distintas, respaldada por correlaciones con neuroimágenes y características clínicas [ 211 , 212 ]: la etapa I involucra a la amígdala; la etapa II se disemina en la corteza entorrinal y el subículo; la etapa III muestra la participación de la circunvolución dentada y la corteza occipitotemporal; La etapa IV muestra una mayor propagación en la corteza temporal inferior; y finalmente la etapa V involucra la corteza frontal y los ganglios basales. Hatanpaa *et al.* informaron que las neuritas finas positivas para TDP-43 en la capa piramidal del hipocampo podrían ser una lesión precursora de HS [ 195 ]. Un estudio sobre la patología de TDP-43 en HS en DLB confirmó esto, lo que sugiere que HS en LBD comparte mecanismos de enfermedad subyacentes con FTLD-TDP [ 213 ].

#### 4.5.2. Aspectos de la clasificación

Originalmente, los subtipos de FTLD-U (donde U representa solo ubiquitina; más tarde designado como FTLD-TDP) se distinguieron usando los hallazgos de inmunohistoquímica de ubiquitina, y existían dos clasificaciones principales [ 214 , 215 ]. Recientemente se propuso un sistema de clasificación armonizado, que distingue cuatro subtipos (A – D) basados en el predominio y la distribución de inclusiones neuríticas (DN) y citoplásmicas neuronales (NCI) o intranucleares (NII) [ 186 ]. Brevemente, el tipo A se caracteriza por numerosos NCI y números variables de DN concentrados en la capa 2 de cortezas afectadas; el tipo B está predominado por numerosos NCI tanto en la capa cortical superficial como en la más profunda, pero también se pueden ver DN ocasionales; el tipo C está asociado con DN largos en todas las capas corticales; finalmente, el tipo D se caracteriza por numerosos NII, DN y NCI poco frecuentes. Curiosamente, las mutaciones genéticas pueden asociarse con tipos específicos, ejemplificados por la alta especificidad de las mutaciones de tipo D a *VCP* ; *GRN* es principalmente tipo A y *C9orf72* principalmente con tipo B o A [ 184 , 216 ]. Es importante destacar, sin embargo, los casos que llevan un *C9orf72* la mutación de repetición de expansión contiene inclusiones citoplásmicas neuronales p62-positivas adicionales, TDP-43, que están compuestas por proteínas de repetición dipeptídicas (traducidas de las *repeticiones de expansión C9orf72* ) [ 184 ].

Un estudio reciente que utilizó pTDP-43 inmunohistoquímica informó patrones de progresión de la enfermedad en casos de bvFTD [ 217 ]. En consecuencia, la patología pTDP-43 comenzó en los giros orbitales, gyrus rectus y amígdala; más tarde afectó al giro cingulado frontal y anterior medio, así como en las áreas del lóbulo temporal anteromedial, el giro temporal superior y medial, estriado, núcleo rojo, tálamo, y núcleos precerebelosos [ 217 ]. Los casos más avanzados mostraron afectación de la corteza motora, las neuronas somatomotoras bulbar y el asta anterior de la médula espinal, mientras que los casos con la mayor carga patológica mostraron también patología pTDP-43 en la corteza visual [ 217 ]. También se reconocieron cuatro etapas para la patología pTDP-43 relacionada con ELA [ 192 ]: Los casos de ELA con la carga más baja de la patología pTDP-43 mostraron afectación de la corteza motora agranular, núcleos motores del tronco del encéfalo de los nervios craneales V, VII y X-XII, y  $\alpha$ -motoneuronas de la médula espinal. Las crecientes cargas de patología mostraron afectación del neocortex prefrontal, los núcleos precerebelosos, la formación reticular del tronco encefálico y el núcleo rojo. Posteriormente, la patología pTDP-43 afectaba el neocortex y el estriado prefrontal y luego postcentral [ 192 ]. Finalmente, los casos con la mayor carga de lesiones pTDP-43 mostraron afectación de las porciones anteromediales del lóbulo temporal, incluido el hipocampo [ 192 ].

En resumen, el aspecto más importante para la clasificación de la enfermedad es la distribución anatómica y la morfología de los depósitos (fosforilados) -TDP-43 y la pérdida neuronal complementada por exámenes genéticos. Actualmente no hay propiedades bioquímicas, que se utilizan para la subclasificación de las proteinopatías TDP-43.

#### 4.6. FUS-Proteinopatías

La patología FUS caracteriza los casos de ELA familiar y un grupo raro de enfermedades con FTLD. Los trastornos esporádicos de la FTLD, como la enfermedad basofílica de inclusión corporal (BIBD), la FTLD-U atípica (aFTLD-U) y la enfermedad de inclusión del filamento neuronal intermedio (NIFID), presentan características neuronales (citoplásmicas / nucleares) e inclusiones citoplásmicas gliales inmunoreactivas para FUS, estableciendo así una nueva categoría (proteinopatías FUS / FET) [ 21 , 41 , 218 , 219 ]. La inmunorreactividad para otras proteínas FET es útil para distinguir los casos esporádicos y relacionados con la mutación del gen FUS [ 211 ]. Los tipos de inclusión y su distribución regional en FTLD son suficientes para distinguirlos en la mayoría de los casos. Además, la localización postsináptica de FUS también se consideró importante [ 220 ], pero no se tradujo en la clasificación de la enfermedad. En resumen, la clasificación de las proteinopatías FUS / FET se basa solo en criterios morfológicos; sin embargo, las distintas tinciones con proteínas FET también pueden ser útiles cuando se considera un origen genético [ 21 ].

#### 4.7. Formas raras de condiciones neurodegenerativas hereditarias con deposición de proteínas

Hay más formas de NDD genéticos con inclusiones de proteínas anormales, que comprenden proteínas codificadas por genes vinculados a trastornos neurológicos de repetición de trinucleótidos. Su base es la expansión de repeticiones de trinucleótidos inestables que dan cuenta de trastornos, que van desde trastornos infantiles hasta enfermedades de inicio tardío, como las ataxias hereditarias y la EH. En la EH [ 221 , 222 ] se detectaron inclusiones intraneuronales, intranucleares y neuríticas (axonales), en su mayoría ubicuadas y p62 positivas . Sobre la base del empeoramiento y la extensión topográfica del proceso

degenerativo del estriado, se ha desarrollado un sistema de clasificación neuropatológica [ 223]. Un gran grupo de trastornos representa la SCA y la atrofia dentatorubro-palidoluisiana (DRPLA), que presentan presentaciones clínicas heterogéneas y tienen antecedentes genéticos distintos con varios mecanismos mutacionales subyacentes [ 14 ]. Con respecto a los SCA no poliglutamínicos, se dispone de menos información, ya que son poco frecuentes o se han identificado recientemente como entidades clínicas [ 14 ]. La agregación de productos génicos en inclusiones intranucleares neuronales es una característica establecida de SCA1, SCA3 y SCA7, mientras que en SCA2 y SCA6 se reportan agregaciones citoplásmicas neuronales principalmente [ 14 ], mientras que las inclusiones gliales ubicuas se describen a menudo [ 224]. La atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA), también conocida como enfermedad de Kennedy, es una neuronopatía motora de progresión lenta, que está ligada al X y es causada por una expansión de la repetición de CAG en el gen del receptor de andrógenos (AR) [ 225 ] y frágil El síndrome de temblor y ataxia asociado a X (FXTAS, por sus siglas en inglés), que se asocia con repeticiones de CGG en el gen *FMR1* , también muestra inclusiones neuronales intranucleares [ 226]. En contraste, la expansión de GAA en la ataxia de Friedreich no se asocia con la formación de cuerpos de inclusión del producto génico [ 227 ].

Otro trastorno hereditario raro se asocia con el inhibidor de la serina proteasa neuroserpin; el gen codificador se asigna al cromosoma 3q26 [ 228 , 229 ]. Neuroserpin está presente en el citoplasma y los procesos neuronales, pero no en el núcleo [ 228 , 229 , 230 , 231 , 232 ]. En las NDD relacionadas con la ferritina, el defecto genético molecular reside en el gen del polipéptido de la luz de la ferritina ubicado en el cromosoma 19 [ 233 ]. Los depósitos de ferritina en el núcleo y el citoplasma de las neuronas y la glía, pero también en las células endoteliales, las células de la adventicia vascular, el plexo coroideo y las células leptomeníngeas y los órganos periféricos [ 233 ].

Otras enfermedades muestran similitudes con la patología de la EA incluyendo CAA; Sin embargo, la composición de la proteína es diferente. Se trata de trastornos genéticamente y bioquímicamente diversos, que muestran de manera uniforme las fibrillas amiloides depositadas en las paredes de los vasos sanguíneos de tamaño pequeño a mediano, en su mayoría arteriales, pero también en los capilares del parénquima y leptomeninges del SNC [ 234 ]. Las proteínas depositadas incluyen A $\beta$ , transtiretina, gelsolina, cistatina, PrP y proteína BRI2 [ 234]. Las características neuropatológicas de la demencia familiar británica se asemejan a la AD, incluidas las placas amiloides y preamiloides parenquimatosas, las patologías ABri-CAA y neurofibrilares de la maraña neurofibrilar, mientras que en la demencia familiar danesa, las lesiones parenquimatosas son principalmente de naturaleza preamiloidea y también existe una co-deposición frecuente de A $\beta$  [ 234 ].

Algunos trastornos adicionales exhiben inclusiones, que son inmunorreactivas solo para el sistema ubiquitina-proteasoma ( *es decir* , FTLN-UPS) o una variedad de proteínas como la enfermedad del cuerpo de inclusión intranuclear (INIBD). INIBD es un trastorno neurodegenerativo que presenta en su mayoría afecciones infantiles o fatales juveniles, mientras que en adultos se considera muy raro [ 235 ]. Se caracteriza por inclusiones nucleares eosinófilas que son inmunorreactivas para la ubiquitina y las proteínas relacionadas en neuronas, pero también en células gliales y en órganos periféricos [ 236 , 237 ]. Curiosamente, estas inclusiones están marcadas por anticuerpos contra proteínas relacionadas con la neurodegeneración, como la optineurina o FUS [ 238 , 239]. Aunque el INIBD es raro, se ha informado en estudios basados en la comunidad [ 18 ] y también puede asociarse con otros NDD raros como la ECJ [ 240 ].

Finalmente, hay enfermedades en las que no se puede detectar una inclusión específica (p. Ej., FTLN-ni; sin inclusiones) [ 185 ] a pesar de la presencia de neurodegeneración relacionada con el sistema. Algunas afecciones, como las asociadas con la acumulación de hierro en el cerebro, trastornos postencefálicos, traumatismos craneales u otras observadas en áreas geográficas restringidas (p. Ej., Complejo de parkinsonismo-demencia de Guam) se asocian con diversos espectros de lesiones de proteinopatía que recuerdan o se superponen con las características de Principales entidades de enfermedad de la enfermedad.

## 5. Síntesis de bioquímica, genética y morfología.

---

Los exámenes bioquímicos han mostrado varias diferencias entre las proteínas en condiciones fisiológicas y en enfermedades. Estas modificaciones pueden afectar la solubilidad y la capacidad de formación de fibrillas o la toxicidad de estas proteínas. Algunos de estos se superponen entre proteínas, como la formación de la estructura de la lámina  $\beta$ , los núcleos resistentes a las proteinasas, la oligomerización y la fosforilación. Sin embargo, en la actualidad, de un amplio espectro de modificaciones bioquímicas, solo unas pocas se han traducido a la práctica diagnóstica: resistencia a PK para PrP, fosforilación para tau,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43, diferencias de isoforma para tau y productos de escisión para A $\beta$ . La detección de productos truncados de tau y  $\alpha$ -sinucleína y oligómeros de A $\beta$ , PrP, tau o  $\alpha$ -sinucleína está comenzando a implementarse. Sin embargo, La distribución espacial y temporal de las diferentes especies de proteínas patológicas aún no se ha aclarado en detalle. Lo más importante es que necesitamos marcadores bioquímicos para definir subtipos clínicamente relevantes de proteinopatías.

La morfología y la distribución anatómica de las alteraciones patológicas aún predominan en la clasificación de AD,  $\alpha$ -sinucleinopatías, TDP-43 y FUS / proteinopatías FET ( *Tabla 3*). Las mutaciones genéticas también se asocian con las proteinopatías discutidas aquí. Por lo tanto, un fondo genético debe ser considerado en todos estos; Esto está fuera del alcance de esta revisión. El examen de polimorfismos genéticos influyentes, junto con aspectos bioquímicos, se ha implementado en la estrategia de subclasificación solo para enfermedades priónicas. Para las tauopatías, además de la morfología, se consideran los aspectos bioquímicos (isoformas). En cuanto a la distribución de los depósitos de proteínas patológicas, existen características superpuestas que se observan en diferentes proteinopatías, como la diferenciación (1) basada en el predominio de proteínas extra- (A $\beta$ , PrP) o intracelular (tau,  $\alpha$ -sinucleína, TDP-43, FUS) depósitos; (2) distinguen las formas predominantes neuronales de neuropatía neuronal mixta y glial predominante de proteinopatías; (3) la evaluación de etapas y fases se implementa en un número creciente de trastornos (PD, AGD, AD, proteinopatías TDP-43); (4) presencia de depósitos de proteínas intracelulares

que representan pasos iniciales (*es decir*, "pre-agregados") y estructuras ubiquitinadas que representan pasos posteriores de patologías de proteínas intracelulares.

