



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Etiopatogenia de las prionopatías

una revisión sistemática

Patricia Martínez Martín

M^a de las Nieves Rubiales Ordax

Trabajo Tutelado por:
Maria D. Ganfornina Área de Fisiología

Resumen

Hace ya casi un siglo desde que Creutzfeldt y Jakob definieran por primera vez la enfermedad que lleva su nombre y sólo 20 años desde que Prusiner descubriera el pilar de su etiopatogenia; y es este último evento el que ha iniciado un paradigma en el campo de la neurobiología actual.

En el presente trabajo hemos querido esclarecer los principales descubrimientos que han tenido lugar en los últimos años, en lo que se refiere a la etiopatogenia de las prionopatías, su posible implicación en la etiología de otras enfermedades neurodegenerativas, y los interrogantes ante los que los investigadores se encuentran en la actualidad.

Abstract

Almost a century has passed since Creutzfeldt and Jakob defined the disease, which was named after them, and only 30 years since Prusiner discovered the main cause of his etiopathogenesis; and this last event is the one which has started a paradigm in what nowadays is the field of neurobiology.

In this work, our intention has been to clarify the main discoveries that have taken place in the last years, regarding the etiopathogenesis of prion-based pathologies, their possible implication in the etiology of other neurodegenerative diseases, and all the unresolved questions that investigators may face nowadays.

Abreviaturas: Proteína Precursora de Amiloide (APP); Beta-amiloide ($A\beta$); Enfermedad de Alzheimer (EA); Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ); forma familiar de ECJ (fECJ); forma iatrogénica ECJ (iECJ); forma espontánea (sECJ); variante de ECJ (vECJ); Enfermedad de Parkinson (EP); Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB); Encefalopatía espongiforme transmisible (EET), glicosilfosfatidilinositol (GPI); Proteína priónica, forma Scrapie (PrP^{Sc}); Proteína priónica cerebral normal (PrP^C); gen de la proteína priónica (PRNP); Polimorfismos de nucleótido único (SNPs).

Objetivos

-Objetivos Primarios: Realizar una revisión sistemática de la etiopatogenia de las prionopatías, desde sus orígenes hasta la actualidad.

-Objetivos Secundarios: Profundizar en los estudios actuales que implican directamente a las partículas priónicas como causantes de enfermedades de índole degenerativa tales como la Enfermedad de Alzheimer o la Enfermedad de Parkinson.

Material y métodos

En este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva, durante el período noviembre 2015 - marzo 2016, en las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Pubmed, Medline, Google Scholar. El número total de trabajos encontrados con los criterios que se exponen a continuación se muestra en la Figura 1 (p. 16).

Como criterios de inclusión se seleccionaron artículos publicados en los últimos 20 años, en humanos, de acceso libre, escritas en inglés o castellano. Tras esta búsqueda exhaustiva se seleccionaron como válidos 51 artículos, que han sido empleados para la realización de este trabajo.

Palabras clave usadas: prión (prion), PrP^{Sc}, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob disease), encefalopatía espongiforme bovina (Encephalopathy Spongiform Bovine), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (genetic Creutzfeldt-Jakob disease) Parkinson, Alzheimer.

Introducción

Las prionopatías son un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por la alteración en la estructura de los priones. Los priones son partículas proteicas que, tras un cambio conformacional se transforman en patógenos, causando así las prionopatías o enfermedades espongiformes transmisibles.

La prionopatía más común en humanos es la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), de la que se diferencian cuatro subtipos: esporádica, iatrogénica, genética y variante. Se manifiesta como una demencia rápidamente progresiva en personas de mediana edad y ancianos. Otras prionopatías conocidas en humanos son el Insomnio Familiar Fatal, el Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Sheinker y el Kuru. La encefalopatía espongiforme bovina y el Scrapie o tembladera, son las prionopatías más importantes en animales.

El diagnóstico definitivo sólo puede llevarse a cabo mediante anatomía patológica del tejido cerebral. Por tanto, lo que guía el diagnóstico es la clínica, junto con el electroencefalograma, análisis molecular del líquido cefalorraquídeo a través de biomarcadores, y el uso de imágenes diagnósticas por resonancia magnética.

No existe tratamiento curativo de la enfermedad, siendo ésta de muy mal pronóstico, donde la mayoría de los pacientes que la padecen tienen una expectativa de vida menor a seis meses.

Antecedentes históricos

La historia de las enfermedades priónicas abarca un amplio período de tiempo que comienza en el siglo XVI y se extiende hasta la actualidad, siendo uno de los hitos más relevantes de la neurobiología. En contraposición al pensamiento de enfermedad priónica como propia del siglo XX, se tiene constancia de la misma desde el XVI, período en el cual navegantes observaron en tribus de Nueva Guinea un temblor (Kuru en lenguaje nativo) que dio nombre a dicha enfermedad. Ésta no fue descrita hasta 1957 y confirmada como transmisible hasta 1966 tras la inoculación intracerebral de tejido de Kuru a primates.

En 1732 se describe **Scrapie**; la primera **Encefalopatía Espongiforme Transmisible (EET)** descrita que afecta principalmente a ovejas. Se confirma en 1961 como transmisible al inocular encéfalo de ovejas infectadas con scrapie en ratones.

En 1920 Creutzfeldt y Jakob describieron una serie de casos con unas manifestaciones clínicas encabezadas por una demencia rápidamente progresiva, mioclonías y espasticidad. Sin embargo, no fue hasta la segunda mitad de la década de los años 50 cuando se describió clínica y patológicamente por Jones y Nevin. Se confirmó en 1968 tras la reproducción de la enfermedad en primates y se dio por primera vez nombre a este síndrome: **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)**.

Posteriormente a estos hallazgos, se describieron dos casos de ECJ que desarrollaron ECJ 16 y 20 meses después; respectivamente, de haber sido sometidos a una intervención por epilepsia; en la cual habían sido utilizados electrodos previamente empleados en una paciente con ECJ. Dicha sospecha se confirmó posteriormente mediante el contacto de dichos electrodos con el cerebro de un primate, que desarrolló ECJ, demostrando por tanto el carácter iatrógeno de la ECJ.