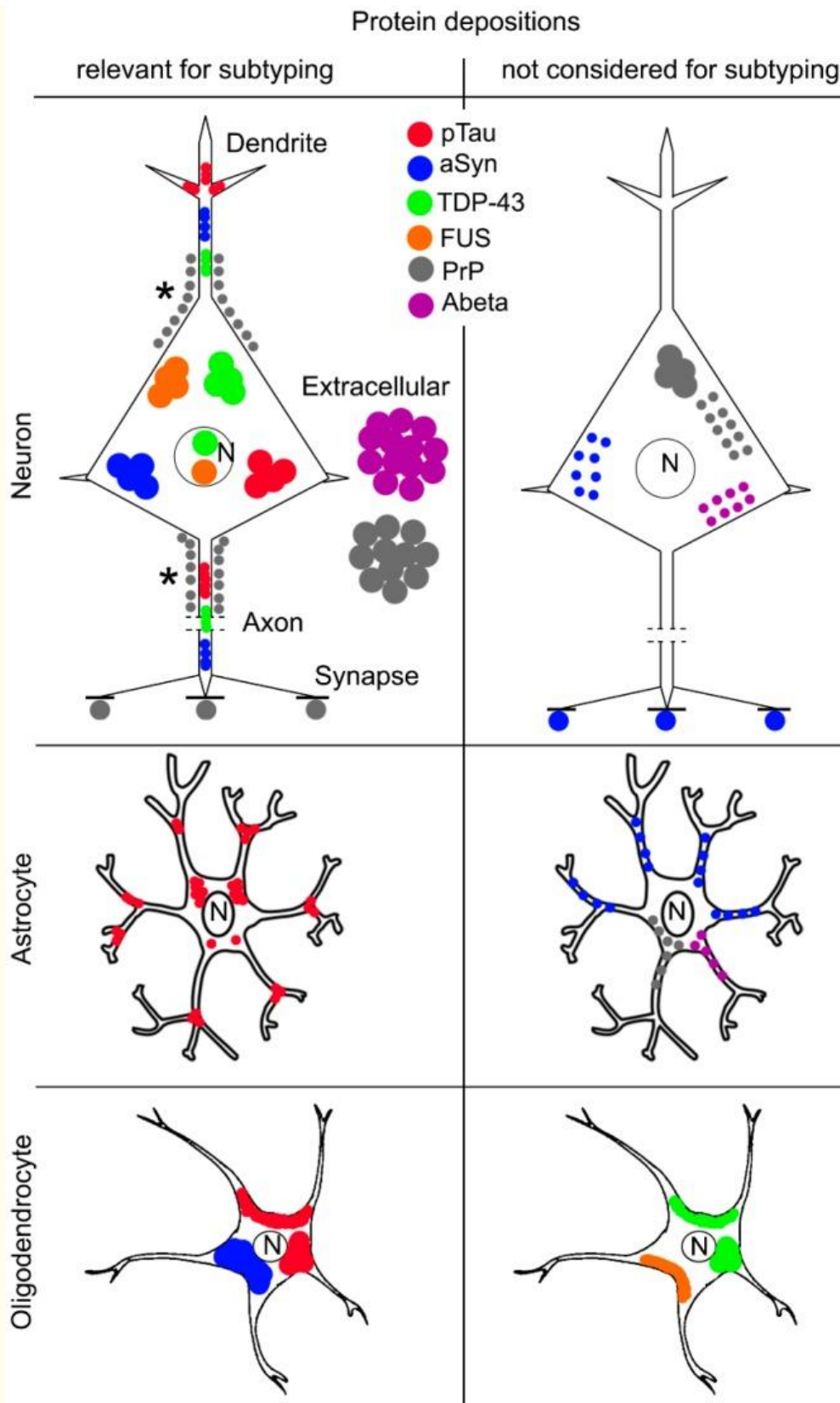
**Tabla 3**

Las características patológicas moleculares que actualmente se consideran para subtipos y aquellas que son específicas de la enfermedad pero que aún no se han implementado para las clasificaciones. \* Depende también del método (*es decir*, inmunohistoquímica o método de bloqueo de tejido embebido en parafina (PET)).

Enfermedad	Características patológicas moleculares	
	Actualmente se utiliza para subtipos	Enfermedades específicas pero no (todavía) cruciales para el subtipo
Patología relacionada con la AD	Distribución anatómica de la patología neuronal tau.	Especies Aβ truncadas
	Distribución anatómica de depósitos de Aβ extracelulares	Modificaciones de piroglutamato
	Presencia y distribución de CAA.	Patrones de fosforilación de Aβ y tau
	/	Subtipo basado en predominio de NFT
Enfermedad priónica	Morfología de la deposición de PrP	Formas de oligómeros
	Patrón de glicosilación y movilidad electroforética de PrP resistente a PK (solo WB)	/
	Codon 129 polimorfismo	/
	Etiología si se conoce	/
Tauopatías	Morfología de los depósitos de proteínas neuronales o gliales.	Detección de epítomos de fosforilación.
	Distinguir las isoformas 3R y 4R	Acetilación
	Distribución anatómica de los depósitos de proteínas.	Formas truncadas ( <i>es decir</i> , C-terminal)
	/	Patrones de bandas resistentes a la tripsina
	/	Formas de oligómeros
α-sinucleinopatías	Morfología de los depósitos de proteínas neuronales o gliales.	Fosforilación
	Distribución anatómica de los depósitos de proteínas.	Nitración
	/	Formas de oligómeros
	/	Predominio de forma soluble / insoluble.
	/	Formas truncadas
	/	Detección de forma resistente a PK *
Proteinopatías TDP-43	Morfología y distribución subcelular de depósitos de proteínas en neuronas.	Fosforilación
	Distribución anatómica de los depósitos de proteínas.	Fragmentos C-terminales
	/	Inclusiones gliales
Proteinopatías FUS	Morfología, distribución subcelular y anatómica de depósitos de proteínas.	Diferente inmunorreactividad para proteínas FET.
	/	Inclusiones gliales

[Abrir en una ventana separada](#)

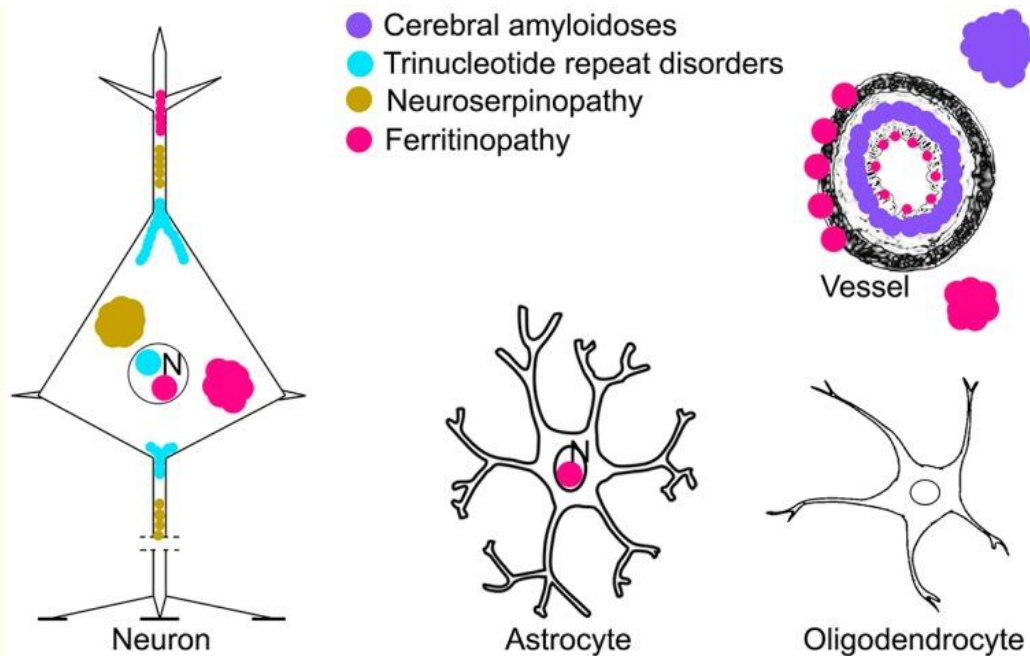
Es interesante ver cómo las diferentes proteínas se distribuyen en las células y las estructuras subcelulares para comprender las superposiciones en la patogénesis de diferentes trastornos ( [Figura 2](#) y [Figura 3](#) ).



[Abrir en una ventana separada](#)

**Figura 2**

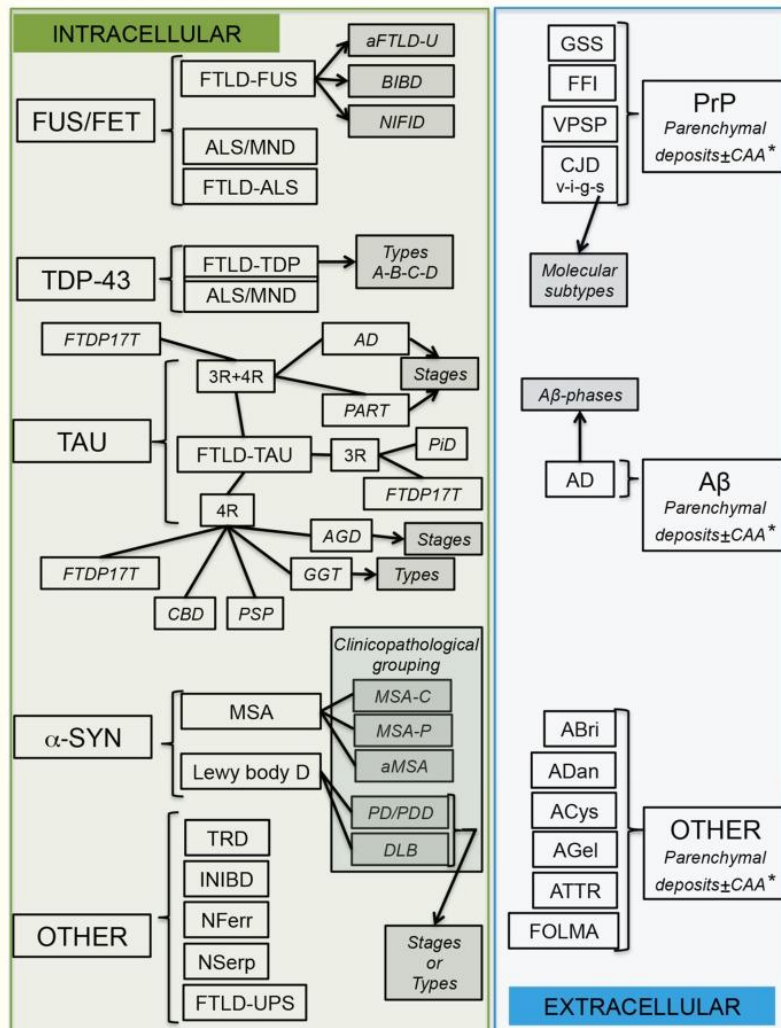
Visión general de la vulnerabilidad celular en las proteopatías neurodegenerativas más frecuentes. N: núcleo. El asterisco (\*) para PrP indica periaxonal o perineuronal. Dado que el dibujo de la extensión completa de un axón estaría fuera de la imagen, las líneas (---) en los axones indican una interrupción (en el segmento medio del axón) del dibujo. Las sinapsis se indican mediante líneas negras cortas y en negrita (-).



**figura 3**

Patrones de vulnerabilidad celular en raras formas hereditarias de enfermedades neurodegenerativas. N: núcleo. Dado que el dibujo de la extensión completa de un axón estaría fuera de la imagen, las líneas (---) en los axones indican una interrupción (en el segmento medio del axón) del dibujo. Las sinapsis se indican mediante líneas negras cortas y en negrita (-).

Estos aspectos se asocian con diferentes modificaciones bioquímicas de una proteína específica y, además, bajo cambios reconocidos de las células (*es decir*, lípidos, metabolómica), que podrían tener implicaciones para la definición de biomarcadores tempranos (presintomáticos) y tardíos (sintomáticos para subtipo para pronóstico) enfermedades Una visión general de la clasificación se presenta en la [Figura 4](#).





**Figura 4** Algoritmo para la clasificación de las proteopatías neurodegenerativas, Abreviaturas:

Abri y ADan: amiloidosis relacionadas con la demencia familiar británica y la demencia familiar danesa;  
ACys: amiloidosis relacionada con amiloide de cistatina C;  
AD: enfermedad de Alzheimer;  
AGD: enfermedad del grano argirofílico;  
AGEL: amiloidosis relacionada con amiloide de gelsolina;  
ATTR: amiloidosis asociada con transtiretina amiloide;  
ELA: esclerosis lateral amiotrófica;  
BIBD: enfermedad del cuerpo de inclusión basófila;  
CAA: angiopatía amiloide cerebral esporádica;  
CDB: degeneración corticobasal;  
ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob;  
DLB: Demencia con cuerpos de Lewy;  
FFI: insomnio familiar fatal;  
FOLMA: amiloidosis oculoleptomeningeal familiar;  
FTLD: degeneración lobar frontotemporal;  
aFTLD-U: FTLD atípico con inclusiones ubiquitinadas;  
FTLD-UPS: FTLD con inclusiones inmunorreactivas solo para los componentes del sistema proteasoma de ubiquitina;  
FTDP-17T: demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 causado por mutaciones en el *MAPT*(tau) gen;  
GGT: tauopatías gliales globulares;  
GSS: enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker;  
INIBD: enfermedades corporales de inclusión intranuclear;  
MND: enfermedad de la neurona motora;  
MSA: atrofia de sistemas múltiples (C: cerebelosa, P: parkinsonismo, aMSA: MSA atípica); NFerr: neuroferritinopatía;  
NIFID: enfermedad de inclusión del filamento intermedio del neurofilamento;  
NSerp: neuroserpinopatía;  
PARTE: tauopatía primaria relacionada con la edad;  
PD: enfermedad de Parkinson;  
PDD: DP con demencia; PiD: Pick disease;  
PSP: parálisis supranuclear progresiva;  
TRD: trastorno de expansión de repetición de trinucleótidos: se refiere al trastorno genético y se asocia con diferentes proteínas;  
VPSP: prionopatía sensible a la proteinasa variable.

Para CJD, v: indica variante, s: esporádica, i: iatrogenic, y g: genética CJD. Kuru no está indicado en esta figura. Tenga en cuenta que la superposición entre FTLD-TDP y ALS / MND indica fenotipos combinados (FTLD-ALS / MND). \* indica que PrP-CAA es muy raro; para A $\beta$ , CAA es frecuente, para otras amiloidosis, CAA es más frecuente que los depósitos parenquimatosos. Tenga en cuenta que el FTLD-ni no está indicado aquí, ya que no está asociada con una proteinopatía.  $\pm$  indica con o sin. La caja de color verde y azul indica proteínas intra o extracelulares; el cuadro gris indica subtipos clínicos y / o patológicos; Las flechas apuntan a los subtipos basados en aspectos patológicos. o proteínas extracelulares; el cuadro gris indica subtipos clínicos y / o patológicos; Las flechas apuntan a los subtipos basados en aspectos patológicos. o proteínas extracelulares; el cuadro gris indica subtipos clínicos y / o patológicos; Las flechas apuntan a los subtipos basados en aspectos patológicos.

Otro aspecto (fuera del alcance de esta revisión) es la frecuente aparición de proteinopatías concomitantes, lo que conlleva dificultades para el subtipo de la enfermedad.