1986 fue el año en el que la **Encefalopatía espongiforme bovina (EEB)** fue descrita debido a síntomas neurológicos observados en el ganado bovino británico similares al *Scrapie*. Se relacionó con la modificación del procesamiento de las harinas animales. El número de vacas afectas fue en aumento (16 casos en dicho año), hasta alcanzar los 36.000 en 1992, debido a la inclusión de tejido bovino infectado en la cadena alimentaria. Estas cifras han ido en descenso desde la inclusión de medidas preventivas dictadas en 1988 en Reino Unido.

En 1996 se publicaron los primeros casos de una **variante de la ECJ (vECJ)** sugiriendo un nexo de unión con la EEB. Esta asociación se estableció según criterios temporales y espaciales, debido a que la exposición al agente de EEB fue muy alta antes de la regulación de

1988, y los primeros casos surgieron en 1994, coincidiendo con un período de incubación similar al observado en el Kuru y en ECJ iatrógeno.

Proteína Priónica

Las enfermedades priónicas comparten una etiología común ejemplificada por una isoforma de la proteína celular normal (PrP^c), que da lugar a una proteína con conformación alterada y cambiante (proteína priónica) resistente a la proteinasa K (PrP^{Sc} , por *Scrapie*). El término fue acuñado por Prusiner el 1982 tras demostrar la ausencia de ADN en estas partículas. Al gen que codifica la proteína priónica se le denominó PRNP, que en el hombre se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 20. El peso molecular de la proteína ronda los 30-35kD (1).

El dominio N-terminal de PRNP lo comprenden cinco regiones de repetición de nonapéptidos y 4 regiones de repetición de octapéptidos, y el C-terminal dos lugares de N-glicosilación y un puente disulfuro. La proteína priónica de 253 aminoácidos está codificada por el segundo y mayor exón (9).

Aunque ambas isoformas contienen la misma secuencia de aminoácidos, la PrP^c es sensible a la Proteinasa K, al contrario de lo que sucede con la PrP^{Sc} , en la que se produce una digestión parcial que origina un polipéptido de 27-30 kD. Éste tiene capacidad de agregarse extracelularmente formando amiloides, e intracelularmente, formando vacuolas y cambios esponjiformes en la célula al coalescer (2).

Los estudios estructurales parecen demostrar que la PrP^c y la PrP^{Sc} difieren en su conformación: la PrP^c posee un contenido rico en hélices alfa y apenas en láminas beta, al contrario de lo que sucede con PrP^{Sc} . Se considera este hecho el principal responsable de la adquisición del poder patógeno (2). Se ha demostrado que la PrP^c se sintetiza y se degrada rápidamente, mientras que la síntesis de PrP^{Sc} es lenta. Esto refuerza hallazgos de estudios anteriores que constataban niveles de PrP^{Sc} crecientes a lo largo de la enfermedad, mientras los niveles de PrP^c se mantenían estables.

Característicamente la PrP^c es una proteína anclada a la membrana celular por medio de un complejo formado por glicosilfosfatidilinositol (GPI). Este tipo de anclaje es digerido específicamente por GPI-fosfolipasa D, enzima que se ha encontrado en niveles drásticamente bajos en cerebros de pacientes con fECJ y sECJ (3,4).

La PrP^c es una proteína normal presente en el tejido humano. Aunque no se ha hallado su función, se cree que tiene una función en la sinapsis y la supervivencia celular, actuando como receptor de cobre en la hendidura sináptica (5).

La presencia de PrP^c en el organismo es un requisito imprescindible para que se desarrolle la enfermedad. Esto se demostró en ratas transgénicas sin el gen PRNP, que fueron infectadas

con PrP^{Sc} y no desarrollaron la enfermedad. De la misma manera, se les trasplantó tejido neuronal normal provisto de PrP^C y la enfermedad se desarrolló únicamente en este tejido. Además, en ratones heterocigotos con un solo alelo funcional para PrP^C, se desarrolla la enfermedad, pero con un período de incubación muy prolongado y unas manifestaciones clínicas mucho más tardías, lo que hace pensar que la disponibilidad de PrP^C por parte de la PrP^{Sc} es necesaria para su acumulación. Por el contrario con una sobreexpresión de PrP^C, el período de incubación se acortó, apoyando dicha hipótesis (6).

Por tanto, la conversión de PrP^C en PrP^{Sc} se debería a una de las siguientes causas (7):

- Conversión espontánea por posible desestabilización conformacional (en sECJ).
- Mutaciones patógenas del gen PRNP en ECJ genéticas (fECJ).
- Causa adquirida: en la vECJ y en la forma iatrogénica (iECJ).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIAR

La fECJ presenta un perfil clínico muy similar a la forma espontánea (sECJ), con una edad media de inicio a los 62 años y una duración de la enfermedad inferior al año. La característica diferencial de esta forma, es la afectación motora y sensitiva del sistema nervioso periférico, siendo esto muy infrecuente en la forma esporádica. En cuanto al diagnóstico, un 75% de los casos presenta complejos periódicos típicos en el EEG, y en la RM se detecta atrofia cerebral en un tercio de los pacientes (8).

La forma familiar de la ECJ se debe a diferentes mutaciones del gen PRNP, el cual se transmite de forma autosómica dominante, con una penetrancia elevada aunque no completa.

Existen más de 30 mutaciones puntuales conocidas que dan lugar a la forma familiar, además de inserciones/delecciones en diferentes regiones de repetición del octapéptido. Aproximadamente, entre un 10% y un 15% de los casos de ECJ son formas genéticas (10) (11).

La distribución y frecuencia de las mutaciones de PRNP son significativamente diferentes entre europeos y asiáticos. La mutación más común en Europa se encuentra en el codón 200, seguida por las mutaciones en los codones 210 y 178, mientras que en Asia se encuentran en el codón 180, seguido por las mutaciones en los codones 200 y 232. Sin embargo, la frecuencia de las mutaciones puntuales en los codones 171, 178, 188, 196, 203, 208 y 211 no son significativamente diferentes entre europeos y asiáticos (10).

De forma global, el fenotipo más frecuente es el que afecta al codón 200 del gen PRNP acompañado de metionina en el codón 129 y que designamos como E200K-129M. La sustitución de glutamato por lisina en el codón 200 es la mutación más común, pero esta mutación aislada

parece no ser suficiente para causar prionopatías, ya que la mutación ha sido observada en individuos sanos. Destaca el caso de un anciano de 80 años portador de la mutación E200K que no falleció por ECJ. En cuanto a la penetrancia de E200K, en individuos por debajo de los 80 años es 56-59,5% y según la población estudiada se amplía al 80-100% por encima de esta edad (12).

Tras estudios de secuenciación en pacientes con ECJ y sus familias e individuos controles, se detectaron 19 polimorfismos de nucleótido único SNPs que estaban presentes de forma diferente en portadores de E200K sanos respecto a los E200K enfermos. Estos SNPs podrían determinar protección frente a ECJ en portadores E200K. Cuatro proteínas (NRXN2, KLKB1, KARS, and LAMA3) en las que se localizaban cuatro de estos SNPs tienen relación con la proteína priónica y las prionopatías, sin embargo, a los 15 SNPs restantes no se les ha adjudicado ninguna asociación concreta por ahora. Estudios futuros podrían determinar dianas terapéuticas para la ECJ asociada a la mutación E200K (13).

Aunque la fECJ sea en general fenotípicamente muy similar a la sECJ, existen ciertas mutaciones de PRNP que provocan una enfermedad de progresión excepcionalmente lenta. Entre ellas, hay que citar las grandes expansiones de la región del octapéptido y mutaciones de aminoácido T183A y H187R. Algunas mutaciones pueden asociarse a trastornos psiquiátricos durante toda la vida que preceden varias décadas a la aparición de la demencia progresiva (14).

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA

La sECJ es la forma predominante de la enfermedad, con un ligero predominio en las mujeres, y con una edad de aparición media que ronda los 60 años, siendo la forma juvenil excepcional.

Las manifestaciones clínicas están dominadas por la demencia rápidamente progresiva y los síntomas cerebelosos, presentando los pacientes una gran variabilidad fenotípica en su debut, pero con una progresión y un desenlace similar. La duración de la enfermedad de menos de 12 meses en el 100% de los casos. Las pruebas complementarias no suelen ser necesarias, pues el diagnóstico de confirmación es postmortem, mediante biopsia cerebral. No obstante, podemos llegar a un diagnóstico de presunción mediante la observación de complejos bifásicos-trifásicos en el Electroencefalograma (EEG) y la determinación de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo, siendo esta última prueba más sensible y específica que la anterior (15).

La base de la etiología de la sECJ se fundamenta, por un lado, en la presencia de polimorfismos del gen PRNP situados en el codón 129; y por otro lado, en el grado de glicosilación de la proteína, observado mediante inmunoblot (2).

La variabilidad fenotípica en cuanto a presentación clínica y hallazgos anatomopatológicos, se sustenta en los residuos de Metionina y Valina del codón 129, y en el tipo

de PrP^{Sc} (descrito por el grado de glicosilación) acumulado en el tejido neuronal. Según estos hallazgos, que convierten al huésped en susceptible de presentar la enfermedad, clasificamos al prión dentro de una de las 6 cepas posibles: MM1, VV1, MV2, MV1, MM2, VV2 (16,17).

El subgrupo de pacientes MM1 o MV1 representan el 70% de los casos y serían los que desarrollarían la forma clásica con predominio de demencia rápidamente progresiva (18). El segundo subgrupo más frecuente correspondería a pacientes VV2. En estos pacientes la forma de inicio sería atípica, con un síndrome cerebeloso acompañado de demencia en períodos más tardíos. En contraposición con la anterior, no aparecen señales en el EEG con patrones típicos.

En cuanto a los factores genéticos, mediante diversos estudios a partir de descendientes de tribus expuestas al Kuru, se localizó un polimorfismo en el codón 127, que inoculado a ratas, impedía el desarrollo de la enfermedad esporádica y del Kuru. Por esto, y por su proximidad al codón 129 relacionado con la susceptibilidad, se considera factor protector en el estado de heterocigoto (MV) frente a la proteína priónica humana, pero no frente a la cepa responsable de la EEB, a la cual esta población, no habría sido expuesta, lo que apoya la hipótesis de selección positiva (19).

La gran variabilidad fenotípica, hizo pensar en la presencia de más factores genéticos involucrados en la susceptibilidad del huésped. Un estudio reciente de casos y controles demostró la presencia de otro polimorfismo no-PRNP en pacientes con sECJ, localizados en el gen del Receptor Metabotrópico de Glutamato, involucrado en la transducción de señales intracelulares relacionadas con el daño celular mediado por la proteína priónica (20).

En efecto, la sECJ se produce por un factor endógeno genético, dependiente del huésped, que modula la expresión de la enfermedad y un factor exógeno que hace su efecto en la proteína priónica. A pesar de que este campo permanece desconocido, en los últimos años se han postulado distintas hipótesis que involucran progresivamente la exposición a priones a través de contacto con la mucosa conjuntival, inhalación y contacto directo con el bulbo olfatorio, e ingesta (21).

Basado en esta hipótesis se realizó un estudio con 21 pacientes con sECJ en el que se demostró la presencia del prión en el núcleo motor dorsal del vago y núcleos medulares. Éstos tejidos están relacionados con exposición previa en sujetos portadores de polimorfismos PRNP, y por tanto, susceptibles de desarrollar la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que esta exposición puede ocurrir y apoya la hipótesis de que hay factores externos que pueden contribuir a desarrollar la enfermedad en huéspedes susceptibles (21).

Por tanto, se puede considerar la exposición medioambiental, el genotipo susceptible del huésped y la exposición directa a priones de determinadas regiones anatómicas, como posibles pilares patogénicos de la enfermedad.

Los hallazgos neuropatológicos típicos hacen muestran espongiosis, pérdida neuronal y astrogliosis de la sustancia gris, con ausencia de infiltrado inflamatorio, lo que hace suponer que existe cierta tolerancia a la PrP^{Sc}, probablemente debido a que comparte epítomos con la PrP^C (22).