Esto significa que además de las lesiones distintivas de una entidad NDD, se pueden observar otras alteraciones patológicas en el mismo cerebro. La deposición de múltiples proteínas relacionadas con la neurodegeneración junto con patologías no neurodegenerativas (vasculares, metabólicas, etc.) es un evento frecuente [ 15 , 241 ].

Un estudio reciente de neuropatología basado en la comunidad es una prueba de este concepto, ya que reveló una gran variedad de proteinopatías con diferentes combinaciones [ 18 ] reflejando la variabilidad biológica y argumentando contra clasificaciones simplificadas.

Estos hallazgos podrían tener implicaciones para (1) estrategias de terapia destinadas a atacar proteínas patológicas únicas en los cerebros de personas mayores con demencia; además (2) para la estratificación de pacientes para biomarcadores o investigación genómica. Comprender el concepto de “bajar el umbral” para un síntoma clínico es crucial para la práctica clínica y neuropatológica.

Por ejemplo, el umbral de deterioro cognitivo podría alcanzarse con una cantidad prominente de cambios puros relacionados con la EA, pero podría alcanzarse con la presencia concomitante de varias alteraciones neuropatológicas distintas que, por sí solas, no serían suficientes para causar demencia [ 16 , 181 ]. Finalmente, debe notarse que varias mutaciones genéticas también

se asocian con depósitos de diferentes proteínas, no solo las de su producto genético (ver mutación *βAPP* con patología  $\alpha$ -sinucleína o mutaciones *PRNP* con patología tau, etc.) [ 242 , 243 ].

## 6. Conclusiones

El descubrimiento de que la mayoría de las afecciones neurodegenerativas de inicio en adultos están asociadas con depósitos de proteínas alteradas cambió nuestro enfoque de las NDD de la siguiente manera [ 16 ]: (1) Las proteínas alteradas pueden detectarse potencialmente en fluidos corporales o visualizarse en imágenes PET; (2)

Debido a la diferente distribución subcelular de las proteínas patológicas, las vías por las cuales estas proteínas llegan a los fluidos corporales pueden variar; (3) Sobre la base del concepto de propagación tipo prión, estas proteínas pueden ser objeto de terapia; (4)

Debido a la frecuente coexistencia de proteinopatías [ 15 , 18 , 19 ], apuntar a los sistemas de procesamiento de proteínas puede ayudar a mantener la homeostasis saludable de las células y proteger las formas fisiológicas de las proteínas asociadas a la neurodegeneración; (5)

El concepto de proteinopatías concomitantes también implica que la detección de un panel de proteínas relacionadas con la neurodegeneración y sus modificaciones ("codificación de proteínas de NDD") junto con otros marcadores, que reflejan la dinámica de la enfermedad en fluidos corporales combinada con análisis y neuroimágenes. Las variaciones genéticas pueden conducir a un diagnóstico personalizado o una mejor predicción del pronóstico [ 19 ].

Actualmente, la morfología precisa sigue siendo una herramienta importante para distinguir trastornos con diferentes cursos de enfermedad y pronóstico. Los anticuerpos disponibles en la actualidad rara vez son selectivos contra formas específicas de la enfermedad, por lo que se utilizan tratamientos previos, que podrían interpretarse de manera diferente.

Por ejemplo, muchos anticuerpos también detectan las formas fisiológicas. Los estudios multicéntricos anteriores han demostrado que la armonización de los métodos utilizados puede mejorar considerablemente la comparabilidad de los diferentes estudios. Esta estrategia debe mantenerse, ya que han aparecido muchos anticuerpos nuevos pero necesitan comparaciones y estudios sistemáticos sobre la reproducibilidad.

Las características detectables microscópicamente *post mortem* deben traducirse en biomarcadores bioquímicamente distinguibles *in vivo* primero para definir mejor el pronóstico y segundo para estratificar mejor a los pacientes para ensayos de terapia.

Todavía es difícil interpretar la confiabilidad de los biomarcadores *in vivo* sin un examen neuropatológico detallado que incluya la descripción de la deposición, frecuentemente combinada, de proteínas asociadas a NDD, así como trastornos adicionales, como patologías vasculares. Por lo tanto, son cruciales los estudios multidisciplinarios y longitudinales que comprenden el seguimiento clínico y de neuroimagen, así como el examen estandarizado de biomarcadores de fluidos corporales.

En conclusión, la simplificación excesiva de la agrupación de enfermedades con el objetivo de desarrollar terapias para la mayor cantidad posible de individuos que muestran características clínicas similares no ha conducido a un éxito significativo. La definición de nuevos grupos de pacientes con NDD para los enfoques terapéuticos estratificados, basados en la clasificación clínica, de neuroimagen, bioquímica y genética continua, meticulosa, armonizada y actualizada constantemente con un control de calidad basado en la neuropatología permanente parece ser un mejor enfoque en la era de la precisión médica.

## Expresiones de gratitud

Estoy agradecido a Matthew WB Spencer por la revisión en inglés de este manuscrito. Las experiencias del autor discutidas en este artículo se obtuvieron parcialmente en el marco del Proyecto de Desarrollo de FP7 EU No. 278486.

## Abreviaturas

A $\beta$	amiloide- $\beta$
A $\beta$ PP	Proteína precursora de A $\beta$
ANUNCIO	enfermedad de Alzheimer
aFTLD-U	FTLD-U atípico
AGD	enfermedad argyrophilic de grano
ALS	la esclerosis lateral amiotrófica
ARTAG	astrogliopatía tau relacionada con el envejecimiento
BIBD	enfermedad de inclusión basofílica cuerpo
EEB	La encefalopatía espongiiforme bovina
CDB	degeneración corticobasal

ECJ	enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
CNS	sistema nervioso central
<i>DCTN1</i>	dinactina
DLB	Demencia con cuerpos de Lewy.
DN	neuridades distróficas
EWS	Sarcoma de Ewing proteína de unión a ARN 1
ELS	sistema endosomal-lisosomal
FFI	Insomnio familiar fatal
FTD	demencia frontotemporal
FTLD	degeneración lobar frontotemporal
FUS	fusionado en el sarcoma
GFA	astrocitos granulares / difusos
GGT	tauopatías gliales globulares
GAI	Inclusiones astrogiales globulares
GOI	inclusiones oligodendrogiales globulares
GSS	Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
GRN	granulina
HD	enfermedad de Huntington
<i>INIBD</i>	Inclusión intranuclear enfermedad corporal
<i>MAPT</i>	microtúbulos asociados a la proteína tau
NCI	inclusión citoplasmática neuronal
NDDs	Enfermedades neurodegenerativas
NFT	enredo neurofibrilar
NIFID	Enfermedad de inclusión de filamento neuronal intermedio
NII	inclusión neuronal intranuclear
<i>Optar</i>	optineurin
PARTE	tauopatía primaria relacionada con la edad
PET-blot	transferencia de tejido embebido en parafina
PD	Mal de Parkinson
PiD	Recoger la enfermedad
PK	proteínasa K
PrP	proteína priónica
<i>PRNP</i>	gen de PrP
PSP	parálisis supranuclear progresiva
R	repetir
SCA	ataxia espinocerebelosa
SOD1	superóxido dismutasa
SNCA	gen de $\alpha$ -sinucleína
<i>SQSTM1</i>	secuestro-1
TAF15	Factor asociado a la proteína de unión a TATA 15
<i>TARDBP</i>	gen de TDP-43
TDP-43	Respuesta transactiva (TAR) proteína de unión al ADN
TSA	astrocitos en forma de espina
VCP	proteína que contiene valosina
VPSPr	Prionopatía variable de proteínasa variable

## Conflictos de interés

---

El autor declara que no hay conflicto de interés.

## Referencias

---

1. Carrell RW, Lomas DA Enfermedad conformacional. *Lancet*. 1997; 350 : 134-138. doi: 10.1016 / S0140-6736 (97) 02073-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
2. Cornejo VH, Hetz C. La respuesta de la proteína desplegada en la enfermedad de Alzheimer. *Semin. Immunopathol*. 2013; 35 : 277–292. doi: 10.1007 / s00281-013-0373-9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
3. Nijholt DA, de Kimpe L, Elfrink HL, Hoozemans JJ, Scheper W. Eliminación de agregados de proteínas: el papel de la proteólisis en la neurodegeneración. *Curr. Medicina. Chem*. 2011; 18 : 2459–2476. Doi: 10.2174 / 092986711795843236. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
4. Von Bernhardt R., enfermedad de Eugenin J. Alzheimer: disregulación redox como denominador común para diversos mecanismos patógenos. *Antioxidante Redox Señal*. 2012; 16 : 974-1031. doi: 10.1089 / ars.2011.4082. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
5. Lewerenz J., Maher P. Toxicidad crónica por glutamato en enfermedades neurodegenerativas: ¿cuál es la evidencia? *Frente. Neurosci*. 2015; 9 : 469. doi: 10.3389 / fnins.2015.00469. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
6. Ferrer I. Las mitocondrias alteradas, el metabolismo energético, el canal aniónico dependiente del voltaje y las balsas lipídicas convergen para agotar las neuronas en la enfermedad de Alzheimer. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2009; 41 : 425–431. doi: 10.1007 / s10863-009-9243-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
7. Ryan BJ, Hoek S., Fon EA, Wade-Martins R. Disfunción mitocondrial y mitofagia en el Parkinson: de la enfermedad familiar a la esporádica. *Tendencias Biochem. Sci*. 2015; 40 : 200–210. doi: 10.1016 / j.tibs.2015.02.003. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
8. Yuste JE, Estragón E., Campuzano CM, Ros-Bernal F. Implicaciones del óxido nítrico glial en las enfermedades neurodegenerativas. *Frente. Neurosci Celular*. 2015; 9 : 322. doi: 10.3389 / fncel.2015.00322. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
9. Jellinger KA Mecanismos básicos de neurodegeneración: una actualización crítica. *J. Cell. Mol. Medicina*. 2010; 14 : 457–487. doi: 10.1111 / j.1582-4934.2010.01010.x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
10. Valera E., Spencer B., Masliah E. Enfoques inmunoterapéuticos dirigidos a la amiloide-β, α-sinucleína y Tau para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. *Neuroterapia*. 2016; 13 : 179–189. doi: 10.1007 / s13311-015-0397-z. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
11. Patología de Martínez-Lage M., Molina-Porcel L., Falcone D., McCluskey L., Lee VM, van Deerlin VM, Trojanowski JQ TDP-43 en un caso de paraplejía espástica hereditaria con mutación NIPA1 / SPG6. *Acta Neuropathol*. 2012; 124 : 285–291. doi: 10.1007 / s00401-012-0947-y. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
12. Thal DR, Zuchner S., Gierer S., Schulte C., Schols L., Schule R., Synofzik M. Expresión de paraplejina anormal en neuritis inflamadas, patología de α-sinucleína α y en un caso de paraplejía espástica hereditaria SPG7 con una mutación Ala510Val. *En t. J. Mol. Sci*. 2015; 16 : 25050–25066. Doi: 10.3390 / ijms161025050. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
13. Woehrer A., Laszlo L., Finsterer J., Stollberger C., Furtner J., Rinner W., Molnar K., Budka H., Kovacs GG Nueva oligodendrogliopatía cristalóide en paraplejía espástica hereditaria. *Acta Neuropathol*. 2012; 124 : 583–591. Doi: 10.1007 / s00401-012-0965-9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
14. Seidel K., Siswanto S., Brunt ER, den Dunnen W., Korf HW, Rub U. Patología cerebral de las ataxias espinocerebelosas. *Acta Neuropathol*. 2012; 124 : 1–21. doi: 10.1007 / s00401-012-1000-x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
15. Rahimi J., Kovacs GG Prevalencia de patologías mixtas en el envejecimiento del cerebro. *Alzheimers Res. El r*. 2014; 6 : 82. doi: 10.1186 / s13195-014-0082-1. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
16. Kovacs GG Conceptos actuales de enfermedades neurodegenerativas. *EMJ Neurol*. 2014; 1 : 78–86.
17. Kovacs GG Introducción: Clasificación de enfermedades neurodegenerativas. En: Kovacs GG, editor. *Neuropatología de las enfermedades neurodegenerativas: una guía práctica*. Prensa de la Universidad de Cambridge; Cambridge, Reino Unido: 2015. pp. 1–8.
18. Kovacs GG, Milenkovic I., Wohrer A., Hoftberger R., Gelpi E., Haberler C., Honigschnabl S., Reiner-Concin A., Heinzl H., Jungwirth S., et al. Las patologías neurodegenerativas no relacionadas con el Alzheimer y sus combinaciones son más frecuentes

de lo que comúnmente se cree en el cerebro del anciano: una serie de autopsias basadas en la comunidad. *Acta Neuropathol.* 2013; 126 : 365–384. doi: 10.1007 / s00401-013-1157-y. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

19. Kovacs GG, Botond G., Budka H. Codificación de proteínas de las demencias neurodegenerativas: la base neuropatológica de los diagnósticos de biomarcadores. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 : 389–408. doi: 10.1007 / s00401-010-0658-1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

20. Ou SH, Wu F., Harrich D., Garcia-Martinez LF, Gaynor RB Clonación y caracterización de una nueva proteína celular, TDP-43, que se une al virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 TAR secuencia motivos de ADN. *J. Virol.* 1995; 69 : 3584–3596. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

21. Neumann M., Bentmann E., Dormann D., Jawaid A., DeJesus-Hernandez M., Ansorge O., Roeber S., Kretschmar HA, Munoz DG, Kusaka H., et al. Las proteínas FET TAF15 y EWS son marcadores selectivos que distinguen FTLD con patología FUS de esclerosis lateral amiotrófica con mutaciones FUS. *Cerebro.* 2011; 134 : 2595–2609. doi: 10.1093 / cerebro / awr201. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

22. Dehay B., Bourdenx M., Gorry P., Przedborski S., Vila M., Hunot S., Singleton A., Olanow CW, comerciante KM, Bezard E., et al. Orientación a  $\alpha$ -sinucleína para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: consideraciones mecanicistas y terapéuticas. *Lancet Neurol.* 2015; 14 : 855–866. doi: 10.1016 / S1474-4422 (15) 00006-X. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

23. Duyckaerts C., Delatour B., Potier MC Clasificación y patología básica de la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2009; 118 : 5–36. doi: 10.1007 / s00401-009-0532-1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