No hay ningún tratamiento en la actualidad, sin embargo, estudios recientes han demostrado *in vitro* una disminución de la pérdida neuronal con dos derivados de los ácidos biliares en enfermedades neurodegenerativas, lo cual puede abrir nuevas puertas a tratamientos basados en estos compuestos (23).

VARIANTE DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La vECJ es la forma asociada al consumo alimentario de productos que contienen tejido nervioso de ganado vacuno afectado por la EEB .Es una forma de inicio más precoz ,donde los síntomas más frecuentes son la afectación psiquiátrica temprana acompañada o no de síntomas sensitivos y finalmente síntomas neurológicos. La duración suele ser algo mayor que la del resto de formas, con una duración de entre 12 y 16 meses (24). Unos 219 casos de la variante han sido descritos hasta ahora, procedentes de 8 países europeos y 4 no europeos, con la mayoría de los casos (172) originarios de Reino Unido (25).

El diagnóstico se caracteriza por la ausencia de complejos periódicos de ondas agudas y lentas en el EEG y niveles bajos de la proteína 14-3-3 en LCR. El hallazgo neuropatológico característico es la presencia de placas de amiloide tipo Kuru rodeadas por lesiones espongiiformes "placas floridas" que también han sido descritas en Scrapie, pero nunca en otras prionopatías humanas (24).

Los primeros casos de la vECJ se relacionaron con la epidemia de la EEB. El origen se debe a la presencia de tejido nervioso bovino en la cadena de alimentación humana en Reino Unido en los años 80. Se cree que la carne obtenida mecánicamente (mediante chorros de agua a presión) se contamina con residuos de médula espinal y ganglios paraespinales bovinos. Entre estos alimentos encontraríamos los pasteles de carne, las hamburguesas, las salchichas, etc. Numerosas medidas legislativas a partir de estos conocimientos han reducido significativamente esta exposición y por tanto la vECJ (26).

Varios argumentos apoyan la existencia de asociación entre la variante (vECJ) y la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB):

- Argumento epidemiológico: Aparición de vECJ 10 años después de la EEB, en el país donde la EEB tenía un carácter epidémico. Relación témporo-espacial.

- Argumento experimental: La inoculación intracerebral del agente de la EEB a tres macacos resultó en la aparición de síntomas clínicos de encefalopatía espongiiforme con placas "floridas" en los cerebros examinados (26).

Los ensayos de conversión in vitro han demostrado que EEB produce la conversión de PrP^c a PrP^{Sc} en el sustrato humano, de forma mucho más eficiente que el resto de prionopatías transmisibles animales (27).

La evidencia definitiva del origen común de la vCJD y la EEB vino con la caracterización de la transmisión primaria y secundaria de 10 casos de la variante a ratones. En este estudio se demostró la transmisión al Sistema Nervioso Central y Periférico, con características similares a la EEB (28).

Además de la evidencia epidemiológica, neuropatológica y biológica, el análisis bioquímico de los depósitos de PrP^{Sc} en cerebros afectados por la EEB y la vECJ apoyan que haya un mismo agente responsable. También, se muestran diferencias entre las formas variante y esporádica de ECJ y similitudes entre vECJ y la EEB, poseyendo éstas un ratio de glicosilación similar (29).

En cuanto a la susceptibilidad a la infección, las mutaciones y los polimorfismos en el PRNP pueden influenciar o estar asociados a la enfermedad. El polimorfismo del codón 129 (M o V) del PRNP está asociado a la susceptibilidad a ECJ. Hasta ahora todos los casos conocidos de la vECJ son 129 MM, siendo la población general homocigota para M en un 40% (30).

Los estudios experimentales de transmisión en ratones que expresaban la PrP^c humana han demostrado que todos los genotipos pueden ser afectados, pero muestran diferencias en la eficacia de la transmisión (siguiendo el siguiente orden MM>MV>VV) y en la patogenia de los diferentes genotipos. Los ratones 129 MM mostraron la mayor transmisión y el inicio más temprano de los síntomas. Estos datos sugieren que en humanos todos los genotipos pueden ser potencialmente afectados, y que los periodos de incubación serían diferentes, pudiendo tener 129 MV y 129 VV periodos de incubación asintomáticos más largos (31).

Avalando la susceptibilidad a la enfermedad de todos los polimorfismos, se ha descubierto la presencia de PrP^{Sc} en el sistema nodular linfático de individuos asintomáticos heterocigotos para el codón 129. Estos pacientes habían recibido transfusiones sanguíneas de sujetos que posteriormente desarrollaron vECJ. De forma adicional, estudios retrospectivos, han demostrado la presencia de PrP^{Sc} en el sistema linfático en todos los polimorfismos, demostrando así la susceptibilidad de todos ellos a vECJ (31).

Se ha demostrado una transmisibilidad de la infección primaria, a través de la ingesta de tejido nervioso bovino, y otra secundaria, a través de las donaciones de sangre, materiales quirúrgicos, etc. En esta segunda forma cobran especial importancia las formas asintomáticas de la enfermedad, las cuales también serían contagiosas, haciendo imprescindible medidas de seguridad que impidan la propagación de la infección de forma iatrogénica. El diagnóstico

en estas formas asintomáticas sería posible gracias a la presencia de PrP^{Sc} en tejido linfoide (amígdalas y bazo) en los últimos periodos de la incubación (30).

Tras la identificación de EEB y vECJ, se han identificado otras prionopatías atípicas en ganados ovino y bovino. Aquí se incluyen Nor98, o Scrapie atípico, y los tipos L y H de la EEB, ambos con patología y epidemiología diferente de la EEB tipo C o clásica. La enfermedad caquética crónica en cérvidos es otra probable prionopatía contagiosa en Norteamérica (32).

En cuanto a las barreras moleculares interespecies, existen multitud de factores que influyen la transmisibilidad de los priones. La secuenciación específica del PRNP en las diferentes especies no parece ser determinante. Los posibles efectos en el ensamblaje de PrP^C en las diferentes especies no son bien conocidos. Tampoco lo es PrP^{Sc}, de la que se conocen las conformaciones y los glucotipos que presenta. Bajo este escenario la compatibilidad molecular resulta de difícil predicción (32).