24. Kovacs GG, Budka H. Patología molecular de las enfermedades causadas por priones humanos. *En t. J. Mol. Sci.* 2009; 10 : 976–999. Doi: 10.3390 / ijms10030976. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

25. Spillantini MG, Goedert M. Tau patología y neurodegeneración. *Lancet Neurol.* 2013; 12 : 609–622. doi: 10.1016 / S1474-4422 (13) 70090-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

26. Zou WQ, Gambetti P. Prion: La proteína camaleón. *Célula. Mol. Vida sci.* 2007; 64 : 3266–3270. doi: 10.1007 / s00018-007-7380-8. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

27. Thal DR, Walter J., Saido TC, Fandrich M. Neuropatología y bioquímica de A $\beta$  y sus agregados en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2015; 129 : 167–182. doi: 10.1007 / s00401-014-1375-y. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

28. Scotter EL, Chen HJ, Shaw CE TDP-43 Proteinopatía y ELA: información sobre los mecanismos de la enfermedad y los objetivos terapéuticos. *Neuroterapia.* 2015; 12 : 352–363. doi: 10.1007 / s13311-015-0338-x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

29. Dickson DW, Braak H., Duda JE, Duyckaerts C., Gasser T., Halliday GM, Hardy J., Leverenz JB, del Tredici K., Wszolek ZK, et al. Evaluación neuropatológica de la enfermedad de Parkinson: refinamiento de los criterios diagnósticos. *Lancet Neurol.* 2009; 8 : 1150–1157. doi: 10.1016 / S1474-4422 (09) 70238-8. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

30. Jellinger KA . Avances recientes en nuestra comprensión de la neurodegeneración. *J. Neural Transm.* 2009; 116 : 1111–1162. doi: 10.1007 / s00702-009-0240-y. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

31. Lee G., Leugers CJ Tau y tauopatías. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2012; 107 : 263–293. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]

32. Sephton CF, Yu G. La función de las proteínas de unión al ARN en la sinapsis: implicaciones para la neurodegeneración. *Célula. Mol. Vida sci.* 2015; 72 : 3621–3635. doi: 10.1007 / s00018-015-1943-x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

33. Dettmer U., Selkoe D., Bartels T. Nuevos conocimientos sobre la homeostasis de la  $\alpha$ -sinucleína celular en la salud y la enfermedad. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015; 36 : 15–22. doi: 10.1016 / j.conb.2015.07.007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

34. Parchi P., Castellani R., Capellari S., Ghetti B., Young K., Chen SG, Farlow M., Dickson DW, Sima AA, Trojanowski JQ, y otros. Bases moleculares de la variabilidad fenotípica en la enfermedad esporádica de Creutzfeldt-Jakob. *Ana. Neurol.* 1996; 39 : 767–778. Doi: 10.1002 / ana.410390613. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

35. Parchi P., Giese A., Capellari S., Brown P., Schulz-Schaeffer W., Windl O., Zerr I., Budka H., Kopp N., Piccardo P., et al. Clasificación de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica basada en el análisis molecular y fenotípico de 300 sujetos. *Ana. Neurol.* 1999; 46 : 224–233. doi: 10.1002 / 1531-8249 (199908) 46: 2 <224 :: AID-ANA12> 3.0.CO; 2-W. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

36. Sargento N., Delacourte A., proteína Buee L. Tau como biomarcador diferencial de las tauopatías. *Biochim. Biofis Acta.* 2005; 1739 : 179–197. doi: 10.1016 / j.bbadis.2004.06.020. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

37. Lee VM, Goedert M., Trojanowski JQ Tauopatías neurodegenerativas. *Annu. Rev. Neurosci.* 2001; 24 : 1121–1159. doi: 10.1146 / annurev.neuro.24.1.1121. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

38. Mondragon-Rodriguez S., Perry G., Luna-Munoz J., Acevedo-Aquino MC, Williams S. La fosforilación de la proteína tau en los sitios Ser<sup>396-404</sup> es uno de los primeros eventos en la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down. *Neuropatol. Apl. Neurobiol.* 2014; 40 : 121-135. doi: 10.1111 / nan.12084. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
39. Taniguchi-Watanabe S., Arai T., Kametani F., Nonaka T., Masuda-Suzukake M., Tarutani A., Murayama S., Saito Y., Arima K., Yoshida M., et al. Clasificación bioquímica de las tauopatías por inmunoblot, secuencia de proteínas y análisis de espectrometría de masas de tau insoluble en sarkosyl y resistente a tripsina. *Acta Neuropathol.* 2015 doi: 10.1007 / s00401-015-1503-3. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
40. Igaz LM, Kwong LK, Xu Y., Truax AC, Uryu K., Neumann M., Clark CM, Elman LB, Miller BL, Grossman M., et al. Enriquecimiento de fragmentos C-terminales en inclusiones citoplásmicas de la proteína 43 de unión al ADN TAR en el cerebro, pero no en la médula espinal de degeneración lobular frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica. *A.m. J. Pathol.* 2008; 173 : 182–194. doi: 10.2353 / ajpath.2008.080003. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
41. Neumann M., Rademakers R., Roeber S., Baker M., Kretzschmar HA, Mackenzie IR Un nuevo subtipo de degeneración lobular frontotemporal con patología FUS. *Cerebro.* 2009; 132 : 2922–2931. doi: 10.1093 / cerebro / awp214. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
42. Kovacs GG, Budka H. Conceptos actuales del diagnóstico neuropatológico en la práctica: enfermedades neurodegenerativas. *Clinica Neuropatol.* 2010; 29 : 271–288. doi: 10.5414 / NPP29271. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
43. Liberski PP, Hainfellner JA, Sikorska B., Budka H. Prion. Depósitos de proteína (PrP) en el tectum de la enfermedad experimental de Gerstmann-Straussler-Scheinker después de la inoculación intraocular. *Folia Neuropathol.* 2012; 50 : 85–88. [ [PubMed](#) ]
44. Liberski PP, Yanagihara R., Gibbs CJ, Jr., Gajdusek DC Propagación del virus de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a lo largo de las vías visuales después de la inoculación intraocular. *Arco. Virol* 1990; 111 : 141-147. Doi: 10.1007 / BF01310512. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
45. Walker LC, Diamond MI, Duff KE, Hyman BT Mecanismos de siembra de proteínas en enfermedades neurodegenerativas. *JAMA Neurol.* 2013; 70 : 304–310. doi: 10.1001 / jamaneurol.2013.1453. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
46. Brettschneider J., del Tredici K., Lee VM, Trojanowski JQ Difusión de la patología en enfermedades neurodegenerativas: Un enfoque en estudios en humanos. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015; 16 : 109–120. doi: 10.1038 / nrn3887. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
47. Polymenidou M., Cleveland DW Las semillas de la neurodegeneración: propagación de tipo priónico en la ELA. *Célula.* 2011; 147 : 498–508. doi: 10.1016 / j.cell.2011.10.011. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
48. Jack CR, Jr., Holtzman DM Modelado de biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer. *Neurona.* 2013; 80 : 1347-1358. doi: 10.1016 / j.neuron.2013.12.003. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
49. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, Lowe VJ, Senjem ML, Gunter JL, Preboske GM, y otros. Frecuencias poblacionales específicas de la edad de  $\beta$ -amiloidosis cerebral y neurodegeneración en personas con función cognitiva normal de 50 a 89 años: un estudio transversal. *Lancet Neurol.* 2014; 13 : 997–1005. doi: 10.1016 / S1474-4422 (14) 70194-2. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
50. Baker-Nigh A., Vahedi S., Davis EG, Weintraub S., Bigio EH, Klein WL, Geula C. Acumulación de amiloide- $\beta$  neuronal en el cerebro anterior basal colinérgico en el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. *Cerebro.* 2015; 138 : 1722-1737. doi: 10.1093 / cerebro / awv024. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
51. Gouras GK, Almeida CG, Takahashi RH Acumulación de A $\beta$  intraneuronal y origen de las placas en la enfermedad de Alzheimer. *Neurobiol. Envejecimiento.* 2005; 26 : 1235-1244. doi: 10.1016 / j.neurobiolaging.2005.05.022. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
52. Gouras GK, Tampellini D., Takahashi RH, Capetillo-Zarate E. Acumulación de  $\beta$ -amiloide intraneuronal y patología de sinapsis en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 : 523–541. doi: 10.1007 / s00401-010-0679-9. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
53. Gouras GK, Tsai J., Naslund J., Vincent B., Edgar M., Checler F., Greenfield JP, Haroutunian V., Buxbaum JD, Xu H., y otros. Acumulación intraneuronal de A $\beta$ 42 en el cerebro humano. *A.m. J. Pathol.* 2000; 156 : 15-20. doi: 10.1016 / S0002-9440 (10) 64700-1. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
54. Gouras GK, Willen K., Tampellini D. Papel crítico del A $\beta$  intraneuronal en la enfermedad de Alzheimer: desafíos técnicos en el estudio del A $\beta$  Life Sci intracelular . 2012; 91 : 1153-1158. doi: 10.1016 / j.lfs.2012.06.004. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

55. Pensalfini A., Albay R., III, Rasool S., Wu JW, Hatami A., Arai H., Margol L., Milton S., Poon WW, Corrada MM, et al. Amiloide intracelular y el origen neuronal de las placas neuríticas de Alzheimer. *Neurobiol. Dis.* 2014; 71 : 53–61. doi: 10.1016 / j.nbd.2014.07.011. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
56. Kovacs GG, Molnar K., Keller E., Botond G., Budka H., Laszlo L. La inmunoreactividad intraneuronal para la proteína priónica distingue un subconjunto del gen E200K de la enfermedad esporádica de Creutzfeldt-Jakob. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2012; 71 : 223–232. doi: 10.1097 / NEN.0b013e318248aa70. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
57. Braak H., Alafuzoff I., Arzberger T., Kretschmar H., del Tredici K. Estadificación de la patología neurofibrilar asociada con la enfermedad de Alzheimer mediante cortes de parafina e inmunocitoquímica. *Acta Neuropathol.* 2006; 112 : 389–404. doi: 10.1007 / s00401-006-0127-z. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
58. Braak H., Braak E. Estadificación neuropatológica de los cambios relacionados con el Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 1991; 82 : 239–259. Doi: 10.1007 / BF00308809. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
59. Thal DR, Rub U., Orantes M., Braak H. Fases de la deposición de A $\beta$  en el cerebro humano y su relevancia para el desarrollo de la EA. *Neurología.* 2002; 58 : 1791–1800. doi: 10.1212 / WNL.58.12.1791. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
60. Alafuzoff I., Arzberger T., Al-Sarraj S., Bodi I., Bogdanovic N., Braak H., Bugiani O., del-Tredici K., Ferrer I., Gelpi E., et al. Estadificación de la patología neurofibrilar en la enfermedad de Alzheimer: un estudio del Consorcio BrainNet Europe. *Cerebro Pathol.* 2008; 18 : 484–496. doi: 10.1111 / j.1750-3639.2008.00147.x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
61. Attems J., Thomas A., Jellinger K. Correlaciones entre la patología tau cortical y subcortical. *Neuropatol. Apl. Neurobiol.* 2012; 38 : 582–590. doi: 10.1111 / j.1365-2990.2011.01244.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
62. Grinberg LT, Rub U., Ferretti RE, Nitrini R., Farfel JM, Polichiso L., Gierga K., Jacob-Filho W., Heinsen H. El núcleo de rafe dorsal muestra cambios neurofibrilares de la fosfo-tau antes de la región transentorinal en la enfermedad de Alzheimer. ¿Un inicio precoz? *Neuropatol. Apl. Neurobiol.* 2009; 35 : 406–416. doi: 10.1111 / j.1365-2990.2008.00997.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
63. Braak H., del Tredici K. El proceso patológico subyacente a la enfermedad de Alzheimer en individuos menores de treinta años. *Acta Neuropathol.* 2011; 121 : 171–181. doi: 10.1007 / s00401-010-0789-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
64. Braak H., del Tredici K. La fase preclínica del proceso patológico subyacente a la enfermedad de Alzheimer esporádica. *Cerebro.* 2015; 138 : 2814–2833. doi: 10.1093 / cerebro / awv236. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
65. Stratmann K., Heinsen H., Korf HW, Del Turco D., Ghebremedhin E., Seidel K., Bouzrou M., Grinberg LT, Bohl J., Wharton SB, et al. Fase precortical de la enfermedad de Alzheimer (EA) - Patología citoesquelética relacionada con Tau. *Cerebro Pathol.* 2015 doi: 10.1111 / bpa.12289. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
66. Thal DR, Ghebremedhin E., Rub U., Yamaguchi H., del Tredici K., Braak H. Dos tipos de angiopatía amiloide cerebral esporádica. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61 : 282–293. doi: 10.1093 / jnen / 61.3.282. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
67. Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, Ghebremedhin E. Angiopatia amiloide cerebral y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2008; 115 : 599–609. doi: 10.1007 / s00401-008-0366-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
68. Mirra SS, Heyman A., McKeel D., Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, Vogel FS, Hughes JP, van Belle G., Berg L. El Consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer (CERAD): Parte II. Estandarización de la evaluación neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* 1991; 41 : 479–486. doi: 10.1212 / WNL.41.4.479. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
69. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, Duyckaerts C., Frosch MP, Masliah E., Mirra SS, et al. Directrices de la Asociación Nacional de Envejecimiento-Alzheimer para la evaluación neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer: un enfoque práctico. *Acta Neuropathol.* 2012; 123 : 1–11. Doi: 10.1007 / s00401-011-0910-3. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
70. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R., Dickson DW Subtipos neuropatológicamente definidos de la enfermedad de Alzheimer con características clínicas distintas: un estudio retrospectivo. *Lancet Neurol.* 2011; 10 : 785–796. doi: 10.1016 / S1474-4422 (11) 70156-9. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
71. Nelson PT, Kukull WA, Frosch MP Pensando fuera de la caja: neuropatología de tipo Alzheimer que no se relaciona directamente con las recomendaciones de consenso actuales. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010; 69 : 449–454. doi: 10.1097 / NEN.0b013e3181d8db07. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
72. Kovacs GG, Horvath MC, Majtenyi K., Lutz MI, Hurd YL, Keller E. El abuso de heroína exagera la deposición relacionada con la edad de las tau hiperfosforiladas y las inclusiones p62-positivas. *Neurobiol. Envejecimiento.* 2015; 36 : 3100–3107. doi: 10.1016 / j.neurobiolaging.2015.07.018. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
73. Pletnikova O., Rudow GL, Hyde TM, Kleinman JE, Ali SZ, Bharadwaj R., Gangadeen S., Crain BJ, Fowler DR, Rubio AI, et al. Lesiones de Alzheimer en el cerebro autopsiado de personas de 30 a 50 años de edad. *Cogn. Behav. Neurol.* 2015; 28 : 144–152. doi: 10.1097 / WNN.0000000000000071. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