Según diversos estudios, muestras procedentes de EEB provocan la transformación priónica patógena en humanos, y muestras de Scrapie ovino no. Sin embargo, una oveja afecta de EEB tipo C presenta similitudes al EEB bovino y a la vECJ en cuanto a la capacidad para convertir PrP^C en su conformación patógena, pudiendo este ser un dato definitorio en la transmisión molecular (32).

Tras esto podemos determinar, que la prionopatía con más capacidad de conversión a PrP^{Sc} es la EEB tipo C, pero no podemos descartar la posible infectividad de las otras prionopatías anteriormente citadas (33).

Son necesarias medidas de prevención y control de la EEB. Concretamente: vigilancia específica de los casos de enfermedad con perfil clínico neurológico, transparencia en la notificación de casos de EEB, pruebas de cribado rutinarias, controles de seguridad para la importación de especies rumiantes vivas y de sus productos, eliminación del material específico de riesgo (MER: tejido cerebral o espinal) durante el sacrificio y procesado, prohibición de la inclusión de tejidos MER en los piensos animales a fin de suprimir en la cadena alimentaria el material potencialmente contaminado, sacrificio en condiciones adecuadas de todos los animales sospechosos y susceptibles expuestos a piensos contaminados, destrucción adecuada de los MER, identificación de rebaños sospechosos para posibilitar una vigilancia y rastreabilidad eficientes (33).

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB IATROGÉNICA

Uno de los primeros casos descritos de iECJ, fue documentado en la década de los setenta en un joven que fue sometido a un trasplante corneal procedente de un paciente infectado.

Seguidamente, otras fuentes de iECJ fueron probadas. Éstas incluyen injertos de duramadre, administración parenteral de hormona de crecimiento y gonadotropinas, material neuroquirúrgico, injertos corneales, y derivados sanguíneos, estos últimos causantes de la vECJ y el Kuru (16).

De todos ellos, los más comunes con mucha diferencia, son los relacionados con los injertos de duramadre (dECJ), y con la hormona de crecimiento, ambos procedentes de cadáveres humanos probablemente infradiagnosticados de ECJ. La mayor incidencia de estos casos es superponible ; tras el período de incubación correspondiente, al pico máximo de la vECJ que tuvo lugar en Reino Unido (34).

Datos de últimas revisiones constatan 228 casos documentados de dECJ y 226 casos de ECJ asociada a la hormona de crecimiento. Ambos corresponderían al 97% del total de los casos asociados a iatrogenia (35).

PACIENTES RECEPTORES DE INJERTO DE DURAMADRE

La alarma surgió cuando a principios de la década de los 90 se publicaron 15 casos de ECJ en receptores de injertos de duramadre procedente de cadáveres. Una sola fuente de injerto de duramadre, fue utilizada en todos los casos de dECJ en los que pudo ser identificada (35). Estos injertos, eran desinfectados mediante los métodos habituales; lo cual demostraba la ineficacia de dichos procedimientos en la destrucción del prión, y la necesidad imperiosa de desarrollar nuevas técnicas (8).

Algo interesante en estos pacientes, es que dentro de tener una misma fuente de contagio, fenotípicamente se comportan de dos maneras diferentes. Se diferenciaron en un grupo mayoritario sin depósito de placas cerebrales en la anatomía patológica (clínicamente similares a la sECJ, con una progresión rápida de la enfermedad y un depósito difuso de PrP^{Sc}) y un segundo grupo caracterizado por presentar placas de depósito amiloide de PrP^{Sc} y una manifestación clínica atípica, con una progresión más lenta (35,36).

Este fenómeno ha sido explicado por la propagación de dos cepas diferentes de PrP^{Sc} según el polimorfismo en el gen PRNP que presenten. La iECJ sin placas presenta infección por sECJ-MM1/MV1 y la forma con placas por sECJ-VV2/MV2 (37).

El hecho de que existan pacientes con progresión mucho más lenta eleva la sospecha de que puedan aparecer, después de un periodo de incubación largo, pacientes con dECJ con placas que actualmente se encuentren en un estado subclínico. Esto aumentaría la probabilidad de que surgieran segundas infecciones, ya que, por la propia patología de estos pacientes, son muy susceptibles a nuevas intervenciones microquirúrgicas. Esto plantea la necesidad de obtener y estudiar biopsias de todo paciente con sospecha de ECJ con placas (35).

En este caso la alerta surgió alrededor de la década de los ochenta, cuando la “*Food and Drug Administration*” de EEUU fue informada de varios casos de receptores de hormona de crecimiento que desarrollaron un cuadro compatible con ECJ (8).

Algo novedoso en este grupo de pacientes es el período de incubación, que puede llegar a ser de hasta 40 años en contraposición con el grupo anterior, lo que demuestra que la vía de administración es un pilar fundamental para explicar el período de incubación.

Como en todos los pacientes, la susceptibilidad de padecer la enfermedad es imprescindible para desarrollarla y esta viene determinada genéticamente en PRNP. En este caso, al igual que en la forma esporádica, la forma homocigota MM en el codón 129 era más frecuente en este grupo de pacientes (38).

Sin embargo, no sólo esta susceptibilidad es fundamental para explicar la latencia, sino que probablemente hay una gran contribución de la dosis infectante, la cual varía según el tipo de tratamiento administrado, diferente en cada país. Esto hizo que todos estos pacientes tuvieran un perfil clínico variable, y al contrario de la sECJ, casi nunca incluía demencia, o como mucho, se presentó como síntoma tardío (34).

Mientras en Francia y Reino Unido se han documentado hasta 2 casos anuales hasta la actualidad, en EEUU no se ha notificado ningún caso en pacientes que comenzasen su tratamiento antes del año 1977. Esto se explica debido a la variabilidad en la obtención y manejo de la hormona de crecimiento humana. En EEUU se incluye un proceso suplementario de cromatografía en columna en el protocolo de purificación (34).

ECJ POSIBLEMENTE PROFESIONALES

La iatrogenia de la enfermedad puede dar a pensar que existe un mayor riesgo ocupacional en el personal sanitario que en el resto de la población. De momento no hay ningún estudio que lo demuestre. Sin embargo, cabe destacar algún dato relevante, ya que han notificado 33 casos de trabajadores del sector sanitario (entre los que había neurocirujanos, cirujanos maxilofaciales, odontólogos y anatomopatólogos). Por tanto, nos encontramos ante la necesidad de reconsiderar el riesgo potencial de posibles contagios en el ámbito profesional. Investigaciones futuras sobre las vías de infección pueden ayudar a identificar nuevos factores de riesgo de transmisión para poner fin a los casos evitables (37).

Otras prionopatías genéticas

Existen otras prionopatías asociadas a mutaciones diferentes del gen PRNP.

INSOMNIO FAMILIAR LETAL

Se trata de una prionopatía caracterizada por el insomnio progresivo y disautonomía en forma de hipertermia, sudoración, miosis y trastornos de esfínteres, que progresan hasta el coma, provocando la muerte hacia los 9 meses (14). Es causada por el cambio del amino ácido aspártico a asparragina en el codón 178 (D178N) de la proteína priónica y se transmite de forma autosómica dominante (39).

SÍNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER

Esta prionopatía cursa con un cuadro atáxico de inicio insidioso y curso progresivo al que se añade de forma tardía un deterioro cognitivo. La duración de la enfermedad es más larga que en la ECJ, oscilando entre 1 y 10 años (14). El polimorfismo M129V de PRNP influencia el fenotipo. Cuando va asociado a P102L (la mutación más común) predominan los síntomas psiquiátricos como apatía y depresión (14).

Nueva interpretación de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson como enfermedades priónicas

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) son las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes en nuestro medio. La neuropatología en la EA viene definida por las placas neuríticas extracelulares compuestas por β -amiloide ($A\beta$), y por marañas de neurofibrillas compuestas de filamentos tau hiperfosforilados que se acumulan intracelularmente. En el caso de la EP el gen asociado es el de la α -sinucleína, formadora de los cuerpos de Lewy, dispuestos intracelularmente, con ausencia de placas extracelulares (40–42).

La nueva concepción de estas enfermedades como enfermedades priónicas surgió tras observar que el comportamiento de estas proteínas era similar al de la partícula prión. Estas hipótesis se formularon tras los siguientes experimentos:

1) En primer lugar, se llevó a cabo un trasplante de neuronas dopaminérgicas fetales a un paciente con EP en el que se vio, tras 16 años post-intervención, que estas neuronas contenían cuerpos de Lewy constituidos por α -sinucleína. No obstante los mecanismos de extensión y acumulación no quedaron muy definidos (43).

Para encontrar estos mecanismos, se realizaron inyecciones intracerebrales de α -sinucleína de cerebros de pacientes enfermos de Parkinson en ratones provistos del gen silvestre, y se vio una modificación de la proteína normal del huésped, que comenzaba a acumularse 3 meses tras la inoculación tanto en el lugar de la inyección como en zonas distantes (44).

Por tanto la α -sinucleína se comportaría de forma similar a PrP^{Sc}; produciendo modificaciones en la conformación de la proteína normal del huésped, que conllevaría su insolubilidad, depósito y extensión por el SNC, tras un período de latencia no definido (41,45).

2) En segundo lugar, en estudios experimentales en ratones que sobre-expresaban APP, la inyección de A β procedente de cerebros de pacientes con EA, provocó el depósito de dicha proteína. De la misma manera la proteína humana tau mutada, inyectada en cerebros de ratones, indujo la agregación anómala de proteínas endógenas del ratón, propagándose desde el lugar de inyección a regiones cerebrales vecinas (46,47).

Se vio que la extensión de los cuerpos de Lewy, superaba los límites del SNC, hallándolos tanto en el núcleo dorsal del vago (al que se le considera pilar fundamental en la progresión de la enfermedad) como en el sistema nervioso entérico. En este último caso no se sabe si la transmisión sería cerebro-intestinal o viceversa, pero si fuera intestino-cerebral, cabría pensar un mecanismo infeccioso homólogo a la vECJ (41).

De la misma manera esto se postuló en la EA. Mediante la inoculación peritoneal de extractos de cerebros con EA a ratones se comprobó su transmisión al SNC de forma análoga a la transmisión priónica (48).

Sin embargo, la consideración de estas enfermedades como enfermedades priónicas, es todavía un tema a discusión, ya que no se ha demostrado el contagio interpersonal, y estos experimentos han sido realizados con ratones transgénicos que sobre-expresaban el gen PRNP (41,42).

Por otro lado, existen hallazgos a favor de una posible transmisión iatrogénica de la EA. La autopsia de ocho enfermos con iECJ de entre 36 y 51 años, reveló la presencia en seis de ellos de los depósitos A β característicos de la EA. Ninguno de estos pacientes tenía mutaciones patógenas, ni APOE4, ni otros factores de riesgo para EA precoz. Mientras que la autopsia de 116 enfermos con otras prionopatías no iatrogénicas, no revelaron dichos depósitos (49).

En todo caso, es necesario investigar posibles rutas iatrogénicas a través de material quirúrgico o transfusiones sanguíneas porque, de igual forma que los priones, los depósitos de A β , se adhieren a las superficies metálicas y son resistentes a la inactivación por formaldehído y a la esterilización hospitalaria convencional (50).

Por tanto, es de gran importancia la investigación en la etiopatogenia de estas enfermedades con vistas a nuevas rutas de tratamiento. La inmunización parece ser una terapéutica efectiva en la prevención del depósito de ambas proteínas, a través de la abolición de la toxicidad autoinmune. Otra posible terapéutica consistiría en la administración de anticuerpos dirigidos contra estas proteínas. La efectividad dependería de su aplicación temprana, lo cual obliga a técnicas de detección precoz de estos depósitos (51).

Discusión

Los avances en el entendimiento de los mecanismos etiopatogénicos de las prionopatías, así como su posible implicación en enfermedades de prevalencia de gran envergadura, como la EA y EP, nos acercan a posibles líneas terapéuticas en un futuro no muy lejano.