74. Kovacs GG, Head MW, Hegyi I., Bunn TJ, Flicker H., Hainfellner JA, McCardle L., Laszlo L., Jarius C., Ironside JW, et al. Inmunohistoquímica para la proteína priónica: comparación de diferentes anticuerpos monoclonales en los subtipos de enfermedades priónicas humanas. *Cerebro Pathol.* 2002; 12 : 1–11. doi: 10.1111 / j.1750-3639.2002.tb00417.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
75. Parchi P., de Boni L., Saverioni D., Cohen ML, Ferrer I., Gambetti P., Gelpi E., Giaccone G., Hauw JJ, Hofberger R., y otros. La clasificación por consenso de los histotipos de enfermedades priónicas humanas permite la identificación confiable de subtipos moleculares: un estudio entre evaluadores entre centros de vigilancia en Europa y EE. UU. *Acta Neuropathol.* 2012; 124 : 517–529. doi: 10.1007 / s00401-012-1002-8. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
76. Peden AH, Ironside JW Review: Patología de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Folia Neuropathol.* 2004; 42 (Supl. A): S85 – S91. [ [PubMed](#) ]
77. Kretschmar HA, Sethi S., Foldvari Z., Windl O., Querner V., Zerr I., Poser S. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob enfermedad con placas floridas. *Cerebro Pathol.* 2003; 13 : 245–249. doi: 10.1111 / j.1750-3639.2003.tb00025.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
78. Glatzel M., Abela E., Maissen M., Aguzzi A. Proteína priónica patológica extraneural en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 : 1812-1820. Doi: 10.1056 / NEJMoa030351. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
79. Acumulación de la proteína priónica en ojos de pacientes con esporádica y variante de Creutzfeldt-Jakob enfermedad . Cabeza de MW, Northcott V., Rennison K., Ritchie D., McCardle L., Bunn TJ, McLennan NF, Ironside JW, Tullo AB, Bonshek RE. . *Investig. Oftalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 : 342–346. doi: 10.1167 / iovs.01-1273. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
80. Head MW, Ritchie D., Smith N., McLoughlin V., Nailon W., Samad S., Masson S., Bishop M., McCardle L., Ironside JW Afectación del tejido periférico en la esporádica, iatrogénica y variante de Creutzfeldt - Enfermedad de Jakob: estudio inmunohistoquímico, cuantitativo y bioquímico. *A.m. J. Pathol.* 2004; 164 : 143-153. doi: 10.1016 / S0002-9440 (10) 63105-7. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
81. Notari S., Molerés FJ, Hunter SB, Belay ED, Schonberger LB, Cali I., Parchi P., Shieh WJ, Brown P., Zaki S., et al. Detección multiorgánica y caracterización de la proteína priónica resistente a la proteasa en un caso de variante de ECJ examinada en los Estados Unidos. *Más uno.* 2010; 5 : 189 doi: 10.1371 / journal.pone.0008765. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
82. Peden AH, Ritchie DL, Head MW, Ironside JW Detección y localización de PrP<sup>Sc</sup> en el músculo esquelético de pacientes con formas variantes, iatrogénicas y esporádicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *A.m. J. Pathol.* 2006; 168 : 927–935. doi: 10.2353 / ajpath.2006.050788. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
83. Peden AH, Ritchie DL, Uddin HP, Dean AF, Schiller KA, Head MW, Ironside JW Proteína priónica anormal en la pituitaria en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y variante. *J. Gen. Virol.* 2007; 88 : 1068-1072. doi: 10.1099 / vir.0.81913-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
84. OMS. Directrices de la OMS sobre la distribución de la infectividad tisular en las encefalopatías espongiiformes transmisibles. Prensa de la OMS; Ginebra, Suiza: 2006.
85. Hilton DA, Sutak J., Smith ME, Penney M., Conyers L., Edwards P., McCardle L., Ritchie D., Head MW, Wiley CA, y otros. Especificidad de la acumulación linfocítica de la proteína priónica para la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *J. Clin. Pathol.* 2004; 57 : 300–302. doi: 10.1136 / jcp.2003.012278. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
86. Koperek O., Kovacs GG, Ritchie D., Ironside JW, Budka H., Wick G. proteína priónica asociada a la enfermedad en las paredes de los vasos. *A.m. J. Pathol.* 2002; 161 : 1979–1984. doi: 10.1016 / S0002-9440 (10) 64474-4. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
87. Ghetti B., Tagliavini F., Takao M., Bugiani O., Piccardo P. Proteínas priónicas amiloidosis hereditarias. *Clinica Laboratorio. Medicina.* 2003; 23 : 65-85. doi: 10.1016 / S0272-2712 (02) 00064-1. viii. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
88. Gambetti P., Dong Z., Yuan J., Xiao X., Zheng M., Alsheklee A., Castellani R., Cohen M., Barria MA, González-Romero D., y otros. Una nueva enfermedad humana con proteína priónica anormal sensible a la proteasa. *Ana. Neurol.* 2008; 63 : 697–708. Doi: 10.1002 / ana.21420. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
89. Almer G., Hainfellner JA, Brucke T., Jellinger K., Kleinert R., Bayer G., Windl O., Kretschmar HA, Hill A., Sidle K., et al. Insomnio familiar fatal: una nueva familia austriaca. *Cerebro.* 1999; 122: 5–16. doi: 10.1093 / cerebro / 122.1.5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
90. Lugaresi E., Medori R., Montagna P., Baruzzi A., Cortelli P., Lugaresi A., Tinuper P., Zucconi M., Gambetti P. Insomnio familiar fatal y disautonomía con degeneración selectiva de los núcleos talámicos. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315 : 997–1003. doi: 10.1056 / NEJM198610163151605. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
91. Medori R., Tritschler HJ, LeBlanc A., Villare F., Manetto V., Chen HY, Xue R., Leal S., Montagna P., Cortelli P., et al. Insomnio familiar fatal, una enfermedad priónica con una mutación en el codón 178 del gen de la proteína priónica. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 : 444–449. doi: 10.1056 / NEJM199202133260704. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]



92. Kovacs GG, Peden A., Weis S., Hoftberger R., Berghoff AS, Yull H., Strobel T., Koppi S., Katzenschlager R., Langenscheidt D., et al. Demencia rápidamente progresiva con degeneración talámica e inmunorreactividad de la proteína priónica cortical peculiar, pero ausencia de PrP resistente a la proteínasa K: ¿una nueva entidad de enfermedad? *Acta Neuropathol. Comun.* 2013; 1: 72. doi: 10.1186 / 2051-5960-1-72. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
93. Kovacs GG, Gelpi E., Ströbel T., Ricken G., Nyengaard JR, Bernheimer H., Budka H. La participación del sistema endosomal-lisosomal se correlaciona con la patología regional en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007; 66 : 628–636. doi: 10.1097 / nen.0b013e318093ecc7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
94. Nixon RA Función y disfunción del endosoma en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. *Neurobiol. Envejecimiento.* 2005; 26 : 373–382. doi: 10.1016 / j.neurobiolaging.2004.09.018. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
95. Arnold JE, Tipler C., Laszlo L., Hope J., Landon M., Mayer RJ La isoforma anormal de la proteína priónica se acumula en orgánulos tardíos similares a endosomas en cerebro de ratón infectado con tembladera. *J. Pathol.* 1995; 176 : 403–411. doi: 10.1002 / path.1711760412. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
96. Baron GS, Wehrly K., Dorward DW, Chesebro B., Caughey B. La conversión de la proteína prión asociada a la balsa al estado resistente a la proteasa requiere la inserción de PrP<sup>Sc</sup> en membranas contiguas. *EMBO J.* 2002; 21 : 1031-1040. doi: 10.1093 / emboj / 21.5.1031. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
97. Borchelt DR, Taraboulos A., Prusiner SB. Evidencia de la síntesis de proteínas priónicas de la tembladera en la vía endocítica. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 : 16188-16199. [ [PubMed](#) ]
98. Caughey B., Raymond GJ, Ernst D., Race RE Truncamiento N-terminal de la forma asociada a la tembladera de PrP por la proteasa lisosomal: Implicaciones con respecto al sitio de conversión de PrP al estado resistente a la proteasa. *J. Virol.* 1991; 65 : 6597–6603. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
99. Laszlo L., Lowe J., Self T., Kenward N., Landon M., McBride T., Farquhar C., McConnell I., Brown J., Hope J., et al. Los lisosomas como orgánulos clave en la patogénesis de las encefalopatías priónicas. *J. Pathol.* 1992; 166 : 333–341. doi: 10.1002 / ruta.1711660404. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
100. Taraboulos A., Raeber AJ, Borchelt DR, Serban D., Prusiner SB Síntesis y tráfico de proteínas priónicas en células cultivadas. *Mol. Biol. Célula.* 1992; 3 : 851–863. doi: 10.1091 / mbc.3.8.851. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
101. Schulz-Schaeffer WJ, Tschoke S., Kranefuss N., Drose W., Hause-Reitner D., Giese A., Groschup MH, Kretzschmar HA La transferencia de tejido incorporada en parafina detecta PrP<sup>Sc</sup> al inicio del tiempo de incubación en prion enfermedades A.m. *J. Pathol.* 2000; 156 : 51–56. doi: 10.1016 / S0002-9440 (10) 64705-0. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
102. Quadrio I., Perret-Liaudet A., Kovacs GG Diagnóstico molecular de la enfermedad del prión humano. Opinión de los expertos. *Medicina. Diagn.* 2011; 5 : 291–306. doi: 10.1517 / 17530059.2011.576664. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
103. Parchi P., Strammiello R., Notari S., Giese A., Langeveld JP, Ladogana A., Zerr I., Roncaroli F., Cras P., Ghetti B., y otros. Incidencia y espectro de variantes esporádicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con fenotipo mixto y coexistencia de tipos de PrP<sup>Sc</sup> : una clasificación actualizada. *Acta Neuropathol.* 2009; 118 : 659–671. doi: 10.1007 / s00401-009-0585-1. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
104. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M., Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL, III, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G., et al. Diagnóstico neuropatológico y criterios nosológicos para la degeneración lobar frontotemporal: Consenso del Consorcio para la degeneración lobar frontotemporal. *Acta Neuropathol.* 2007; 114 : 5–22. doi: 10.1007 / s00401-007-0237-2. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
105. Kovacs GG Revisión invitada: Neuropatología de las tauopatías: Principios y práctica. *Neurópata. Apl. Neurobiol.* 2015; 41 : 3–23. doi: 10.1111 / nan.12208. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
106. Bancher C., Brunner C., Lassmann H., Budka H., Jellinger K., Wiche G., Seitelberger F., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Wisniewski HM La acumulación de tau anormalmente fosforilada precede a la formación de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer. *Brain Res.* 1989; 477 : 90–99. doi: 10.1016 / 0006-8993 (89) 91396-6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
107. Ahmed Z., Bigio EH, Budka H., Dickson DW, Ferrer I., Ghetti B., Giaccone G., Hatanpaa KJ, Holton JL, Josephs KA, et al. Tauopatías gliales globulares (GGT): recomendaciones de consenso. *Acta Neuropathol.* 2013; 126 : 537–544. doi: 10.1007 / s00401-013-1171-0. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
108. Ahmed Z., Doherty KM, Silveira-Moriyama L., Bandopadhyay R., Lashley T., Mamais A., Hondhamuni G., Wray S., Newcombe J., O'Sullivan SS, et al. Tauopatías gliales globulares (GGT) que se presentan con enfermedad de la neurona motora o demencia frontotemporal: un grupo emergente de tauopatías de 4 repeticiones. *Acta Neuropathol.* 2011; 122 : 415–428. doi: 10.1007 / s00401-011-0857-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
109. Komori T. Tau inclusiones gliales positivas en parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick. *Cerebro Pathol.* 1999; 9 : 663–679. doi: 10.1111 / j.1750-3639.1999.tb00549.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