En efecto, en la actualidad nos encontramos ante numerosos estudios sobre el posible tratamiento de estas enfermedades que van desde la utilización de anticuerpos monoclonales hasta la inmunización activa en individuos susceptibles.

La consideración de todas estas enfermedades como infecciosas hace imprescindible un estudio a fondo del comportamiento de las proteínas implicadas, para evitar formas iatrogénicas de estas patologías en un futuro.

La posible implicación de la partícula prión en la patología de enfermedades huérfanas en etiología, ha producido un aumento del interés científico y una progresiva implicación de la comunidad investigadora, como muestra el crecimiento paulatino del número de estudios publicados en los últimos años (**Figura 1**). De demostrarse esta implicación, supondría el principio de una nueva forma de entender la medicina.

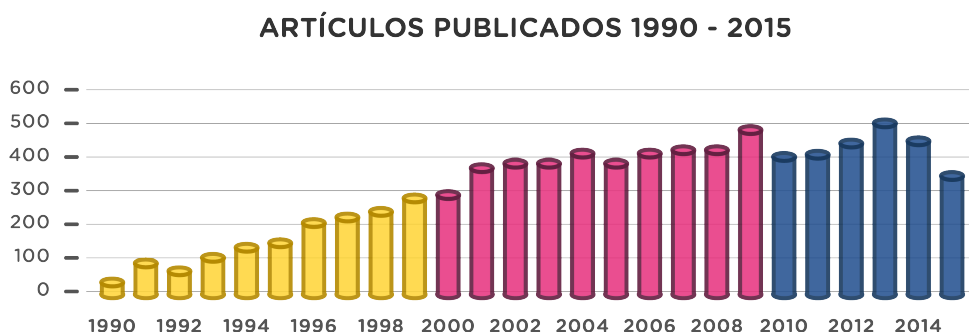


Figura 1. Perfil bibliométrico de las investigaciones en prionopatías.

Conclusiones

- Las prionopatías son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, progresivas y fatales, causadas por la alteración en la estructura de proteínas llamadas priones. La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la prionopatía más común en humanos. Se diferencian cuatro subtipos, siendo la forma esporádica la más frecuente.

- La forma familiar (fECJ) es debida a mutaciones en el gen que codifica la proteína priónica (PRNP). Existen más de 30 mutaciones puntuales e inserciones/delecciones conocidas que dan lugar a este subtipo.

- La etiopatogenia de la forma esporádica (sECJ) es aún desconocida. Actualmente se fundamenta en la susceptibilidad de padecerla, definida según polimorfismos del gen PRNP, el grado de glicosilación de la proteína, la exposición medioambiental y la exposición directa a estas proteínas de determinadas regiones anatómicas.

- La nueva variante de ECJ es el subtipo relacionado con la EEB. En ambas entidades (vECJ y EEB) el análisis bioquímico de los depósitos de PrP^{Sc} (la forma patogénica de la proteína normal, PrP^C) en cerebros afectados apoyan que haya un mismo agente responsable.

- Los casos iatrogénicos (iECJ) son causados por intervenciones médicas y quirúrgicas. La aparición de iECJ se relaciona sobre todo con los injertos de duramadre y con la hormona de crecimiento, ambos procedentes de cadáveres humanos probablemente infradiagnosticados de ECJ.

- Existe un posible mecanismo priónico en otras enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer y el Parkinson. En estas enfermedades, el mal plegamiento de una proteína endógena resulta en acúmulos patológicos causantes de la enfermedad, de forma análoga a las prionopatías.

- La singularidad de las enfermedades priónicas, en cuanto a su patogenia, convierte en exclusivo el tipo de abordaje por parte del clínico, lo que hace imprescindible el conocimiento de estas enfermedades por todo profesional médico y, en consecuencia, el trabajo multidisciplinar.

*Trabajo Tutelado por:
María D. Ganfornina
Área de Fisiología*

BIBLIOGRAFÍA COMPLETA

1. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science*. 14 de junio de 1991;252(5012):1515-22.
2. Aguzzi A, Heppner FL. Pathogenesis of prion diseases: a progress report. *Cell Death Differ*. octubre de 2000;7(10):889-902.
3. Jin J-K, Jang B, Jin HT, Choi E-K, Jung C-G, Akatsu H, et al. Phosphatidylinositol-Glycan-Phospholipase D Is Involved in Neurodegeneration in Prion Disease. *PLOS ONE*. abr de 2015;10(4):e0122120.
4. Kupfer L, Hinrichs W, Groschup MH. Prion protein misfolding. *Curr Mol Med*. septiembre de 2009;9(7):826-35.
5. Toro González G, Sierra Zuleta UE, Gómez Grosso LA. Teoría Prión - Enfermedades Priónicas. *Acta Neurológica Colomb*. 2015;31:101-12.
6. Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner R-A, Autenried P, Aguet M, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*. 2 de julio de 1993;73(7):1339-47.
7. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol Zurich Switz*. enero de 2016;26(1):95-101.
8. Beauvais P, Billette T. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades por priones. 1º ed. París.: Acribia,S.A.; 2001. 105 p.
9. Mastrianni JA. The genetics of prion diseases. *Genet Med*. abril de 2010;12(4):187-95.
10. Jeong B-H, Kim Y-S. Genetic Studies in Human Prion Diseases. *J Korean Med Sci*. mayo de 2014;29(5):623-32.
11. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet*. 4 de enero de 2006;14(3):273-81.
12. Spudich S, Mastrianni JA, Wrensch M, Gabizon R, Meiner Z, Kahana I, et al. Complete penetrance of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews carrying the E200K mutation in the prion protein gene. *Mol Med*. septiembre de 1995;1(6):607-13.
13. Lee SM, Chung M, Hwang KJ, Ju YR, Hyeon JW, Park J-S, et al. Biological network inferences for a protection mechanism against familial Creutzfeldt-Jakob disease with E200K pathogenic mutation. *BMC Med Genomics*. 22 de agosto de 2014;7:52.
14. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virol J*. 24 de diciembre de 2011;8:559.
15. Sánchez-Valle R, Yagüe J, Ribalta T, Graus F, Tolosa E, Saiz A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas. *Med Integral*. 2001;37(07):308-15.
16. Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases: Criteria to identify acquired CJD. *Neuropathology*. 2015;n/a - n/a.
17. Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, et al. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol (Berl)*. agosto de 2015;130(2):159-70.
18. Safar JG, Xiao X, Kabir ME, Chen S, Kim C, Haldiman T, et al. Structural Determinants of Phenotypic Diversity and Replication Rate of Human Prions. *PLOS Pathog*. abr de 2015;11(4):e1004832.