110. Kovacs GG, Ferrer I., Grinberg LT, Alafuzoff I., Attems J., Budka H., Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C., Ghetti B., y otros. Astrogliopatía tau relacionada con el envejecimiento (ARTAG): estrategia de evaluación armonizada. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 : 87-102. doi: 10.1007 / s00401-015-1509-x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
111. Ferrer I., López-González I., Carmona M., Arregui L., Dalfo E., Torrejon-Escribano B., Diehl R., Kovacs GG Glial y patología neuronal tau en las tauopatías: caracterización de fenotipos específicos de la enfermedad Y la progresión de la patología tau. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2014; 73 : 81–97. Doi: 10.1097 / NEN.000000000000030. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
112. Kovacs GG, Rozemuller AJ, van Swieten JC, Gelpi E., Majtenyi K., Al-Sarraj S., Troakes C., Bodi I., King A., Hortobagyi T., et al. Neuropatología del hipocampo en FTLD-Tau con cuerpos de Pick: un estudio del BrainNet Europe Consortium. *Neuropatol. Apl. Neurobiol.* 2013; 39 : 166–178. doi: 10.1111 / j.1365-2990.2012.01272.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
113. Tacik P., Sanchez-Contreras M., Rademakers R., Dickson DW, Wszolek ZK Trastornos genéticos con patología tau: una revisión de la literatura e informe de dos pacientes con tauopatía e historias familiares positivas. *Neurodegenerador. Dis.* 2016; 16 : 12-21. doi: 10.1159 / 000440840. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
114. Fernández-Nogales M., Cabrera JR, Santos-Galindo M., Hoozemans JJ, Ferrer I., Rozemuller AJ, Hernández F., Ávila J., la enfermedad de Lucas JJ Huntington es una tauopatía de cuatro repeticiones con barras nucleares de tau. *Nat. Medicina.* 2014; 20 : 881–885. doi: 10.1038 / nm.3617. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
115. Grinberg LT, Wang X., Wang C., Sohn PD, Theofilas P., Sidhu M., Arevalo JB, Heinsen H., Huang EJ, Rosen H., y otros. La enfermedad del grano argirofílico difiere de otras tauopatías por la falta de acetilación de tau. *Acta Neuropathol.* 2013; 125 : 581–593. Doi: 10.1007 / s00401-013-1080-2. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
116. Saito Y., Ruberu NN, Sawabe M., Arai T., Tanaka N., Kakuta Y., Yamanouchi H., Murayama S. Estadificación de granos argirofílicos: una tauopatía asociada a la edad. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 : 911–918. doi: 10.1093 / jnen / 63.9.911. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
117. Ferrer I., Santpere G., van Leeuwen FW Enfermedad del grano argirofílico. *Cerebro.* 2008; 131: 1416-1432. doi: 10.1093 / cerebro / awm305. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
118. Williams DR, Holton JL, Strand C., Pittman A., de Silva R., Lees AJ, Revesz T. La carga y distribución patológicas de la tau distinguen la parálisis supranuclear progresiva del parkinsonismo del síndrome de Richardson. *Cerebro.* 2007; 130 : 1566-1576. doi: 10.1093 / cerebro / awm104. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
119. Irwin DJ, Brettschneider J., McMillan CT, Cooper F., Olm C., Arnold SE, van Deerlin VM, Seeley WW, Miller BL, Lee EB, y otros. Fenotipificación clínica y neuropatológica profunda de la enfermedad de Pick. *Ana. Neurol.* 2015 doi: 10.1002 / ana.24559. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
120. Kovacs GG, Majtenyi K., Spina S., Murrell JR, Gelpi E., Hoftberger R., Fraser G., Crowther RA, Goedert M., Budka H., y otros. Tauopatía de la materia blanca con inclusiones gliales globulares: una clara degeneración lobar frontotemporal esporádica. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67 : 963–975. doi: 10.1097 / NEN.0b013e318187a80f. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
121. Kovacs GG, Budka H. Neuropatología basada en proteínas y clasificación molecular de enfermedades neurodegenerativas humanas. En: Ovadi J., Orosz F., editores. Plegamiento de proteínas y plegamiento incorrecto: enfermedades neurodegenerativas. Saltador; Dordrecht, Países Bajos: 2009. pp. 251–272.
122. Campbell BC, McLean CA, Culvenor JG, Gai WP, Blumbergs PC, Jakala P., Beyreuther K., Masters CL, Li QX La solubilidad de la  $\alpha$ -sinucleína en la atrofia de sistemas múltiples difiere de la demencia con cuerpos de Lewy y Parkinson. enfermedad. *J. Neurochem.* 2001; 76 : 87–96. doi: 10.1046 / j.1471-4159.2001.00021.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
123. Brudek T., Winge K., Bredo Rasmussen N., Bahl Czarna JM, Tanassi J., Klitmoller Agander T., Hyde TM, Pakkenberg B. Altered A-Synuclein, Parkin y Synphilin Isoform Levels en Sistema Múltiple Atrofia . *J. Neurochem.* 2016; 136 : 172–185. doi: 10.1111 / jnc.13392. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
124. Halliday GM, Song YJ, Harding AJ Striatal  $\beta$ -amiloide en la demencia con cuerpos de Lewy pero no la enfermedad de Parkinson. *J. Neural Transm.* 2011; 118 : 713–719. doi: 10.1007 / s00702-011-0641-6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
125. Jellinger KA, Attems J. ¿La patología estriatal distingue la enfermedad de Parkinson con demencia y demencia con cuerpos de Lewy? *Acta Neuropathol.* 2006; 112 : 253–260. doi: 10.1007 / s00401-006-0088-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
126. Alafuzoff I., Parkkinen L., Al-Sarraj S., Arzberger T., Bell J., Bodi I., Bogdanovic N., Budka H., Ferrer I., Gelpi E., y otros. Evaluación de la patología de  $\alpha$ -sinucleína: un estudio del BrainNet Europe Consortium. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67 : 125-143. doi: 10.1097 / nen.0b013e3181633526. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
127. Beach TG, White CL, Hamilton RL, Duda JE, Iwatsubo T., Dickson DW, Leverenz JB, Roncaroli F., Buttini M., Hladik CL, et al. Evaluación de los métodos inmunohistoquímicos de  $\alpha$ -sinucleína utilizados por expertos invitados. *Acta Neuropathol.* 2008; 116 : 277–288. doi: 10.1007 / s00401-008-0409-8. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

128. Kovacs GG, Wagner U., Dumont B., Pikkarainen M., Osman AA, Streichenberger N., Leisser I., Verchere J., Baron T., Alafuzoff I., et al. Un anticuerpo con alta reactividad para la  $\alpha$ -sinucleína asociada a la enfermedad revela una extensa patología cerebral. *Acta Neuropathol.* 2012; 124 : 37–50. doi: 10.1007 / s00401-012-0964-x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
129. Vaikath NN, Majbour NK, Paleologou KE, Ardah MT, van Dam E., van de Berg WD, Forrest SL, Parkkinen L., Gai WP, Hattori N., et al. Generación y caracterización de nuevos anticuerpos monoclonales específicos de conformación para patología de  $\alpha$ -sinucleína. *Neurobiol. Dis.* 2015; 79: 81–99. doi: 10.1016 / j.nbd.2015.04.009. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
130. Miake H., Mizusawa H., Iwatsubo T., Hasegawa M. Caracterización bioquímica de la estructura del núcleo de los filamentos de  $\alpha$ -sinucleína. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 : 19213–19219. doi: 10.1074 / jbc.M110551200. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
131. Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ Los agregados  $\alpha$ -sinucleínicos presinápticos, no los cuerpos de Lewy, causan neurodegeneración en la demencia con cuerpos de Lewy. *J. Neurosci.* 2007; 27 : 1405–1410. doi: 10.1523 / JNEUROSCI.4564-06.2007. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
132. Schulz-Schaeffer WJ La patología sináptica de la agregación de  $\alpha$ -sinucleína en la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson y la demencia de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neuropathol.* 2010; 120 : 131-143. doi: 10.1007 / s00401-010-0711-0. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
133. Tanji K., Mori F., Mimura J., Itoh K., Kakita A., Takahashi H., Wakabayashi K. La  $\alpha$ -sinucleína resistente a la proteinasa K se deposita en presinapsis en la enfermedad del cuerpo de Lewy humano y la  $\alpha$ -sinucleína A53T ratones transgénicos. *Acta Neuropathol.* 2010; 120 : 145-154. doi: 10.1007 / s00401-010-0676-z. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
134. Roberts RF, Wade-Martins R., Alegre-Abarrategui J. La visualización directa de oligómeros de  $\alpha$ -sinucleína revela una patología no detectada previamente en el cerebro de la enfermedad de Parkinson. *Cerebro.* 2015; 138 : 1642-1657. doi: 10.1093 / cerebro / awv040. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
135. Mori F., Tanji K., Yoshimoto M., Takahashi H., Wakabayashi K. Demostración de la inmunoreactividad de  $\alpha$ -sinucleína en el citoplasma neuronal y glial en tejido cerebral humano normal utilizando proteinasa K y tratamiento previo con ácido fórmico. *Exp. Neurol.* 2002; 176 : 98-104. doi: 10.1006 / exnr.2002.7929. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
136. Kovacs GG, Breydo L., Green R., Kis V., Puska G., Lorincz P., Perju-Dumbrava L., Giera R., Pirker W., Lutz M., y otros. El procesamiento intracelular de la  $\alpha$ -sinucleína asociada a la enfermedad en el cerebro humano sugiere la propagación de células a células de tipo priónico. *Neurobiol. Dis.* 2014; 69 : 76–92. doi: 10.1016 / j.nbd.2014.05.020. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
137. Saito Y., Kawashima A., Ruberu NN, Fujiwara H., Koyama S., Sawabe M., Arai T., Nagura H., Yamanouchi H., Hasegawa M., y otros. Acumulación de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en el envejecimiento del cerebro humano. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62 : 644–654. doi: 10.1093 / jnen / 62.6.644. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
138. Kuusisto E., Parkkinen L., Alafuzoff I. Morfogénesis de cuerpos de Lewy: incorporación disímil de  $\alpha$ -sinucleína, ubiquitina y p62. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2003; 62 : 1241–1253. doi: 10.1093 / jnen / 62.12.1241. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
139. Perrett RM, Alexopoulou Z., Tofaris GK La vía endosomal en la enfermedad de Parkinson. *Mol. Célula. Neurosci.* 2015; 66 : 21–28. Doi: 10.1016 / j.mcn.2015.02.009. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
140. Lue LF, Walker DG, Adler CH, Shill H., Tran H., Akiyama H., Sue LI, Caviness J., Sabbagh MN, Beach TG. El aumento bioquímico de la  $\alpha$ -sinucleína fosforilada precede a la histopatología de las sinucleinopatías de tipo Lewy. *Cerebro Pathol.* 2012; 22 : 745–756. doi: 10.1111 / j.1750-3639.2012.00585.x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
141. Walker DG, Lue LF, Adler CH, Shill HA, Caviness JN, Sabbagh MN, Akiyama H., Serrano GE, Sue LI, Beach TG, et al. Cambios en las propiedades de la  $\alpha$ -sinucleína fosforilada de serina 129 con progresión de la histopatología de tipo Lewy en cerebros humanos. *Exp. Neurol.* 2013; 240: 190-204. doi: 10.1016 / j.expneurol.2012.11.020. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
142. Muntane G., Ferrer I., Martinez-Vicente M. fosforilación y truncamiento de  $\alpha$ -sinucleína son eventos normales en el cerebro humano adulto. *Neurociencia* 2012; 200 : 106-119. doi: 10.1016 / j.neuroscience.2011.10.042. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
143. Braak H., Sastre M., Del Tredici K. Desarrollo de astrocitos inmunoreactivos con  $\alpha$ -sinucleína en las etapas paralelas del cerebro anterior de la patología intraneuronal en la enfermedad de Parkinson esporádica. *Acta Neuropathol.* 2007; 114 : 231–241. doi: 10.1007 / s00401-007-0244-3. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
144. Bruck D., Wenning GK, Stefanova N., Fellner L. Glia y  $\alpha$ -sinucleína en la neurodegeneración: una interacción compleja. *Neurobiol. Dis.* 2016; 85 : 262–274. doi: 10.1016 / j.nbd.2015.03.003. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
145. Halliday GM, Stevens CH Glia: Iniciadores y progresores de la patología en la enfermedad de Parkinson. *Mov. Desorden* 2011; 26 : 6–17. doi: 10.1002 / mds.23455. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
146. Sanchez-Guajardo V., Tentillier N., Romero-Ramos M. La relación entre  $\alpha$ -sinucleína y microglia en la enfermedad de Parkinson: desarrollos recientes. *Neurociencia* 2015; 302 : 47–58. doi: 10.1016 / j.neuroscience.2015.02.008. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

147. Adler CH, Dugger BN, Hinni ML, Lott DG, Driver-Dunckley E., Hidalgo J., Henry-Watson J., Serrano G., Sue LI, Nagel T., y otros. Biopsia con aguja de glándula submandibular para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2014; 82 : 858–864. doi: 10.1212 / WNL.000000000000204. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
148. Beach TG, Adler CH, Dugger BN, Serrano G., Hidalgo J., Henry-Watson J., Shill HA, Sue LI, Sabbagh MN, Akiyama H., y otros. Biopsia de la glándula submandibular para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72 : 130–136. doi: 10.1097 / NEN.0b013e3182805c72. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
149. Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L., Lue L., White Iii CL, Akiyama H., Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, et al. Distribución multiorgánica de histopatología de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en sujetos con trastornos del cuerpo de Lewy. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 : 689–702. doi: 10.1007 / s00401-010-0664-3. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
150. Beach TG, Carew J., Serrano G., Adler CH, Shill HA, Sue LI, Sabbagh MN, Akiyama H., Cuenca N., Consorcio de la Enfermedad de Parkinson en Arizona, fosforilados,  $\alpha$ -sinucleína, inmunoreactivos, elementos neuronales retinianos en sujetos con enfermedad de Parkinson . *Neurosci. Letón.* 2014; 571 : 34–38. doi: 10.1016 / j.neulet.2014.04.027. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
151. Del Tredici K., Hawkes CH, Ghebremedhin E., Braak H. Lewy patología en la glándula submandibular de individuos con enfermedad incidental de cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson esporádica. *Acta Neuropathol.* 2010; 119 : 703–713. doi: 10.1007 / s00401-010-0665-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
152. Gelpi E., Navarro-Otano J., Tolosa E., Gaig C., Compta Y., Rey MJ, Marti MJ, Hernandez I., Valldeoriola F., Rene R., et al. Afectación de múltiples órganos por patología de  $\alpha$ -sinucleína en trastornos del cuerpo de Lewy. *Mov. Desorden* 2014; 29 : 1010-1018. doi: 10.1002 / mds.25776. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
153. Mu L., Sobotka S., Chen J., Su H., Sanders I., Adler CH, Shill HA, Caviness JN, Samanta JE, Beach TG, et al. Patología de la  $\beta$ -sinucleína y degeneración axonal de los nervios motores periféricos que inervan los músculos faríngeos en la enfermedad de Parkinson. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72 : 119-129. doi: 10.1097 / NEN.0b013e3182801cde. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
154. Rahimi J., Milenkovic I., Kovacs GG Patrones de patología de Tau y  $\alpha$ -sinucleína en el sistema visual. *J. Parkinsons Dis.* 2015; 5 : 333–340. Doi: 10.3233 / JPD-140485. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
155. Seidel K., Mahlke J., Siswanto S., Kruger R., Heinsen H., Auburger G., Bouzrou M., Grinberg LT, Wicht H., Korf HW, y otros. Las patologías del tronco encefálico de la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. *Cerebro Pathol.* 2015; 25 : 121-135. doi: 10.1111 / bpa.12168. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
156. Doppler K., Weis J., Karl K., Ebert S., Ebentheuer J., Trenkwalder C., Klebe S., Volkmann J., Sommer C. Distribución distintiva de fosfo- $\alpha$ -sinucleína en los nervios dérmicos en múltiples atrofia del sistema. *Mov. Desorden* 2015; 30 : 1688-1692. doi: 10.1002 / mds.26293. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
157. Ikemura M., Saito Y., Sengoku R., Sakiyama Y., Hatsuta H., Kanemaru K., Sawabe M., Arai T., Ito G., Iwatsubo T., y otros. La patología del cuerpo de Lewy involucra los nervios cutáneos. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67 : 945–953. doi: 10.1097 / NEN.0b013e318186de48. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
158. Schneider SA, Boettner M., Alexoudi A., Zorenkov D., Deuschl G., Wedel T. ¿Podemos usar biopsias de tejido periférico para diagnosticar la enfermedad de Parkinson? Una revisión de la literatura. *EUR. J. Neurol.* 2016; 23 : 247–261. Doi: 10.1111 / ene.12753. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
159. Zange L., Noack C., Hahn K., Stenzel W., Lipp A. La  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en las fibras nerviosas de la piel diferencia a la enfermedad de Parkinson de la atrofia de sistemas múltiples. *Cerebro.* 2015; 138 : 2310–2321. doi: 10.1093 / cerebro / awv138. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
160. Malek N., Swallow D., Grosset KA, Anichtchik O., Spillantini M., Grosset DG syn-sinucleína en tejidos periféricos y fluidos corporales como biomarcador para la enfermedad de Parkinson: una revisión sistemática. *Acta Neurol. Scand.* 2014; 130 : 59–72. doi: 10.1111 / ane.12247. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
161. Uchihara T., Giasson BI Propagación de la patología de  $\alpha$ -sinucleína: hipótesis, descubrimientos y, sin embargo, preguntas no resueltas de estudios experimentales y del cerebro humano. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 : 49–73. doi: 10.1007 / s00401-015-1485-1. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
162. Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, Jenkins SM, Benarroch EE, PA baja, Schmeichel AM, Parisi JE Ampliación del espectro de patología neuronal en atrofia de sistemas múltiples. *Cerebro.* 2015; 138 : 2293-2309. doi: 10.1093 / cerebro / awv114. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
163. Nakamura K., Mori F., Kon T., Tanji K., Miki Y., Tomiyama M., Kurotaki H., Toyoshima Y., Kakita A., Takahashi H., y otros. Acumulación de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en astrocitos subpiales y periventriculares en atrofia de sistemas múltiples de larga duración. *Neuropatología.* 2015 doi: 10.1111 / neup.12243. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

164. Nakamura K., Mori F., Kon T., Tanji K., Miki Y., Tomiyama M., Kurotaki H., Toyoshima Y., Kakita A., Takahashi H., y otros. Agregaciones filamentosas de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada en células de Schwann (inclusiones citoplásmicas de células de Schwann) en atrofia de sistemas múltiples. *Acta Neuropathol. Comun.* 2015; 3 : 29. doi: 10.1186 / s40478-015-0208-0. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
165. Van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D., van Hilten JJ, Marinus J. La identificación de los subtipos de enfermedad de Parkinson mediante el análisis de conglomerados: una revisión sistemática. *Mov. Desorden* 2010; 25 : 969–978. doi: 10.1002 / mds.23116. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
166. Halliday GM, Holton JL, Revesz T., Dickson DW Neuropatología subyacente a la variabilidad clínica en pacientes con sinucleinopatías. *Acta Neuropathol.* 2011; 122 : 187-204. doi: 10.1007 / s00401-011-0852-9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
167. Irwin DJ, Lee VM, enfermedad de Trojanowski JQ, enfermedad de Parkinson: convergencia de patologías  $\alpha$ -sinucleína, tau y amiloide- $\beta$ . *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14 : 626–636. doi: 10.1038 / nrn3549. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
168. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Estadificación de patología cerebral relacionada con la enfermedad de Parkinson esporádica. *Neurobiol. Envejecimiento.* 2003; 24 : 197–211. doi: 10.1016 / S0197-4580 (02) 00065-9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
169. Kosaka K., Tsuchiya K., Yoshimura M. Enfermedad del cuerpo de Lewy con y sin demencia: un estudio clínico-patológico de 35 casos. *Clinica Neuropatol.* 1988; 7 : 299–305. [ [PubMed](#) ]
170. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J., Emre M., O'Brien JT, Feldman H., Cummings J., Duda JE, Lippa C., Perry EK, et al. Diagnóstico y manejo de la demencia con cuerpos de Lewy: Tercer informe del Consorcio DLB. *Neurología.* 2005; 65 : 1863-1872. doi: 10.1212 / 01.wnl.0000187889.17253.b1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
171. Popescu A., Lippa CF, Lee VM, Trojanowski JQ cuerpos de Lewy en la amígdala: aumento de agregados de  $\alpha$ -sinucleína en enfermedades neurodegenerativas con inclusiones basadas en tau. *Arco. Neurol.* 2004; 61 : 1915–1919. Doi: 10.1001 / archneur.61.12.1915. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
172. Uchikado H., Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW Enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy de amígdala: una forma distinta de  $\alpha$ -sinucleinopatía. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65 : 685–697. Doi: 10.1097 / 01.jnen.0000225908.90052.07. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
173. Beach TG, Adler CH, Lue L., Sue LI, Bachalakuri J., Henry-Watson J., Sasse J., Boyer S., Shirohi S., Brooks R., y otros. Sistema de estadificación unificado para trastornos del cuerpo de Lewy: correlación con degeneración nigrostriatal, deterioro cognitivo y disfunción motora. *Acta Neuropathol.* 2009; 117 : 613–634. doi: 10.1007 / s00401-009-0538-8. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
174. Jellinger KA Una reevaluación crítica de la estadificación actual de la patología relacionada con Lewy en el cerebro humano. *Acta Neuropathol.* 2008; 116 : 1–16. doi: 10.1007 / s00401-008-0406-y. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
175. Jellinger KA Formación y desarrollo de la patología de Lewy: una actualización crítica. *J. Neurol.* 2009; 256 (Suppl. 3): S270 – S279. doi: 10.1007 / s00415-009-5243-y. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
176. Jellinger KA Neuropatología de la enfermedad de Parkinson esporádica: evaluación y cambios de conceptos. *Mov. Desorden* 2012; 27 : 8–30. doi: 10.1002 / mds.23795. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
177. Jellinger KA Neuropatología de la atrofia de sistemas múltiples: nuevos pensamientos sobre la patogénesis. *Mov. Desorden* 2014; 29 : 1720–1741. doi: 10.1002 / mds.26052. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
178. Trojanowski JQ, Revesz T., el Grupo de Trabajo de Neuropatología sobre MSA Criterios neuropatológicos propuestos para el diagnóstico post mortem de atrofia de sistemas múltiples. *Neuropatol. Apl. Neurobiol.* 2007; 33 : 615–620. doi: 10.1111 / j.1365-2990.2007.00907.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
179. Aoki N., Boyer PJ, Lund C., Lin WL, Koga S., Ross OA, Weiner M., Lipton A., Powers JM, White CL, III, et al. La atrofia atípica de sistemas múltiples es un nuevo subtipo de degeneración lobar frontotemporal: degeneración lobar frontotemporal asociada con  $\alpha$ -sinucleína. *Acta Neuropathol.* 2015; 130 : 93-105. doi: 10.1007 / s00401-015-1442-z. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
180. Rohan Z., Rahimi J., Weis S., Kapas I., Auff E., Mitrovic N., Liberski PP, Sikorska B., Matej R., Kovacs GG Selección de inclusiones neuronales inmunoreactivas a-sinucleína  $\alpha$  en el hipocampo permite la identificación de MSA atípico (FTLD-sinucleína) *Acta Neuropathol.* 2015; 130 : 299–301. doi: 10.1007 / s00401-015-1455-7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
181. Benussi A., Padovani A., Borroni B. Heterogeneidad fenotípica de la demencia frontotemporal monogénica. *Neurosci de envejecimiento frontal.* 2015; 7 : 171. doi: 10.3389 / fnagi.2015.00171. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
182. Farrer MJ, Hulihan MM, Kachergus JM, Dachsel JC, Stoessl AJ, Grantier LL, Calne S., Calne DB, Lechevalier B., Chapon F., et al. Mutaciones DCTN1 en el síndrome de Perry. *Nat. Genet.* 2009; 41 : 163-165. doi: 10.1038 / ng.293. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

183. Kovacs GG, van der Zee J., Hort J., Kristoferitsch W., Leitha T., Hoftberger R., Strobel T., van Broeckhoven C., Matej R. Clinicopathological descripción de dos casos con mutación del gen *SQSTM1* asociada con demencia frontotemporal. *Neuropatología*. 2016; 36 : 27–38. doi: 10.1111 / neup.12233. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
184. Mackenzie IR, Frick P., Neumann M. La neuropatología asociada con repeticiones de expansión en el gen *C9ORF72* . *Acta Neuropathol*. 2014; 127 : 347–357. doi: 10.1007 / s00401-013-1232-4. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
185. Mackenzie IR, Neumann M., Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I., Kril J., Kovacs GG, Ghetti B., Halliday G., Holm IE, et al. Nomenclatura y nosología para los subtipos neuropatológicos de la degeneración lobar frontotemporal: una actualización. *Acta Neuropathol*. 2010; 119 : 1–4. doi: 10.1007 / s00401-009-0612-2. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
186. Van der Zee J., Gijssels I., Dillen L., van Langenhove T., Theuns J., Engelborghs S., Philtjens S., Vandebulcke M., Sleegers K., Sieben A., et al. Un estudio paneuropeo de la repetición *C9orf72* asociada con FTLD: prevalencia geográfica, inestabilidad genómica y repeticiones intermedias. *Tararear. Mutat* 2013; 34 : 363–373. doi: 10.1002 / humu.22244. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
187. Van der Zee J., Van Langenhove T., Kovacs GG, Dillen L., Deschamps W., Engelborghs S., Matej R., Vandebulcke M., Sieben A., Dermaut B., y otros. Las mutaciones raras en *SQSTM1* modifican la susceptibilidad a la degeneración lobar frontotemporal. *Acta Neuropathol*. 2014; 128 : 397–410. doi: 10.1007 / s00401-014-1298-7. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
188. Van Langenhove T., van der Zee J., van Broeckhoven C. La base molecular del espectro de la esclerosis lateral amiotrófica de degeneración lobular frontotemporal. *Ana. Medicina*. 2012; 44 : 817–828. doi: 10.3109 / 07853890.2012.665471. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
189. Wider C., Dickson DW, Stoessl AJ, Tsuboi Y., Chapon F., Gutmann L., Lechevalier B., Calne DB, Personett DA, Hulihan M., et al. Patología palidonigral TDP-43 en el síndrome de Perry. *Parkinsonismo Relat. Desorden* 2009; 15 : 281–286. doi: 10.1016 / j.parkreldis.2008.07.005. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
190. Kamada M., Izumi Y., Ayaki T., Nakamura M., Kagawa S., Kudo E., Sako W., Maruyama H., Nishida Y., Kawakami H., y otros. Características clínico-patológicas de la esclerosis lateral amiotrófica autosómica recesiva asociada a la mutación con optineurina. *Neuropatología*. 2014; 34 : 64–70. doi: 10.1111 / neup.12051. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
191. Rohan Z., Matej R., Rusina R., Kovacs GG Respuesta oligodendroglial en la médula espinal en la proteinopatía TDP-43 con afectación de las neuronas motoras. *Neurodegenerador. Dis*. 2014; 14 : 117–124. doi: 10.1159 / 000362929. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
192. Bretschneider J., Del Tredici K., Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M., Suh E., van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y., et al. Etapas de la patología pTDP-43 en la esclerosis lateral amiotrófica. *Ana. Neurol*. 2013; 74 : 20–38. Doi: 10.1002 / ana.23937. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
193. Espay AJ, Spina S., Houghton DJ, Murrell JR, de Courten-Myers GM, Ghetti B., Litvan I. Parkinsonismo atípico rápidamente progresivo asociado con degeneración lobar frontotemporal y enfermedad de la neurona motora. *J. Neurol. Neurosurg. Psiquiatría*. 2011; 82 : 751–753. doi: 10.1136 / jnnp.2009.201608. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
194. Neumann M., Kwong LK, Truax AC, Vanmassenhove B., Kretschmar HA, van Deerlin VM, Clark CM, Grossman M., Miller BL, Trojanowski JQ, y otros. Patología de la sustancia blanca TDP-43 positiva en la degeneración lobar frontotemporal con inclusiones de ubiquitina positiva. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2007; 66 : 177–183. Doi: 10.1097 / 01.jnen.0000248554.45456.58. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
195. Hatanpaa KJ, Bigio EH, Cairns NJ, Womack KB, Weintraub S., Morris JC, Foong C., Xiao G., Hladik C., Mantanona TY, et al. La inmunohistoquímica de la proteína 43 de unión al ADN de TAR revela una extensa patología neurítica en FTLD-U: un consorcio del medio oeste al sudoeste para el estudio de FTLD. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2008; 67 : 271–279. doi: 10.1097 / NEN.0b013e31816a12a6. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
196. Arai T. Significado y limitación de la clasificación patológica de la proteinopatía TDP-43. *Neuropatología*. 2014; 34 : 578–588. doi: 10.1111 / neup.12138. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
197. Braak H., Ludolph A., Thal DR, del Tredici K. Esclerosis lateral amiotrófica: Acumulación similar a la rociada de TDP-43 fosforilada en compartimentos somatodendríticos y axonales de neuronas somatomotoras del tronco cerebral inferior y la médula espinal. *Acta Neuropathol*. 2010; 120 : 67–74. doi: 10.1007 / s00401-010-0683-0. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
198. Cairns NJ, Neumann M., Bigio EH, Holm IE, Troost D., Hatanpaa KJ, Foong C., White CL, III, Schneider JA, Kretschmar HA, et al. TDP-43 en la degeneración lobular frontotemporal esporádica y familiar con inclusiones de ubiquitina. *A. m. J. Pathol*. 2007; 171 : 227–240. doi: 10.2353 / ajpath.2007.070182. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

199. Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M., McMillan CT, Lee EB, van Deerlin VM, Lee VM, Trojanowski JQ Degeneración lobar frontotemporal: definición de la diversidad fenotípica a través de la medicina personalizada. *Acta Neuropathol.* 2015; 129 : 469–491. doi: 10.1007 / s00401-014-1380-1. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
200. Lashley T., Rohrer JD, Mead S., Revesz T. Revisión: Una actualización sobre los aspectos clínicos, genéticos y patológicos de las degeneraciones lobares frontotemporales. *Neuropatol. Apl. Neurobiol.* 2015; 41 : 858–881. doi: 10.1111 / nan.12250. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
201. Matej R., Botond G., Laszlo L., Kopitar-Jerala N., Rusina R., Budka H., Kovacs GG Los endosomas inmunoreactivos con Rab5 neuronal incrementados no se colocan con el TDP-43 en la enfermedad de la neurona motora. *Exp. Neurol.* 2010; 225 : 133-139. doi: 10.1016 / j.expneurol.2010.06.004. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
202. Kao PF, Chen YR, Liu XB, DeCarli C., Seeley WW, Jin LW Detección de oligómeros de TDP-43 en la degeneración lobar frontotemporal-TDP. *Ana. Neurol.* 2015; 78 : 211–221. Doi: 10.1002 / ana.24431. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
203. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y., Abner EL, Jicha GA, Patel E., Thomason PC, Neltner JH, Smith CD, Santacruz KS, et al. Esclerosis del hipocampo en edad avanzada: características clínicas y patológicas. *Cerebro.* 2011; 134 : 1506–1518. doi: 10.1093 / cerebro / awr053. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
204. Dickson DW, Rademakers R., Nicholson AM, Schneider JA, Yu L., Bennett DA El locus *TMEM106B* y la patología TDP-43 en personas mayores sin FTL. *Neurología.* 2015; 85 : 1354–1355. doi: 10.1212 / 01.wnl.0000472918.79256.a9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
205. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, Stein TD, Álvarez VE, Daneshvar DH, Lee HS, Wojtowicz SM, Hall G., Baugh CM, et al. El espectro de la enfermedad en la encefalopatía traumática crónica. *Cerebro.* 2013; 136 : 43–64. doi: 10.1093 / cerebro / aws307. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
206. Yu L., De Jager PL, Yang J., Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA El locus *TMEM106B* y la patología TDP-43 en personas mayores sin FTL. *Neurología.* 2015; 84 : 927–934. doi: 10.1212 / WNL.0000000000001313. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
207. Geser F., Martinez-Lage M., Kwong LK, Lee VM, Trojanowski JQ Esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal y más allá: enfermedades de TDP-43. *J. Neurol.* 2009; 256 : 1205-1214. doi: 10.1007 / s00415-009-5069-7. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
208. Arai T., Mackenzie IR, Hasegawa M., Nonaka T., Niizato K., Tsuchiya K., Iritani S., Onaya M., Akiyama H. TDP-43 fosforilada en la enfermedad de Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy. *Acta Neuropathol.* 2009; 117 : 125-136. doi: 10.1007 / s00401-008-0480-1. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
209. Fujishiro H., Uchikado H., Arai T., Hasegawa M., Akiyama H., Yokota O., Tsuchiya K., Togo T., Iseki E., Hirayasu Y. Acumulación de TDP-43 fosforilado en cerebros de Pacientes con enfermedad del grano argirofílico. *Acta Neuropathol.* 2009; 117 : 151-158. doi: 10.1007 / s00401-008-0463-2. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
210. Uryu K., Nakashima-Yasuda H., Forman MS, Kwong LK, Clark CM, Grossman M., Miller BL, Kretschmar HA, Lee VM, Trojanowski JQ, y otros. La patología concomitante de la proteína 43 de unión a TAR-TAR está presente en la enfermedad de Alzheimer y en la degeneración corticobasal, pero no en otras tauopatías. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67 : 555–564. doi: 10.1097 / NEN.0b013e31817713b5. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
211. Josephs KA, Murray ME, Whitwell JL, Parisi JE, Petrucelli L., Jack CR, Petersen RC, Dickson DW Staging TDP-43 patología en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2014; 127 : 441–450. doi: 10.1007 / s00401-013-1211-9. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
212. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Murray ME, Tosakulwong N., Liesinger AM, Petrucelli L., Senjem ML, Knopman DS, Boeve BF, y otros. TDP-43 es un jugador clave en las características clínicas asociadas con la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2014; 127 : 811–824. doi: 10.1007 / s00401-014-1269-z. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
213. Aoki N., Murray ME, Ogaki K., Fujioka S., Rutherford NJ, Rademakers R., Ross OA, Dickson DW La esclerosis del hipocampo en la enfermedad del cuerpo de Lewy es una proteinopatía TDP-43 similar a FTL-TDP Tipo A. *Acta Neuropathol.* 2015; 129 : 53–64. doi: 10.1007 / s00401-014-1358-z. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
214. Mackenzie IR, Baborie A., Pickering-Brown S., Du Plessis D., Jaros E., Perry RH, Neary D., Snowden JS, Mann DM Heterogeneidad de la patología de la ubiquitina en la degeneración lobar frontotemporal: clasificación y relación con la clínica fenotipo *Acta Neuropathol.* 2006; 112 : 539–549. doi: 10.1007 / s00401-006-0138-9. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
215. Sampathu DM, Neumann M., Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M., Truax A., Bruce J., Grossman M., Trojanowski JQ, Lee VM Heterogeneidad patológica de la degeneración lobar frontotemporal con inclusiones ubiquitinas positivas delineadas por ubiquitina Inmunohistoquímica y nuevos anticuerpos monoclonales. *A.m. J. Pathol.* 2006; 169 : 1343-1352. doi: 10.2353 / ajpath.2006.060438. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]

216. Mackenzie IR, Neumann M., Baborie A., Sampathu DM, Du Plessis D., Jaros E., Perry RH, Trojanowski JQ, Mann DM, Lee VM Un sistema de clasificación armonizada para la patología FTLN-TDP. *Acta Neuropathol.* 2011; 122 : 111-113. doi: 10.1007 / s00401-011-0845-8. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
217. Bretschneider J., Tredici K., Irwin DJ, Grossman M., Robinson JL, Toledo JB, Lee EB, Fang L., van Deerlin VM, Ludolph AC, et al. Distribución secuencial de la patología pTDP-43 en la demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD) *Acta Neuropathol.* 2014; 127 : 423-439. doi: 10.1007 / s00401-013-1238-y. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
218. Munoz DG, Neumann M., Kusaka H., Yokota O., Ishihara K., Terada S., Kuroda S., Mackenzie IR FUS patología en la enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 617-627. doi: 10.1007 / s00401-009-0598-9. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
219. Neumann M., Roeber S., Kretschmar HA, Rademakers R., Baker M., Mackenzie IR Abundante patología inmunoreactiva al FUS en la enfermedad de inclusión de filamento neuronal intermedio. *Acta Neuropathol.* 2009; 118 : 605-616. doi: 10.1007 / s00401-009-0581-5. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
220. Aoki N., Higashi S., Kawakami I., Kobayashi Z., Hosokawa M., Katsuse O., Togo T., Hirayasu Y., Akiyama H. Localización de proteína fusionada en sarcoma (FUS) en el post- Densidad sináptica en el cerebro. *Acta Neuropathol.* 2012; 124 : 383-394. doi: 10.1007 / s00401-012-0984-6. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
221. Den Dunnen WF Consideraciones neuropatológicas de diagnóstico en trastornos hipercinéticos del movimiento. *Frente. Neurol.* 2013; 4 : 7. Doi: 10.3389 / fneur.2013.00007. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
222. Rub U., Hentschel M., Stratmann K., Brunt E., Heinsen H., Seidel K., Bouzrou M., Auburger G., Paulson H., Vonsattel JP, y otros. Enfermedad de Huntington (EH): degeneración de núcleos seleccionados, aparición generalizada de inclusiones neuronales nucleares y axonales en el tronco cerebral. *Cerebro Pathol.* 2014; 24 : 247-260. doi: 10.1111 / bpa.12115. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
223. Vonsattel JP, enfermedad de DiFiglia M. Huntington. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998; 57 : 369-384. doi: 10.1097 / 00005072-199805000-00001. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
224. Gilman S., Sima AA, Junck L., Klun KJ, Koeppe RA, Lohman ME, Little R. Ataxia espinocerebelosa tipo 1 con degeneración del sistema múltiple e inclusiones citoplásmicas gliales. *Ana. Neurol.* 1996; 39 : 241-255. Doi: 10.1002 / ana.410390214. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
225. Yamada M., Sato T., Tsuji S., Takahashi H. Modelos de trastornos de repetición CAG y neuropatología humana: similitudes y diferencias. *Acta Neuropathol.* 2008; 115 : 71-86. doi: 10.1007 / s00401-007-0287-5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
226. Hagerman R., Hagerman P. Avances en la comprensión clínica y molecular de la premutación de *FMR1* y el síndrome de ataxia / temblor asociado a X frágil. *Lancet Neurol.* 2013; 12 : 786-798. doi: 10.1016 / S1474-4422 (13) 70125-X. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
227. Koeppe AH, ataxia de Mazurkiewicz JE Friedreich: revisión de neuropatología. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2013; 72 : 78-90. doi: 10.1097 / NEN.0b013e31827e5762. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
228. Davis RL, Holohan PD, Shrimpton AE, Tatum AH, Daucher J., Collins GH, Todd R., Bradshaw C., Kent P., Feiglin D., y otros. Encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión neuroserpin. *A. m. J. Pathol.* 1999; 155 : 1901-1913. doi: 10.1016 / S0002-9440 (10) 65510-1. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
229. Davis RL, Shrimpton AE, Holohan PD, Bradshaw C., Feiglin D., Collins GH, Sonderegger P., Kinter J., Becker LM, Lacbawan F., y otros. Demencia familiar causada por la polimerización de neuroserpin mutante. *Naturaleza.* 1999; 401 : 376-379. Doi: 10.1038 / 43894. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
230. Gourfinkel-An I., Duyckaerts C., Camuzat A., Meyrignac C., Sonderegger P., Baulac M., Brice A. Estudio clínico y neuropatológico de una familia francesa con una mutación en el gen neuroserpin. *Neurología.* 2007; 69 : 79-83. doi: 10.1212 / 01.wnl.0000265052.99144.b5. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
231. Hagen MC, Murrell JR, Delisle MB, Andermann E., Andermann F., Guiot MC, Ghetti B. Encefalopatía con cuerpos de inclusión neuroserpina que se presentan como epilepsia mioclónica progresiva y se asocian con una nueva mutación en el gen del *inhibidor de proteinasa 12*. *Cerebro Pathol.* 2011; 21 : 575-582. doi: 10.1111 / j.1750-3639.2011.00481.x. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
232. Takao M., Benson MD, Murrell JR, Yazaki M., Piccardo P., Unverzagt FW, Davis RL, Holohan PD, Lawrence DA, Richardson R., y otros. La mutación de Neuroserpin S52R causa la acumulación de neuroserpin en las neuronas y se asocia con epilepsia mioclónica progresiva. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 59 : 1070-1086. Doi: 10.1093 / jnen / 59.12.1070. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
233. Vidal R., Ghetti B., Takao M., Brefel-Courbon C., Uro-Coste E., Glazier BS, Siani V., Benson MD, Calvas P., Miravalle L., y otros. La acumulación de ferritina intracelular en el tejido neural y extraneural caracteriza una enfermedad neurodegenerativa



- asociada con una mutación en el gen del polipéptido ligero de ferritina. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004; 63 : 363–380. doi: 10.1093 / jnen / 63.4.363. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
234. Revesz T., Holton JL, Lashley T., Plant G., Frangione B., Rostagno A., Ghiso J. Genética y patogenia molecular de las angiopatías amiloides cerebrales esporádicas y hereditarias. *Acta Neuropathol.* 2009; 118 : 115–130. doi: 10.1007 / s00401-009-0501-8. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
235. Takahashi-Fujigasaki J. Enfermedad de inclusión hialina intranuclear neuronal. *Neuropatología.* 2003; 23 : 351–359. doi: 10.1046 / j.1440-1789.2003.00524.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
236. Mori F., Tanji K., Odagiri S., Hattori M., Hoshikawa Y., Kono C., Yasui K., Yokoi S., Hasegawa Y., Kamitani T., y otros. Proteínas relacionadas con la ubiquitina en las inclusiones neuronales y gliales intranucleares en la enfermedad del cuerpo de inclusión intranuclear. *Pathol. En t.* 2012; 62 : 407–411. doi: 10.1111 / j.1440-1827.2012.02812.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
237. Liu Y., Mimuro M., Yoshida M., Hashizume Y., Niwa H., Miyao S., Ujihira N., Akatsu H. Tipos de células de inclusión positiva en la enfermedad corporal de inclusión intranuclear de inicio en adultos: implicaciones para la clínica diagnóstico. *Acta Neuropathol.* 2008; 116 : 615–623. Doi: 10.1007 / s00401-008-0442-7. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
238. Nakamura M., Murray ME, Lin WL, Kusaka H., Dickson DW Inmuno-reactividad de optineurina en inclusiones neuronales e intranucleares gliales en la enfermedad de inclusión intranuclear neuronal de inicio en adultos. *A.m. J. Neurodegener. Dis.* 2014; 3 : 93-102. [ [Artículo libre de PMC](#) ] [ [PubMed](#) ]
239. Woulfe J., Gray DA, Mackenzie IR FUS - Inclusiones intranucleares inmuno-reactivas en enfermedades neurodegenerativas. *Cerebro Pathol.* 2010; 20 : 589–597. doi: 10.1111 / j.1750-3639.2009.00337.x. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
240. Berghoff AS, Trummert A., Unterberger U., Strobel T., Hortobagyi T., Kovacs GG Fenotipo CJD-MM esporádico atípico con placas de kuru de materia blanca asociadas con cuerpo de inclusión intranuclear y enfermedad de grano argirofílico. *Neuropatología.* 2015; 35 : 336–342. doi: 10.1111 / neup.12192. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
241. Kovacs GG, Alafuzoff I., Al-Sarraj S., Arzberger T., Bogdanovic N., Capellari S., Ferrer I., Gelpi E., Kovari V., Kretschmar H., y otros. Patologías cerebrales mixtas en la demencia: la experiencia del consorcio BrainNet Europe. *Hacer loco. Geriatr. Cogn. Desorden* 2008; 26 : 343–350. Doi: 10.1159 / 000161560. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
242. Kovacs GG, Seguin J., Quadrio I., Hoftberger R., Kapas I., Streichenberger N., Biacabe AG, Meyronet D., Sciot R., Vandenberghe R., et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética asociada con la mutación E200K: caracterización de una proteinopatía compleja. *Acta Neuropathol.* 2011; 121 : 39–57. doi: 10.1007 / s00401-010-0713-y. [ [PubMed](#) ] [ [CrossRef](#) ]
243. Sieczkowski E., Milenkovic I., Venkataramani V., Giera R., Strobel T., Hoftberger R., Liberski PP, Auff E., Wirths O., Bayer TA, et al. La mutación A7PP de I716F se asocia con el depósito de piroglutamato amiloide- $\beta$  y  $\alpha$ -sinucleinopatía oligomérica con cuerpos de Lewy. *J. Alzheimer Dis.* 2015; 44 : 103–114. [ [PubMed](#) ]