19. Asante EA, Smidak M, Grimshaw A, Houghton R, Tomlinson A, Jeelani A, et al. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. *Nature*. 25 de junio de 2015;522(7557):478-81.
20. Sanchez-Juan P, Bishop MT, Kovacs GG, Calero M, Aulchenko YS, Ladogana A, et al. A Genome Wide Association Study Links Glutamate Receptor Pathway to Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Risk. *PLOS ONE*. abr de 2015;10(4):e0123654.
21. Iacono D, Ferrari S, Gelati M, Zanusso G, Mariotto S, Monaco S, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Prion Pathology in Medulla Oblongata; Possible Routes of Infection and Host Susceptibility, Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Prion Pathology in Medulla Oblongata; Possible Routes of Infection and Host Susceptibility. *BioMed Res Int BioMed Res Int*. 17 de septiembre de 2015;2015, 2015:e396791.
22. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas | *Medicina Integral* [Internet]. [citado 25 de mayo de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-enfermedad-creutzfeldt-jakob-otras-encefalopatas-espongiformes-11000253>
23. Cortez LM, Campeau J, Norman G, Kalayil M, Merwe JV der, McKenzie D, et al. Bile Acids Reduce Prion Conversion, Reduce Neuronal Loss, and Prolong Male Survival in Models of Prion Disease. *J Virol*. 1 de agosto de 2015;89(15):7660-72.
24. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull*. 1 de junio de 2003;66(1):255-65.
25. Beekes PDM. Die variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 8 de mayo de 2010;53(6):597-605.
26. Hörnlimann B, Riesner D. *Prions in Humans and Animals*. Walter de Gruyter; 2007. 743 p.
27. Barria MA, Ironside JW, Head MW. Exploring the zoonotic potential of animal prion diseases: in vivo and in vitro approaches. *Prion*. febrero de 2014;8(1):85-91.
28. Ritchie DL, Boyle A, McConnell I, Head MW, Ironside JW, Bruce ME. Transmissions of variant Creutzfeldt-Jakob disease from brain and lymphoreticular tissue show uniform and conserved bovine spongiform encephalopathy-related phenotypic properties on primary and secondary passage in wild-type mice. *J Gen Virol*. 2009;90(12):3075-82.
29. Lezmi S, Martin S, Simon S, Comoy E, Bencsik A, Deslys J-P, et al. Comparative Molecular Analysis of the Abnormal Prion Protein in Field Scrapie Cases and Experimental Bovine Spongiform Encephalopathy in Sheep by Use of Western Blotting and Immunohistochemical Methods. *J Virol*. abril de 2004;78(7):3654-62.
30. Holznagel E, Yutzy B, Kruip C, Bierke P, Schulz-Schaeffer W, Löwer J. Foodborne-Transmitted Prions From the Brain of Cows With Bovine Spongiform Encephalopathy Ascend in Afferent Neurons to the Simian Central Nervous System and Spread to Tonsils and Spleen at a Late Stage of the Incubation Period. *J Infect Dis*. 1 de noviembre de 2015;212(9):1459-68.
31. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, et al. Variant CJD. *Prion*. 1 de noviembre de 2014;8(4):286-95.
32. Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, et al. Molecular Barriers to Zoonotic Transmission of Prions. *Emerg Infect Dis*. enero de 2014;20(1):88-97.
33. Comoy EE, Mikol J, Luccantoni-Freire S, Correia E, Lescoutra-Etchegaray N, Durand V, et al. Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Sci Rep*. 2015;5:11573.

34. Brown P, Brandel J-P, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis.* junio de 2012;18(6):901-7.
35. Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:32.
36. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology.* 24 de julio de 2007;69(4):360-7.
37. Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, et al. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol.* abril de 2015;89(7):3939-46.
38. Brandel J-P, Preece M, Brown P, Croes E, Laplanche J-L, Agid Y, et al. Distribution of codon 129 genotype in human growth hormone-treated CJD patients in France and the UK. *Lancet Lond Engl.* 12 de julio de 2003;362(9378):128-30.
39. Peng B, Zhang S, Dong H, Lu Z. Clinical, histopathological and genetic studies in a case of fatal familial insomnia with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 1 de septiembre de 2015;8(9):10171-7.
40. Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-Beta: A Crucial Factor in Alzheimer's Disease. *Med Princ Pract.* 2015;24(1):1-10.
41. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science.* 7 de agosto de 2015;349(6248):1255-55.
42. Tyson T, Steiner JA, Brundin P. Sorting out release, uptake and processing of alpha-synuclein during prion-like spread of pathology. *J Neurochem.* 1 de febrero de 2016;n/a - n/a.
43. Kordower JH, Brundin P. Lewy body pathology in long-term fetal nigral transplants: is parkinson's disease transmitted from one neural system to another? *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(1):254-254.
44. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature.* 5 de septiembre de 2013;501(7465):45-51.
45. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, et al. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. *Brain.* abril de 2013;136(4):1128-38.
46. Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol.* julio de 2009;11(7):909-13.
47. Brundin P, Melki R, Kopito R. Prion-like transmission of protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* abril de 2010;11(4):301-7.
48. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol (Berl).* 2014;128(4):463-76.
49. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JDF, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature.* 10 de septiembre de 2015;525(7568):247-50.
50. Fritschi SK, Cintron A, Ye L, Mahler J, Bühler A, Baumann F, et al. A β seeds resist inactivation by formaldehyde. *Acta Neuropathol (Berl).* octubre de 2014;128(4):477-84.
51. Wisniewski T, Sigurdsson EM. Therapeutic approaches for prion and Alzheimer's diseases. *FEBS J.* 1 de agosto de 2007;274(15):3784-98.



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina