



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

TAUPATÍAS

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS ASOCIADAS A PROTEÍNAS MAL PLEGADAS

Tauopathies: Neurodegenerative diseases associated with
misfolded proteins

Autor:

David Augusto Gómez Cifuentes

Directora:

Dra. María Carmen Garza García

Facultad de Medicina: Curso 2018/2019

Departamento de Anatomía e Histologías Humanas



ÍNDICE

	Página
1. Resumen	3
2. Summary.....	4
3. Material y Métodos.....	5
4. Introducción Proteína Tau	6
4.1 Historia.....	6
4.2 Dominios y estructura de la proteína Tau.....	6
4.3 Función.....	7
4.4 Modificaciones Post-Transduccionales de la proteína Tau.....	9
5. Enfermedades neurodegenerativas asociadas a la proteína Tau.....	10
5.1 Taupatías.....	10
5.2 Taupatías primarias y secundarias.....	10
5.3 Aspectos genéticos de las taupatías.....	11
6. Taupatías primarias.....	12
6.1 Enfermedad de Pick.....	12
6.1.2 Variante conductual de Demencia fronto-temporal.....	13
6.1.3 Afasia Progresiva Primaria.....	13
6.1.4 Demencia semántica.....	14
6.2 Parálisis supranuclear progresiva.....	15
6.3 Degeneración cortico basal.....	16
6.4 Enfermedad argirofílica granulosa.....	18
6.5 Astrogliopatía Tau relacionada con el envejecimiento.....	19
6.6 Taupatía glial globular.....	20
6.7 Taupatía primaria relacionada con la edad.....	22
7. Taupatías Secundarias.....	23
7.1 Enfermedad de Alzheimer.....	23
7.2 Encefalopatía Traumática Crónica.....	24
8. Terapéutica e Investigación	26
9. Conclusiones	30
10. Bibliografía	31

1. RESUMEN

En este trabajo se plantea realizar una revisión bibliográfica de las enfermedades neurodegenerativas asociadas al mal plegamiento de la proteína Tau. Estas enfermedades se denominan taupatías, y abarcan un grupo heterogéneo de trastornos que comparten una característica patológica común, depósitos de proteína Tau en sistema nervioso central (SNC).

Se clasifican en dos grandes grupos, primarias y secundarias, según que proteína o proteínas son las causantes de la enfermedad neurodegenerativa presente. De forma general, son trastornos neurodegenerativos caracterizados clínicamente por demencia y/o síndromes motores, que presentan histológicamente unas lesiones específicas denominadas ovillos neurofibrilares (NFT) en diversas regiones del cerebro. La NFT consiste en acumulaciones intracelulares de filamentos anormales de Proteína Tau asociada a los microtúbulos en un estado hiperfosforilado.

El propósito principal del presente trabajo es, exponer y comparar las diferentes taupatías, primordialmente, en relación con sus mecanismos patogénicos, la epidemiología, las presentaciones clínicas y su diagnóstico. Por último, se ha realizado una revisión en profundidad de las diferentes aproximaciones y dianas terapéuticas que se están desarrollando actualmente para este tipo de enfermedades. Hoy en día se sigue investigando la patogenia de las diversas taupatías puesto que aún se desconoce mucho sobre estas patologías, tanto primarias como secundarias. Además de la necesidad de una investigación básica para saber cómo poder diagnosticar más eficaz y prontamente estas enfermedades, también es necesario el desarrollo de protocolos de diagnóstico clínico más apropiados para las personas que desarrollen estas enfermedades neurodegenerativas.

2. SUMMARY

The purpose of this review is to make a classification of the neurodegenerative diseases associated to the misfolded Tau protein, as well as exploring therapeutic developments.

These diseases are known as tauopathies, and they encompass a heterogeneous group of disorders that have a common pathological feature, protein deposits in the central nervous system (CNS).

They are classified into two large groups, primary and secondary, according to which protein or proteins are the cause of the neurodegenerative disease present. Overall, they are neurodegenerative disorders characterized clinically by dementia and/or motor syndromes, which histologically present lesions called neurofibrillary tangles (NFT) in various regions of the brain. NFT consists of intracellular accumulations of the abnormal filaments of the protein. This is associated with microtubules in a hyperphosphorylated state.

The main purpose of this dissertation is to expose and compare the different tauopathies, primarily in relation to their pathogenic mechanisms, epidemiology, clinical profile and their diagnosis. Lastly, we have made an in-depth review of the different approaches and therapeutic targets that are currently available for this type of disease. Nowadays, the pathogenesis of the various tauopathies continues to be investigated, since we still do not know much about these pathologies, both primary and secondary. In addition to the need for basic research to find out how these diseases can be diagnosed more effectively and promptly, it is also necessary to develop a more suitable clinical diagnosis protocol for people who develop these neurodegenerative diseases.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

En la realización de este trabajo de fin de grado, se siguió un diseño de carácter descriptivo basado en la búsqueda y revisión bibliográfica.

Palabras clave

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda bibliográfica, en diferentes bases de datos, han sido: Tau, Tauopathy, enfermedad neurodegenerativa, demencia, MAPT, picks disease, fronto temporal disease, FTD, progressive supranuclear palsy, PSP, corticobasal disease, CBD, argyrophilic grain disease, AGD, aging-related tau astroglipathy, ARTAG, globular glial tauopathy, GGT, primary age related tauopathy, PART, alzheimer, EA, chronic traumatic encephelopathy, CTE.

Estrategia de búsqueda

Las bases de datos empleadas en la búsqueda bibliográfica fueron Google Académico, PubMed, ScienceDirect, ClinicalKey y Alcorze.

Los criterios de inclusión de artículos fueron los siguientes: publicados desde 2000 a 2019, a texto completo, con preferencia de texto completo gratis, en español e inglés, con título relacionado con el tema expuesto y considerándose válidos aquellos que cumpliesen con los objetivos planteados y fuesen de interés para la elaboración del trabajo.

Con respecto al tipo de documentos seleccionados, se eligieron artículos divulgativos, guías de práctica clínica, revisiones, estudios de investigación originales y meta-análisis.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica (artículos hallados, revisados y utilizados)

BASES DE DATOS	PALABRAS CLAVE	HALLADOS	REVISADOS	UTILIZADOS
Google académico	Tau, Tauopathy, enfermedad neurodegenerativa, demencia, MAPT, FTD, PSP, CBD, AGD, ARTAG, GGT, PART, EA, CTE.	>1000	18	11
PubMed	Tauopathy, MAPT, FTD, PSP, CBD, AGD, ARTAG, GGT, PART, EA, CTE.	>1000	53	18
ClinicalKey	FTD, PSP, CBD, AGD, ARTAG, GGT, PART, EA, CTE.	440	48	26

4. PROTEÍNA TAU

4.1 Historia

La proteína Tau fue descubierta en el año 1975, por Marc Kirschner y su equipo de investigación, cuando estudiaban los factores que promovían el autoensamblaje de la tubulina en los microtúbulos, es por ello por lo que se considera, una de las primeras proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs) que fueron descritas y estudiadas.

Su descubrimiento inició una vía de investigación centrada en la función celular de Tau como estabilizador de microtúbulos en neuronas y otras células, ya que tienen un papel importante en la polarización y diferenciación celular.

Los primeros logros tempranos en la investigación de la proteína Tau, incluyeron la caracterización bioquímica de Tau en 1977; su regulación junto con la tubulina durante la diferenciación neuronal en 1986; la demostración de que era una proteína principalmente axonal en neuronas maduras en 1985; y la clonación y caracterización de las isoformas de Tau en ratón, vaca y humano, en 1988/89.

Por otro lado, el estudio de muestras cerebrales de pacientes con enfermedad de Alzheimer identificó la proteína Tau como uno de los componentes de los depósitos anormales proteicos de dicha enfermedad. Esto originó otra gran línea de investigación en relación a estas enfermedades neurodegenerativas, utilizando anticuerpos específicos para Tau, y observando como en el caso de Alzheimer que reaccionaban con el núcleo de los ovillos neurofibrilares intracelulares, característicos de dicha enfermedad.

Estos descubrimientos llevaron a aunar esfuerzos de biólogos celulares y neurocientíficos para explicar las propiedades fisiológicas y patológicas de Tau. Se identificó la proteína Tau humana y sus isoformas, como las modificaciones anormales que podían ocurrir durante el proceso de traducción de Tau (p. ej., sitios de fosforilación). Esto permitió, el desarrollo de anticuerpos específicos de Tau contra estados normales y anormales de la proteína, y se describieron los principios de agregación anormal [1].

4.2 Dominios y estructura de la proteína TAU

La proteína Tau humana está codificada por un solo gen, denominado MAPT, constituido por 16 exones que se localizan en el cromosoma 17q21. En el cerebro humano, las proteínas Tau se han descrito seis isoformas de la proteína Tau codificadas a través del empalme alternativo de exones 2, 3 y 10, variando su tamaño desde 352 a 441 aminoácidos de largo. Su peso molecular está entre 45 y 65 kDa. Estas isoformas se diferencian por la presencia de tres repeticiones (3R) o cuatro repeticiones (4R) en el extremo C terminal (carboxilo), y por la presencia o ausencia de una sección (de 29 aminoácidos) o de dos secciones (de 58 aminoácidos) en la región N terminal (amino), clasificándose de manera abreviada como: 0N, 1N o 2N.

Debido a su carácter hidrófilo, la proteína Tau no adopta la estructura plegada compacta típica de la mayoría de las proteínas citosólicas. Existen evidencias de que la proteína Tau se encuentra

“nativamente desplegada” e “intrínsecamente desordenada”, [2] lo que le otorga a la cadena polipeptídica Tau una gran flexibilidad y movilidad.

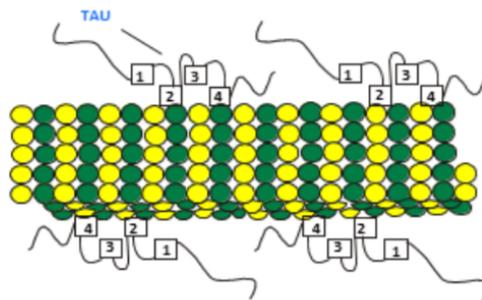
Estudios han sugerido que regiones de repetición (de 244-268 aminoácidos) en el extremo C terminal de la proteína Tau, son el dominio responsable del anclaje Tau-microtúbulo [3,4].

Las seis isoformas tienen un papel fisiológico específico ya que son expresadas de diferente manera durante el desarrollo cerebral. Las isoformas más cortas de Tau con la presencia de 3R y sin la presencia de inserciones en el extremo N terminal han sido observadas durante las etapas fetales humanas. Sin embargo, el resto de las isoformas con 3R o 4R y una o dos inserciones en las terminales C y N, respectivamente, se expresan durante la edad adulta. Estas isoformas de Tau que son expresadas en la edad adulta son unas 40 veces más eficientes que la isoforma detal en promover el ensamblaje microtubular [5].

4.3 Función de la proteína TAU

La proteína Tau desempeña un papel fundamental mediante su unión a los microtúbulos para su ensamblaje, estabilidad y función [6].

Figura 1. Proteína TAU unida a un microtúbulo.

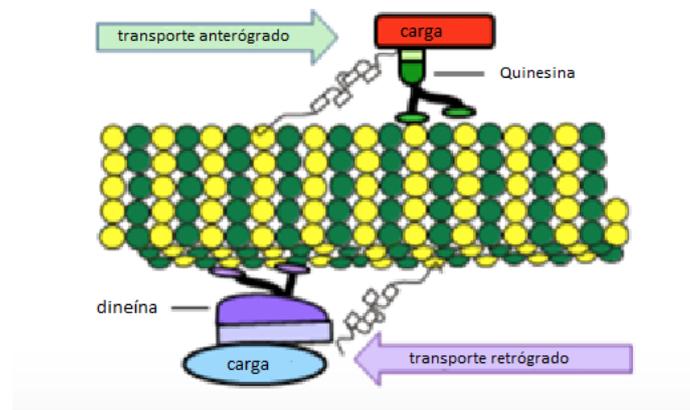


Tau Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction (fuente: Mietelska-Porowska A, *et al.*,. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 4671-4713).

El microtúbulo es una estructura celular importante que forma parte del citoesqueleto, en el mantenimiento de la forma celular y en el transporte de orgánulos y vesículas. Los microtúbulos están constituidos por monómeros de tubulina, que actúan como un rail para las proteínas motoras como la kinesina y la dineína. La kinesina dirige su transporte hacia el extremo positivo del microtúbulo, mientras que la dineína motora empeña un papel similar sobre el microtúbulo, pero en dirección anterógrada, dirigida al extremo negativo. La kinesina motora es responsable de la entrega de orgánulos, como mitocondrias, vesículas endocíticas y lisosomas hacia las células periféricas, mientras que la dineína motora es responsable de entregar su cargamento en dirección contraria hacia el centro organizador de microtúbulos. El papel de estos mecanismos motores en el cerebro es regular el transporte axonal. Un estudio ha demostrado que las

proteínas Tau que se unen a los microtúbulos regulan estrechamente el transporte de cargas, lo que a su vez afecta el transporte axonal [7].

Figura 2. Transporte activo mediante quinesina y dineína sobre un microtúbulo. Mediado por proteína TAU.



Fuente: Tau Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction Anna Mietelska-Porowska, Urszula Wasik, Marcelina Goras, Anna Filipek and Grazyna Niewiadomska. Int. J. Mol. Sci. 2014, 15, 4671-4713.

Además de la tubulina de los microtúbulos, se ha demostrado que Tau interactúa con otras proteínas como quinasa Fyn, Pin-1 y proteínas de choque térmico [8]:

-Quinasa Fyn

Fyn es una tirosina quinasa de la familia Src anclada a la membrana. Hallazgos recientes muestran que la interacción entre Tau y la proteína quinasa Fyn pueden ser importante para modular la señalización de las células neuronales a través de Fyn. La interacción Tau-Fyn tiene una función importante en los oligodendrocitos, donde regula el desarrollo de procesos citoplasmáticos en el cuerpo de la célula glial. [9]

-Pin-1

Pin1 es una isomerasa que reconoce un segmento específico constituido por un residuo de serina o treonina fosforilada que precede a un residuo de prolina. Pin1 se describió por primera vez como una proteína nuclear que puede regular un subconjunto de sustratos mitóticos y nucleares, pero su función no se limita al control del ciclo celular, sino que se extiende a múltiples procesos celulares como la transcripción y la apoptosis.

-Proteínas de choque térmico

Las proteínas de choque térmico (HSP), llamadas también chaperonas moleculares, son proteínas altamente conservadas. Participan en la mayoría de los aspectos de la síntesis de proteínas, el plegamiento, el tráfico y el ensamblaje de complejos multi-proteicos [10].

En la célula, el procesamiento post-transduccional de Tau está regulado por la red de chaperonas.

4.4 Modificaciones Post-Transduccionales de Tau

La proteína Tau y sus funciones, antes descritas, son altamente reguladas por una variedad compleja de modificaciones post-transduccionales: fosforilación de los aminoácidos serina (Ser), treonina (Thr) y tirosina (Tyr); isomerización; glicación; nitración; glicosilación de Tau O-unido (glicosilación no enzimática); acetilación; oxidación; poliaminación; sumolización; ubiquitinación y truncamiento.

El empalme alternativo de los exones del gen MAPT que origina las diferentes isoformas de Tau así como el estado de fosforilación de la proteína Tau, está regulado por el estadio de desarrollo del organismo humano. En el cerebro fetal, solo está presente la isoforma Tau más corta (no tiene los exones 2, 3 y 10) y la Tau fetal está más ampliamente fosforilada que la Tau adulta. La isoforma de Tau del cerebro fetal promueve el ensamblaje de microtúbulos con menos eficiencia que lo que ocurre en el cerebro adulto, y niveles elevados de Tau fosforilada se correlacionan con la presencia de microtúbulos dinámicos durante los períodos de alta plasticidad en el cerebro de los mamíferos en desarrollo [11].

La fosforilación de Tau en sitios específicos es el mecanismo predominante por el cual se regula la función de Tau, y por tanto juega un papel importante en la regulación de las interacciones Tau-microtúbulos. La fosforilación de las secciones KXGS dentro de las repeticiones de unión a microtúbulos de Tau reduce fuertemente su unión a microtúbulos *in vitro* y probablemente también *in vivo*.

Las modificaciones post-transduccionales anormales son la causa principal por la cual la proteína Tau se vuelve una entidad no funcional y particularmente, existen numerosas evidencias que sugieren que la fosforilación anormal es el gatillo que dispara la agregación patológica de Tau en las taupatías.

Se han postulado varias maneras en que la neurodegeneración se propaga dentro de la red neuronal con agregados de proteínas Tau. El mecanismo por el cual los agregados de proteínas se mueven entre las células es desconocido. Se ha propuesto que la propagación de proteínas es a través de nanotubos asemejándose a la diseminación de otro tipo de proteína mal plegada como los priones, otros han sugerido exosomas, y también existe la hipótesis de que los agregados de Tau podrían liberarse directamente en el espacio extracelular [12].

5. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS ASOCIADAS A LA PROTEÍNA TAU

5.1 Taupatías

Las Taupatías son el nombre colectivo que se le ha otorgado a las enfermedades neurodegenerativas asociadas al mal plegamiento de la proteína Tau, y que se caracterizan por la deposición de agregados de proteína Tau en distintas regiones del cerebro.

Hay diversas enfermedades neurodegenerativas que son consideradas Taupatías, que a su vez se pueden clasificar como primarias o secundarias. Lo que define a una Taupatía primaria es el hecho de que la proteína Tau mal-plegada es la causa principal de la enfermedad neurodegenerativa y todas ellas tienen en común la presencia de agregados de proteína Tau en el cerebro. En enfermedades consideradas taupatías secundarias, es posible, aunque no constante, observar agregados de proteína Tau coexistiendo con otros agregados de proteínas patológicas, pero se considera que no son la causa principal del trastorno neurodegenerativo.

5.2 Taupatías primarias y secundarias

Son varias las enfermedades que se asocian con la proteína Tau patológica. Se enumera los siguientes tipos, los cuales son considerados taupatías primarias:

- Enfermedad de Pick (PiD)
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
- Degeneración Corticobasal (CBD)
- Enfermedad argirofílica granulosa (AGD)
- Astrogliopatía Tau relacionada a el envejecimiento (ARTAG)
- Taupatía glial globular (GGT)
- Taupatía primaria relacionada con la edad (PART)

Tabla 2. Clasificación de las Taupatías primarias y secundarias, incluyendo sus características patológicas principales y clínicas.

1º/2º	Isoformas tau	Taupatia	Características patológicas principales				Características clínicas
			Neuronas	Astroцитos	Oligodendrocitos	Distribución regional	
Taupatías Primarias	3R	Enf. Pick	Cuerpos de Pick Células de Pick			- Giro dentado e hipocampo - Capas II, IV neocorticales frontotemporales	FTD Raramente svPPA
	4R	PSP	NFT Hilos neuropilos (NT)	Astroцитos empenachados	Cuerpos enroscados	- Núcleo subtalámico - Ganglios basales - Tronco cerebral	PSP CBS, FTD, nfvPPA, PAGF, parkinsonismo
	4R	CBD	NFT NT Neuronas en globo	Placas astrocíticas	Cuerpos enroscados	- Corteza cerebral frontoparietal - Striatum - Substantia nigra	CBS FTD, nfvPPA, PSP
	4R	AGD	Granos	Astroцитos en forma de púa	Cuerpos enroscados	- Lóbulo medio-temporal	Síndrome amnésico FTD
	4R	ARTAG		Astroцитos en forma de púa Astroцитos granulares		- Lóbulo medio-temporal y otro subpial, subependimal, perivascular, materia blanca/gris	Demencia relacionada a la edad con parkinsonismo?
	4R	GGT			Inclusiones granulares astrocíticas	Inclusiones oligodendrogliales globulares	Corteza frontotemporal motora
	3R/4R	PART	NFT NT			Lóbulo temporo-medial Etapas Braak I-IV	Síndrome amnésico de envejecimiento normal
Taupatías secundarias (mixtas)	3R/4R	Enf. Alzheimer	NFT NT Placas neuróticas			Desorden amiloideo NFTs Lóbulo medio-temporal, capa isocorteza III, V	- Síndrome amnésico - Síndromes atípicos focales, incluyendo lvPPA, CBS, síndrome cortical posterior y FTD
	3R/4R	Encefalopatía traumática crónica	- Agregados fosfo-tau alrededor de vasos pequeños - Inclusiones neuronales TDP-43 citoplasmicas	Agregados fosfo-tau alrededor de pequeños vasos		- Surcos corticales profundos - Capas isocorteza II-III - Hipocampo - Núcleos subcorticales	- Desregulación emocional, cambios de comportamiento - Parkinsonismo

Enf. Pick – Enfermedad de Pick; PSP – Parálisis supranuclear progresiva; CBD – Degeneración corticobasal; AGD – Enfermedad argirofílica granulosa; ARTAG – Astroglíopatía Tau relacionada con el envejecimiento; GGT – Taupatía glial globular; PART – Taupatía primaria relacionada con la edad. NFT – Nudo neurofibrilar. (adaptada de: Thibaud Lebouvier, Florence Pasquier, and Luc Buee. *Curr Opin Neurol* 2017, 30:000–000. DOI:10.1097/WCO.0000000000000502.)

5.3 Aspectos genéticos de las Taupatías

Se han identificado mutaciones en el gen MAPT que codifica para la proteína Tau, en más de 150 familias con degeneración lobar frontotemporal (denominada "FTLD-Tau con mutación de MAPT", anteriormente conocida como "FTDP-17"). Las manifestaciones clínicas de FTLD-Tau con mutación de MAPT son síndromes de movimiento desordenado, cambios de comportamiento, de personalidad y deterioro cognitivo. Los fenotipos de la enfermedad, la edad de aparición y la gravedad pueden diferir significativamente entre las familias con la misma mutación, lo que sugiere que otros factores (modificadores genéticos y/o el medio ambiente) probablemente estén involucrados. De las 57 mutaciones patógenas de MAPT identificadas, la mayoría ocurre dentro de los dominios de unión a microtúbulos o afecta el número de dominios de unión a microtúbulos presentes en la proteína Tau madura. Las taupatías familiares se asocian con la proteína Tau fosforilada aberrantemente y formadora de inclusiones, lo que demuestra claramente que las mutaciones en el gen MAPT son suficientes para inducir la formación de Tau patógena [13].

6. TAUPATÍAS PRIMARIAS

6.1 Enfermedad de Pick

La enfermedad de Pick es un tipo de degeneración lobar fronto-temporal (FTLD)/Demencia fronto-temporal (FTD).

Históricamente, fue descrita por primera vez en 1892 por un neurólogo de la república checa; Arnold Pick, que diagnosticó a un paciente con deterioro progresivo del lenguaje asociado con la atrofia del lóbulo temporal izquierdo, un proceso que actualmente se clasificaría como demencia semántica (svPNFA). No sería hasta casi un siglo después cuando se describió la enfermedad con mayor claridad, ya que a pesar de años de investigación neurológica no se sabía distinguir entre la FTD y el Alzheimer. Se describió que la enfermedad de Pick presentaba atrofia fronto-temporal con preservación de los lóbulos posteriores, los hallazgos histopatológicos relevantes eran células en forma de globo y gliosis cortical-subcortical. Esta enfermedad muestra un síndrome clínico caracterizado por un aumento de las alteraciones del comportamiento, falta de comprensión, con apraxia y agnosia relativamente escasa [14].

Está caracterizada por atrofia circunscrita en el lóbulo fronto-temporal. La terminología para la enfermedad de Pick ha evolucionado con el tiempo. La enfermedad de Pick fue un término utilizado anteriormente para definir un trastorno con síntomas causados por disfunción del lóbulo frontal y temporal. Por lo tanto, el diagnóstico se basó previamente en las características clínicas y la distribución de la atrofia cerebral. La enfermedad de Pick actualmente se define por la presencia de cuerpos de Tau positivos y solo se puede confirmar el diagnóstico *post-mortem* con una muestra cerebral en autopsia. Los fenotipos clínicos de la enfermedad de Pick incluyen la variante conductual FTD (bvFTD), la afasia progresiva no fluida (PNFA o PPA) y la demencia semántica (SD, svPNFA/svPPA).

Los siguientes datos sobre la epidemiología de FTD son de un estudio realizado en el Reino Unido. Combinaron métodos de punto-prevalencia con un rango de edad sin restricción y con los criterios de diagnóstico 2011/2013 revisados para los síndromes clínicos FTLD y asociados importantes. No restringimos nuestro análisis a los casos de aparición temprana. La prevalencia de todos los trastornos tomados en conjunto fue de 10.84/100000 con una prevalencia similar de bvFTD, PSP y CBS, y PPA (todos los subtipos). El riesgo estimado de por vida de uno de estos trastornos es de 1 en 742. Para FTD (sin incluir la degeneración de PSP/corticobasal), la prevalencia en el Reino Unido se informó previamente como 15.1/100000 (8.4 – 27.0) en el rango de 45 a 64 de edad con una incidencia de 1,3/100000 (2,0 – 5,7) años-persona. Y 33,20 (27.02 – 39.37) para los mayores de 65 años de edad. El paciente más joven con comienzo de sintomatología neurológica era de 41 años [15].

➤ 6.1.2 Variante conductual de Demencia fronto-temporal

Se caracteriza por cambios tempranos en comportamiento, personalidad y control emocional. Los síntomas que han sido descritos son desinhibición, apatía, ausencia de empatía, cambios dietarios y comportamientos compulsivos. Debido a que esta sintomatología se comparte con enfermedades mentales psiquiátricas, hay altas probabilidades de diagnóstico erróneo de la bvFTD y por lo tanto, alto-riesgo de manejo equivocado [16].

Los síntomas conductuales de bvFTD se correlacionan con la disfunción en las áreas paralímbicas, incluyendo la fronto-medial, fronto-orbital, cingulada anterior y cortezas fronto-insulares.

Para el diagnóstico de bvFTD se ha de cumplir unos criterios diagnósticos establecidos; debe haber un cuadro de al menos tres síntomas que se ajusten a las seis categorías que incluyen: desinhibición, apatía, falta de empatía, compulsiones, hiperfagia/cambios dietarios y disfunción ejecutiva. Por lo que la toma de una buena historia clínica es de mayor importancia para determinar la región cerebral afectada y localizar el origen de afectación neuronal. Nueva sintomatología a lo largo del tiempo puede indicar donde se está movilizando la lesión cerebral [16].

➤ 6.1.3 Afasia Progresiva Primaria

Las afasias progresivas primarias (PPAs) son parte de los síndromes neurodegenerativos de lenta progresión, están caracterizadas por la dificultad del habla en los primeros años de sintomatología en los pacientes. Se han descrito 3 subtipos: La afasia progresiva no-fluida (PNFA/nfvPPA), la demencia o variante semánticas de PPA (SD/svPPA) y la afasia progresiva primaria logopédica (lvPPA). La variante lvPPA tiene mayor relación con la enfermedad de Alzheimer, mientras que las variantes svPPA y nfvPPA están relacionadas neuropatológicamente con la enfermedad de Pick. Por lo tanto, en este trabajo solo se expondrá las variantes svPPA y nfvPPA. No hay un diagnóstico definitivo *pre-mortem* para los pacientes de nfvPPA o svPPA, aún continúan en estudio [17].

Los pacientes con nfvPPA presentan desde un comienzo habla dificultosa y a menudo les cuesta encontrar las palabras adecuadas para una expresión coherente. A largo plazo, el paciente demuestra un lenguaje más limitado y difícil de entender, hasta llegar a ser lento e incompresible, con faltas fonéticas y fonológicas de manera aleatoria, sin que se dé cuenta por sí mismo. Si al paciente se le pide repetir una palabra compleja varias veces, se observará una apraxia motora, al no ser capaz de expresarla de la misma manera. Se detectan fácilmente los errores fonéticos de su vocabulario, las distorsiones, eliminaciones, sustituciones, inserciones o transposiciones de sonidos del habla. Como un signo tardío en esta variante el paciente presentará con frecuencia errores gramáticos antes no presentes.

Las regiones neuroanatómicas lesionadas en nfvPPA son: el Área 44, 45 de Broadman (área de Broca) en el giro frontal inferior izquierdo y la ínsula anterior. A medida que el tiempo avanza, los pacientes tendrán una disminución en el rendimiento verbal y eventualmente se convertirán en no verbales. El mutismo en nfvPPA se correlaciona con una lesión más grande, expandiéndose

más allá de las regiones frontales e insulares inferiores típicas, involucradas prematuramente en las nvfPPA [18].

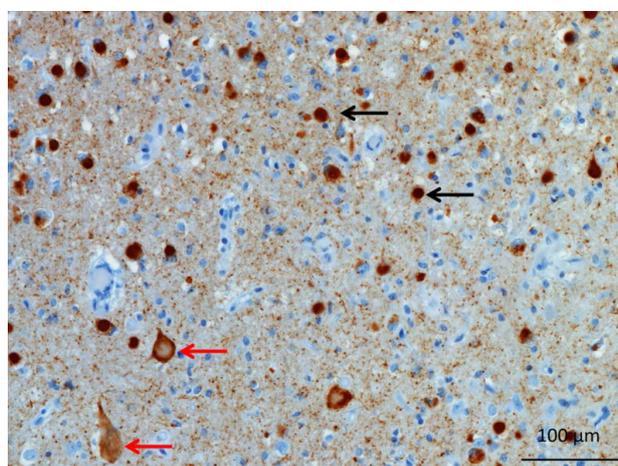
Se excluye el diagnóstico de PPA, en los casos con dificultades de lenguaje acompañados con un síndrome extrapiramidal claro desde sus inicios (por ejemplo, rigidez generalizada o temblor). En estos casos, a pesar de que los criterios específicos para nvfPPA podrían cumplirse, los criterios generales de PPA propuestos por el investigador Mesulam *et al*, no se cumplen [19], dado el predominio del síndrome extrapiramidal. Por lo tanto, clínicamente, a estos pacientes se les diagnostica Parálisis supranuclear progresiva PSP-s o síndrome cortico basal (CBS) con características del habla / lenguaje.

Los criterios clínicos actuales para la nvfPPA, incluyen al menos una de las siguientes características principales: agramatismo en la producción del lenguaje; habla con esfuerzo pausada con errores y distorsiones del sonido del habla inconsistentes. Al menos 2 de 3 de estas otras características secundarias: discapacidad en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas; comprensión de palabras simples conservada; reconocimiento de objetos conservado [20].

➤ 6.1.4 Demencia semántica

El síndrome de demencia semántica se caracteriza por pérdida progresiva de conocimiento conceptual, que resulta en anomia, comprensión deficiente y habla fluida pero vacía de contenido. Los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje se conservan relativamente, al igual que otros dominios cognitivos. En la neuroimagen la demencia semántica se asocia con atrofia del lóbulo temporal anterior que involucra regiones particularmente polares, para-hipocampales anteriores y fusiformes incluyendo la corteza perirrinal. La atrofia es bilateral pero típicamente asimétrica y con frecuencia más severa en la izquierda.

Figura 3. Fotomicrografía de la circunvolución frontal media de un paciente con enfermedad de Pick. La inmunohistoquímica Tau muestra numerosos cuerpos de Pick (flecha negra) y neuronas en globo o células de Pick (flechas rojas).



Fuente: Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017;35(2):339-374.

6.2 Parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) fue descrita por primera vez en 1964, por Steele, Richardson y Olszewski, como una enfermedad progresiva caracterizada por oftalmoplejía supranuclear vertical, rigidez axial, parálisis pseudobulbar y demencia leve.

La PSP es la segunda forma más común de parkinsonismo atípico neurodegenerativo, pero sigue siendo una enfermedad relativamente rara. Las tasas de incidencia varían de 0,3 a 1,1 de casos nuevos por 100.000 personas por año. Para el grupo de edad > 55 años, hay alrededor de 5,3 nuevos casos por cada 100.000 personas aumentando la tasas de prevalencia de 1,3 a 4,9 casos. La PSP está igualmente presente en los hombres como en las mujeres, la edad media de inicio fluctúa entre 60 y 66 años y la duración media de la enfermedad es de 5 a 6 años [21].

La PSP casi siempre ocurre esporádicamente, sin embargo, un número creciente de casos familiares sugiere una etiología genética en algunos casos. Se han descrito pedigríes con herencia tanto dominante como recesiva. Las familias afectadas pueden mostrar heterogeneidad fenotípica, y algunas personas afectadas muestran demencia, distonía, trastorno de la marcha o tics. Se han reportado mutaciones en el gen Tau en pacientes con una enfermedad familiar similar a la PSP, pero han sido bastante raras y no se cree que las mutaciones sean responsables de la mayoría de los casos de PSP. Sin embargo, los pacientes con PSP son homocigotos para un haplotipo común que contiene un polimorfismo que se produce normalmente en el intrón Tau que precede inmediatamente al exón 10. Existe un creciente apoyo para la noción de regulación alterada de la expresión del gen Tau en la PSP. No se han descrito factores de riesgo tóxicos, virales u otros factores ambientales.

La PSP generalmente comienza con el trastorno de la marcha y los pacientes desarrollan un estado acinético rígido con signos simétricos y rigidez axial prominente. En contraste con la postura flexionada de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), los pacientes con PSP pueden tener una postura extendida del tronco o del cuello. El aspecto facial característico presenta una mirada fija con los ojos abiertos, el surco de la frente con expresión ceñida ("signo procerus") y la pronunciación de otros pliegues faciales, lo que permite a los médicos con experiencia realizar un diagnóstico instantáneo. Los movimientos sacádicos oculares verticales anormales, mejor demostrados por el examen del nistagmo óptico-cinético, en comparación con los movimientos sacádicos oculares horizontales, es uno de los primeros signos oftalmológicos de la PSP.

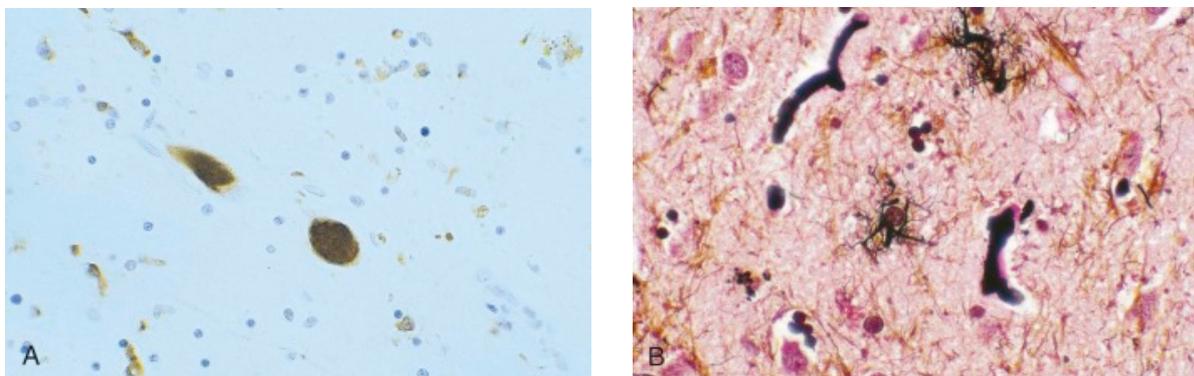
La parálisis pseudobulbar con disartria y disfagia le da al paciente una disartria característica con espasticidad, hipocinesia y ataxia, y con frecuencia aspiración "silenciosa". Las características del lóbulo frontal son comunes. Hay una sorprendente disfunción ejecutiva al inicio del curso de la enfermedad; el pensamiento concreto, la dificultad para cambiar el conjunto, la disminución de la fluidez verbal y los cambios de personalidad como la impulsividad y el mal juicio son casi universales. Se produce un estado apático progresivo, pero la demencia verdadera puede no ser prominente hasta las etapas avanzadas de la enfermedad. La PSP es rápidamente progresiva; Para

el cuarto año de enfermedad, la mitad de los pacientes necesitan ayuda para caminar y tienen disartria y síntomas visuales molestos [21].

Para el diagnóstico, los signos de Resonancia Magnética (RM) típicos de la PSP incluyen atrofia del cerebro medio, aumento de la señal en el cerebro medio y GP, atrofia o aumento de la señal en el núcleo rojo, dilatación del tercer ventrículo y atrofia de los lóbulos frontal o temporal. En imagen de RM en el eje sagital, como resultado de la atrofia del área tegmental, la parte tegmental rostral del cerebro medio, el cerebro medio más rostral, la base pontina y el cerebelo parecen corresponderse con el pico, la cabeza, el cuerpo y el ala, respectivamente, de un colibrí.

Los hallazgos macroscópicos observados en la autopsia son atrofia del cerebro medio y dilatación del acueducto de Silvio. El sistema nervioso está despigmentado y aparece de color naranja y encogido. El locus cerúleo también puede mostrar cierta despigmentación, pero esto es menos prominente que en la EP idiopática. Otras estructuras también pueden mostrar atrofia, especialmente el lóbulo frontal, el núcleo subtalámico (STN) y el pedúnculo cerebeloso superior. Histopatológicamente, el proceso degenerativo involucra principalmente a los ganglios basales, los diencefalos y el tronco cerebral. Los hallazgos patológicos incluyen pérdida neuronal, gliosis, ovillos neurofibrilares y degeneración granulo-vacuolar en las neuronas del tronco cerebral. Hay astrocitos en mechón en la corteza motora y el estriado, y la lesión neuronal típica es la maraña neurofibrilar globosa, formada por filamentos de proteína Tau hiperfosforilados [21].

Figura 4: Ovillos neurofibrilares globosos y astrocitos en penachos en parálisis supranuclear progresiva (PSP). **A:** Ovillos neurofibrilar de Tau globoso inmuno-teñido en neuronas del globo pálido. **B:** Astrocitos teñidos de plata en mechones "Gallyas", en el globo pálido de un paciente con PSP.



Fuente: Jankovic Joseph, 96 - Parkinson Disease and Other Movement Disorders, Bradley's Neurology in Clinical Practice (Seventh Edition), edited by Daroff Robert B. MD, Jankovic Joseph MD, Mazziotta John C. MD PhD, Pomeroy Scott L. MD PhD, 2016, Pages 1422-1460.e3, ISBN 978-0-323-28783-8, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28783-8.00096-X>.

6.3 Degeneración Corticobasal

En 1967, Rebeiz *et al.*, 1967 describieron a tres pacientes con rigidez acinética, apraxia, distonía, temblor y afasia, que en la autopsia presentaban neuronas con globo acromático pálido similares a las observadas en la enfermedad de Pick. La condición se denominó degeneración corticodentatonigral con acromasia neuronal en 1989, pero desde entonces se conoce simplemente como degeneración corticobasal (CBD). El síndrome clínico de rigidez asimétrica

progresiva y apraxia se convirtió en sinónimo de degeneración corticobasal. Las series de autopsias posteriores revelaron que los pacientes con este síndrome clínico característico tenían una patología heterogénea que incluía degeneración cortico basal, patología de parálisis supranuclear progresiva (PSP), patología de la Enfermedad de Alzheimer (EA) o Enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs (CJD). La CBD es una Taupatía de 4R [22].

Aunque el CBD es la causa patológica más común del síndrome cortico basal (CBS), esta patología solo representa aproximadamente el 50% de los casos de CBS. La edad media de aparición de los síntomas es de aproximadamente 64 años, con una duración promedio de la enfermedad de 6,6 años. La CBS tiene una tasa de incidencia por año de aproximadamente 0.02 casos por 100,000 personas.

El genotipo Tau consta de dos haplotipos, H1 y H2. En poblaciones típicas, aproximadamente el 60% son homocigotos para H1 / H1, pero en PSP y CBD más del 80% son H1 / H1, lo que indica que ser H1 es un factor de riesgo para CBD. Algunas mutaciones del gen MAPT pueden causar patología de la CBD.

Actualmente, el síndrome corticobasal (CBS) se describe como un síndrome clínico caracterizado por una rigidez asimétrico y con apraxia en las extremidades, llamado “fenómeno de extremidades extrañas”, está asociado de manera variable con pérdida sensorial cortical, mioclonía, distonía y parkinsonismo. El término degeneración corticobasal (CBD) se refiere a la entidad patológica que puede presentar una variedad de síndromes clínicos.

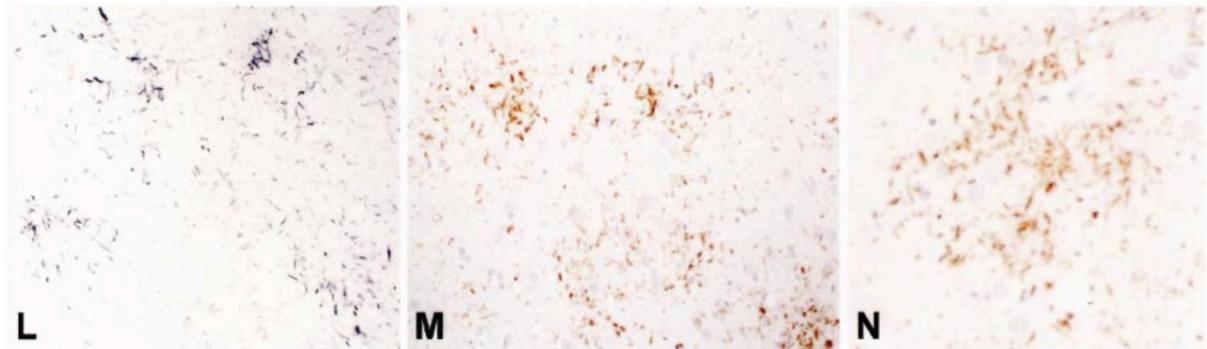
Las características motoras asociadas con el CBS incluyen bradicinesia, distonía, temblor y mala respuesta al tratamiento con levodopa (utilizado en tratamiento para Parkinson). Los rasgos neuro-psiquiátricos más comunes incluyen la depresión, la desinhibición y las características obsesivas compulsivas [23]. La mayoría de los pacientes con patología subyacente de CBD presentan síntomas cognitivos o de la conducta, y una parte significativa se presenta como bvFTD. Las pruebas neuropsicológicas demuestran deficiencias prominentes en las funciones ejecutivas, el lenguaje y las funciones visuales-espaciales, con un ahorro relativo de la memoria episódica en la presentación [24].

La presentación clínica está determinada por la distribución de Tau en las regiones neuroanatómicas, en pacientes con CBD la deposición de Tau se observó en la corteza motora y somatosensorial, mientras que la deposición de Tau en las regiones límbicas y el cerebro posterior se asoció con el síndrome de PSP.

La información más importante para el diagnóstico de CBD es realizar una historia clínica completa, ya que de igual manera que las otras taupatías primarias, no hay prueba complementaria *in vivo* que pueda diagnosticar esta patología con total certeza. La patología general del CBD incluye la atrofia del giro frontal superior, el adelgazamiento del cuerpo calloso y la pérdida de pigmento de la sustancia negra. La patología en el CBD ocurre tanto en la corteza como en la sustancia blanca. La proteína Tau se acumula en ciertas regiones, como la corteza, los ganglios basales,

el núcleo basal de Meynert, el tálamo y el tronco encefálico. Rebeiz describió neuronas acromáticas inflamadas ahora conocidas como neuronas en globo que están presentes en el CBD, pero no son específicas. La lesión mas específica de la CBD es la placa astrocítica. Estas placas son inmuno-Tau positivas pero no presentan formación amiloide [30].

Figura 5: L: placas astrocíticas en la corteza (tinción de Gallyas). M, N: placas astrocíticas en la corteza (inmunotinción tau).



Fuente: Dickson D.W., Bergeron C., Chin S.S., *et al*: Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2002; 61: pp. 935-946

6.4 Enfermedad argirofílica granulosa

La argirofilia granulosa o enfermedad argirofílica granulosa (AGD) es una demencia de aparición tardía que se caracteriza por la aparición de agregados de proteínas Tau en gránulos argirófilos y otros conglomerados que se encuentran en las estructuras límbicas. Es una enfermedad neurodegenerativa bastante común, responsable de un 5% de todos los casos de demencia con un deterioro cognitivo leve muy lentamente progresivo.

Históricamente, Braak y sus colaboradores informaron por primera vez de la AGD en 1987 como una enfermedad neurodegenerativa progresiva de inicio tardío caracterizada por pequeñas lesiones de coloración de plata con forma de huso o coma, en procesos neuronales, denominados granos argirofílicos. Posteriormente, los estudios revelaron la proteína Tau hiperfosforilada como un componente importante de estos granos argirofílicos. La AGD se ve frecuentemente superpuesta con la patología de la EA, lo que hace que sea aún más difícil investigar el papel de la AGD en la cognición. En consecuencia, muchos han reconocido la AGD como una entidad patológica distinta recientemente. Las primeras descripciones caracterizan la AGD como una nueva entidad neuropatológica en pacientes con demencia progresiva de inicio tardío que carecían de un número suficiente de lesiones tipo Alzheimer.

Algunos estudios han asociado la AGD con síntomas neuropsiquiátricos. Los sujetos con AGD presentan más cambios en la personalidad y un desequilibrio emocional mayor que precede a la falla de la memoria que los controles emparejados por edad, siendo las características clínicas dominantes de la AGD. Reflejando la participación prominente del sistema límbico [18].

Los estudios clínico-patológicos no mostraron un fenotipo clínico o de imagen distintivo asociado con la AGD, y en la actualidad, el diagnóstico solo es posible a través del análisis cerebral post-mortem.

6.5 Astrogliopatía relacionada con el envejecimiento

La astrogliopatía Tau relacionada con el envejecimiento (ARTAG), este es un término general que abarca un espectro amplio de anomalías morfológicas observadas en astrocitos. Este término fue introducido para aclarar la nomenclatura y estrategias de evaluación para las diferentes formas morfológicas de astrocitos inmunorreactivos a Tau previamente descritos por varios autores. No hay un consenso establecido sobre la prevalencia exacta de ARTAG, ya que por su similitud con otras taupatías primarias, muchas veces no son diagnosticadas correctamente en el ambiente clínico. Esta es un área de investigación activa.

ARTAG incluye morfologías descritas originalmente como astrocitos con forma de espina (TSA), así como inmunoreactividad de Tau granular fina, extendiéndose a los procesos astrocíticos en la materia gris, ahora llamados astrocitos granulares o difusos (GFA) [26]. La frecuencia de ARTAG varía según el tipo: subpial, subependimal, perivascular, de la materia gris y de materia blanca cerebral. Los tipos subependimales y perivasculares son los más frecuentes, mientras que los tipos de materia gris y blanca cerebral son menos comunes. La etiología de los diferentes tipos puede ser diferente; sin embargo, todos aparecen asociados con el envejecimiento.

Varias formas de ARTAG pueden coexistir en el mismo cerebro y podría reflejar diferentes procesos patogénicos. Basado en la morfología y distribución anatómica, ARTAG puede distinguirse de las otras taupatías primarias, pero puede ser concurrente con taupatías primarias u otros trastornos. Algunos estudios clínico-patológicos sugieren que ARTAG puede presentar clínicamente síntomas focales como afasia, cuando se circunscribe a un número menor de regiones [27], mientras que, en otros casos se presenta con demencia generalizada con o sin parkinsonismo [28].

No existe una guía clínica para diagnosticar ARTAG como entidad propia. Su similitud con otras taupatías primarias y secundarias (CTE), no permite poder diferenciarlo *pre-mortem*. *Post-mortem* se puede distinguir mediante un estudio histopatológico de tejido cerebral, en el que se pueden distinguir las lesiones propias de ARTAG. Se ha propuesto una evaluación que habilita la diferenciación de ARTAG de otras taupatías: 1) Identificar los tipos morfológicos y de distribución de ARTAG en función de la localización del parénquima de TSA y GFA: es decir, subpial, subependimal, perivascular, materia blanca y materia gris; 2) Identificar la participación de regiones anatómicas generales, como el lóbulo temporal medial y otros lóbulos del cerebro, las estructuras subcorticales y el tronco del encéfalo; 3) Documentar la severidad de la patología ARTAG; en particular, si esto se ve en escasos o en numerosos astrocitos y si se observan agrupaciones o distribución generalizada; 4) Finalmente, para estudios de investigación científica, un mapeo anatómico detallado es recomendado.

6.6 Taupatía glial globular

La Taupatía glial globular (GGT) es una Taupatía 4R, caracterizada por inclusiones globulares, agregados Tau en astrocitos y oligodendrocitos llamados inclusiones gliales globulares (GGI). La morfología de los GGI en GGT es distinta de las anomalías gliales encontradas en otras taupatías, como los astrocitos en penachos, en la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y las placas astrocíticas en la degeneración corticobasal (CBD).

En 1998, Molina y sus colegas describieron dos tipos de "inclusiones citoplasmáticas gliales" en una biopsia del lóbulo temporal obtenida de un paciente con atrofia frontotemporal moderada y un diagnóstico clínico de afasia primaria progresiva. En 2001, Bigio proporcionó la primera evaluación patológica, ultraestructural y bioquímica detallada de un solo caso con demencia frontotemporal esporádica (FTD) y neurodegeneración severa en los lóbulos frontal y temporal asociada con "neuronas globulares y gliales distintivas, inclusiones Tau-positivas en materia gris y blanca". En 2008, Kovacs y otros investigadores describieron la primera evaluación clínico-patológica sistemática y completa de una serie de siete casos con GGI, que denominaron "Taupatía de la sustancia blanca con inclusiones gliales globulares". Clínicamente, sus casos eran compatibles con la variante de comportamiento de la FTD y recordaban histológicamente el caso esporádico de MSTD descrito por Bigio, aunque la densidad de los GGI en particular en la materia blanca fue mucho mayor. Más recientemente, Ahmed realizó por primera vez un estudio clínico-patológico y bioquímico comparativo de dos casos con GGI que representan dos subtipos: MSTD y PSP-CST. Como los GGI eran una característica consistente y definitoria de los casos esporádicos de MSTD, PSP – CST y FTLD – P – MND, Ahmed propuso el término colectivo Taupatía glial globular (GGT) para abarcar estos casos [29].

Al ser una enfermedad clasificada recientemente de forma independiente, junto con su prevalencia tan baja, no se ha podido describir su epidemiología claramente. Históricamente, la GGT a menudo se clasificó patológicamente de manera incorrecta como degeneración cortico basal (CBD) o parálisis supranuclear progresiva (PSP), por lo que es actualmente difícil hacer un estudio retrospectivo para deducir su incidencia real. En el estudio de mayor envergadura realizado sobre GGT, en total, se identificaron 11 pacientes con GGT confirmada neuropatológicamente a partir de los 181 casos de FTLD-Tau. Los casos restantes de taupatías comprendieron 36 con enfermedad de Pick, 43 con degeneración corticobasal, 89 con parálisis supranuclear progresiva, un caso con demencia con ovillos neurofibrilares predominantes y un caso con enfermedad de grano argirofílica [30].

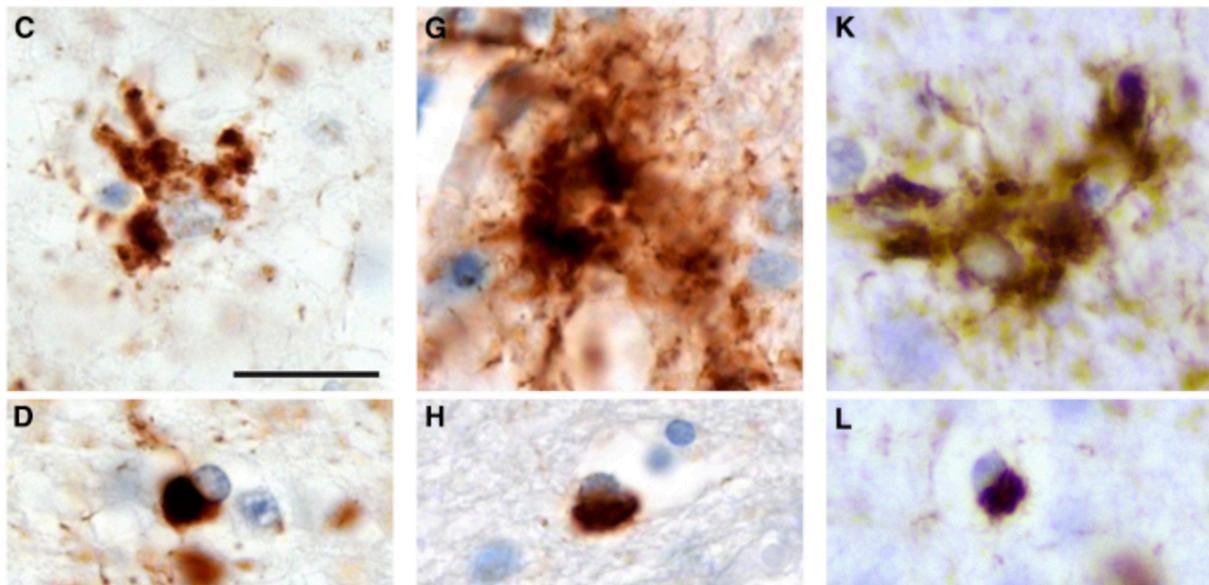
Los casos de GGT se pueden clasificar en subtipos I, II o III que acompañan a diferentes síntomas clínicos, según el patrón de distribución de los GGI en la corteza frontal frente a la motora y/o la sustancia gris frente a la blanca, así como la participación diferencial astroglial y oligodendroglial con inclusiones Tau. Los pacientes con GGT pueden mostrar varias combinaciones de deterioro cognitivo, signos de neuronas motoras con predominio motor superior y signos extrapiramidales. El diagnóstico clínico de GGT es desafiante, ya que las características clínicas y de neuroimagen son poco distintivas.

La grave afectación de oligodendroglía y los cambios resultantes de la sustancia blanca (palidez de la mielina, pérdida axonal y gliosis) sugieren que GGT expande el espectro de oligodendroglíopatías primarias. Como se ha sugerido para las inclusiones oligodendrogliales de MsA, los GGI pueden desempeñar un papel central en la patogénesis de GGT. La combinación de los cambios de la sustancia blanca y la deposición de las isoformas predominantemente 4R Tau, podrían ser de utilidad en el futuro usando técnicas de neuroimagen y análisis de proteína CsF (respectivamente) para la detección y diagnóstico de GGT en vida.

Clínicamente, los pacientes con GGT presentan una variedad de síndromes diferentes, pero superpuestos. Ningún síndrome clínico distintivo o característica radiológica puede predecir GGT en vida. Además, dado que el análisis de síntomas y signos clínicos nunca será útil para detectar Individuos asintomáticos o en riesgo, los resultados enfatizan la necesidad de mejores biomarcadores de la patología Tau.

Las GGT se caracterizan neuropatológicamente por inclusiones oligodendrogliales globulares (GOI) e inclusiones astrocíticas globulares (GAI) Tau-positivas, las últimas de las cuales son en su mayoría Gallyas-negativas. Estos rasgos característicos ayudan a distinguir GGT de otras taupatías primarias, en particular PSP.

Figura 6: Distribución y morfología de la patología astrocítica y oligodendroglial, teñido con hematoxilina. **C, G, K:** GAI. **D, H, L:** GOI. **C, D:** En corteza frontal superior, GGT tipo 1. **G, H:** En corteza cerebral - surco pre central, GGT tipo 2. **K, L:** En corteza frontal superior, GGT tipo 3.



GAI, inclusión astrocítica globular; GOI, inclusión oligodendroglial globular.

Fuente: Burrell JR, Forrest S, Bak TH, Hodges JR, Halliday GM, Kril JJ. Expanding the phenotypic associations of globular glial tau subtypes. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:6–13. Published 2016 Apr 8. doi:10.1016/j.dadm.2016.03.006

6.7 Taupatía primaria relacionada con la edad

"Taupatía primaria relacionada con la edad" (PART), se describe como un complejo patológico que va desde ovillos neurofibrilares distribuidos focalmente (NFT), observados en personas de edad cognitiva normal, hasta la patología observada en personas con enfermedades demenciales que se han denominado "enredo" "demencia senil predominante" (TPSD), "demencia de enredo solamente", "desarrollo preferencial de NFT sin placas seniles", y "demencia senil del tipo de enredo neurofibrilar" (SD-NFT), entre otros nombres.

Hace sesenta años, Roth, Tomlinson y Corsellis notaron la alta prevalencia de los ovillos neurofibrilares en autopsia para cerebros de personas mayores de 85 años, subrayando si tenían deterioro cognitivo o no. Esta degeneración neurofibrilar ha sido designada con una variedad de nombres, y la más recientemente ha sido llamada, "Taupatía primaria relacionada con la edad" (PART), caracterizadas por NFT y lesiones Tau en ausencia de Placas significativas de amiloide beta. La falta de amiloide beta en las placas distinguen la PART neuropatológicamente sobre la Enfermedad de Alzheimer (EA).

La PART puede afectar solo aproximadamente el 22% de La población mayor de 85 años, el número absoluto de individuos en este grupo de edad en un estudio en los Estados Unidos era de 5.5 millones (1.8% de la población) en 2010 y lo hará alcanzar a los 18 millones (4,5%) en el 2050. Esto sugiere que para el 2050, casi 4 millones de personas en los Estados Unidos desarrollará PART, y si aproximadamente la mitad desarrolla un deterioro cognitivo, PART se convertirá en un importante contribuyente a la discapacidad [31].

El único sistema de calificación existente de PART es la estadificación neurofibrilar de Braak. El espectro patológico de PART incluye pre-ovillo o pre-ovillo cortical (hasta la etapa Ib), entorrinal (I – II) o límbico (III – IV) según la clasificación de Braak. En teoría, dados los hallazgos experimentales de que la patología Tau podría propagarse trans-sinápticamente, cabe destacar que la patología de tipo PART generalmente no progresa a los estadios isocorticales de Braak (es decir, V – VI), permaneciendo relativamente constante incluso en los sujetos más antiguos con extensión limitada más allá del neocórtex temporal a otras regiones neocorticales [31].

Los pacientes con PART pueden ser cognitivamente normales, con deterioro cognitivo leve o demencia. En concreto, se ha encontrado que las etapas más avanzadas (es decir, Braak III o IV) en PART se asocian con una disminución más rápida en tareas que involucran la memoria episódica y semántica, junto con pruebas de velocidad de procesamiento y atención. El estado de Braak 0 está restringido a la corteza cerebral, el estado I-II unido por la región transentorrinal y puede progresar hacia la región límbica del cerebro (estadio III-IV). La PART se puede clasificar como sintomática (deterioro cognitivo y demencia) y asintomática (sin signos de demencia) [32].

Actualmente es un diagnóstico de exclusión clínica, solo se puede diagnosticar con certeza *post-mortem*. En un examen retrospectivo del cerebro en sujetos fallecidos con PART pueden no haber diferencias obvias más allá de lo que se considera “Normal para la edad”. En otros casos con PART, pueden tener una atrofia difusa del neocórtex leve a moderada y en el lóbulo temporal medial. La inmunohistoquímica revela que las NFT telencefálicas son las más emergentes de manera consistente en el lóbulo temporal medial, particularmente en la región del hipocampo y regiones adyacentes. Las inclusiones inmunorreactivas Tau anormales son más prominentes en las neuronas [32].

7. TAUPATÍAS SECUNDARIAS

7.1 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por una pérdida creciente de sinapsis y neuronas, por la acumulación de placas amiloides, por los ovillos neurofibrilares y por déficits colinérgicos, que causan un espectro de presentaciones que van desde un estado asintomático preclínico hasta la demencia progresiva.

Actualmente, se calcula que alrededor de 24 millones de personas viven con Alzheimer, 4.6 millones de casos son nuevos que surgen cada año. América del Norte y Europa Occidental tienen a la edad de 60 años la mayor prevalencia de demencia (6,4 y 5,4% de su población), seguida de América Latina (4,9%) y China con sus países vecinos en desarrollo en el Pacífico occidental (4,0%). Las tasas de incidencia anuales (por 1000) para estos países se estimaron en 10,5% para América del Norte, 8,8% en Europa occidental, 9,2% en América Latina y 8,0% para China y sus países en desarrollo en el Pacífico occidental [33]. Las tasas de prevalencia de la EA aumentan exponencialmente con la edad, aumentando notablemente después de los 65 años y más aún en la séptima y octava décadas de la vida.

El síntoma más prominente en los pacientes con EA es la demencia. El deterioro de la memoria ocurre tempranamente durante la progresión de la enfermedad, especialmente la memoria episódica (memoria de eventos, momentos, lugares y con quienes estaban compartiendo el paciente), además es afectada la habilidad de resolver problemas diarios que podían antes resolver de manera automática. Tardíamente los pacientes empiezan a perder la memoria semántica (recordar la información crítica y conceptos). Ante estas situaciones, los pacientes suelen presentar una mezcla de déficit a raíz de la demencia progresiva, tales como: pérdida de la habilidad de multitarea, confusión en seguir instrucciones simples, dificultad de mantenerse en conversaciones cuando el tema de conversación ha cambiado, distracción, incapacidad para realizar cálculos mentales o para marcar números de teléfono, lentitud en completar tareas

diarias, dificultad para encontrar palabras, utilizan palabras erróneas en conversación, pérdida de comprensión de lectura y lenguaje, confusión en los ambientes familiares, desinhibición social y comportamiento inapropiado entre otras. A raíz de estas condiciones, es común ver un desarrollo de síntomas psiquiátricos tales como: ansiedad o depresión, apatía, irritabilidad, agresividad, incontinencia urinaria o fecal, alucinaciones (tardía), pérdida de balance en la marcha.

El diagnóstico primario es llevado a cabo mediante una historia clínica detallada. Las pruebas de cribado son útiles para detectar sintomatología de demencia temprana, tales como: Mini-Mental, Mini-Cog, Examen Cognitivo de Addenbrooke, Evaluación Cognitiva Montreal. Una vez detectada mediante el cribado, se realiza una historia más específica, con el paciente y un familiar o amigo cercano, donde se detectan el deterioro en realizar actividades diarias, con un cuestionario de actividades funcionales e instrumentales. Si se sospecha deterioro cognitivo moderado, se harán pruebas complementarias: TC cerebral o RM (preferida), análisis de sangre con interés en TSH/Vit B12/electrolitos/CBC, punción lumbar si se sospecha infección de SNC/ paciente menor de 55 años/demencia es de progresión muy rápida. El líquido cefalorraquídeo puede ser estudiado para medir biomarcadores de B-amiloide y proteína Tau, aunque no es práctica común.

7.2 Encefalopatía traumática crónica

La encefalopatía traumática crónica (CTE) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva asociada con traumatismo craneal repetitivo. Es una enfermedad clásicamente asociada con deportes de contacto - como boxeo y rugby – debido a su etiología. La investigación sobre el daño cerebral como resultado de repetidos traumatismos craneales, comenzó en la década de 1920, siendo denominada la enfermedad como demencia pugilística o "síndrome de borrachera" en un principio. No fue hasta la década de 1970 que fue reconocida como CTE con sus hallazgos clínicos únicos. Sin embargo, hasta el día de hoy hay datos epidemiológicos muy limitados sobre el CTE debido a la escasez de estudios transversales o prospectivos. Puede definirse como un traumatismo cerebral que es repetitivo o de un solo evento que finalmente lleva a una neurodegeneración cerebral progresiva [34].

En 51 casos confirmados de CTE, el inicio promedio de los síntomas fue de 42,8 años con una desviación estándar de 12,7 años.

En un estudio retrospectivo que investigaba la prevalencia de CTE en jugadores de fútbol americano, se estudiaron muestras cerebrales de individuos que tenían al menos 2 años de fútbol a nivel universitario y habían fallecido después de los 35 años. Se concluyeron los siguientes resultados: entre los 202 donantes de cerebro fallecidos (edad media de fallecimiento, 66 años [rango intercuartil [IQR], 47-76 años]), el CTE se diagnosticó neuropatológicamente en 177 cerebros (87%; edad media de fallecimiento, 67 años [IQR, 52- 77 años]; promedio de participación en el fútbol americano, 15,1 años [SD, 5,2]; 140 donantes [79%] autoidentificados como de raza blanca y 35 donantes [19%] autoidentificados como de raza negra), incluyendo 0 de 2 preescolar, 3 de 14 escuela secundaria (21%), 48 de 53 universitarios (91%), 9 de 14

semiprofesionales (64%), 7 de 8 Liga Canadiense de futbol americano (88%) y 110 de 111 jugadores de la NFL (99%). La mediana de edad en el momento de la muerte para los participantes con patología leve de CTE (estadios I y II) fue de 44 años (IQR, 29-64 años) y para los participantes con patología severa de CTE (estadios III y IV) fue de 71 años (IQR, 64-79 años). La causa más común de muerte entre los participantes con patología leve de CTE fue el suicidio (12 [27%]) y para aquellos con patología severa de CTE fue neurodegenerativa (es decir, causas de muerte relacionadas con la demencia y la enfermedad de Parkinson) (62 [47%]). La gravedad de la patología de CTE se distribuyó en el nivel más alto de juego, con todos los ex jugadores de secundaria con patología leve (3 [100%]) y la mayoría de las universidades anteriores (27 [56%]), semiprofesionales (5 [56%]), jugadores de la liga de fútbol canadiense (6 [86%]) y jugadores de la NFL (95 [86%]) con patología grave. La duración media del juego para los participantes con patología leve de CTE fue de 13 años (SD, 4.2 años) y para los participantes con patología severa de CTE fue de 15.8 años (SD, 5.3 años) [35].

La presentación de signos y síntomas de CTE es de naturaleza insidiosa, pueden tardar años o décadas después de ser expuesto a traumatismos craneales. Los síntomas pueden ser fácilmente confundidos con otras enfermedades neurodegenerativas y así ser difícil de identificar. Pacientes que presentan dificultad en la memoria a corto plazo, pero con memoria a largo plazo preservada. Es común en pacientes de edades tempranas que desarrollen alteraciones en el comportamiento, mientras que en pacientes de edades avanzadas presentan más síntomas motores y de cognición. Los cambios de comportamiento/psiquiátricos que podrían notarse, no son específicos y pueden tener una amplia gama de presentaciones. Pueden incluir estallidos violentos, impulsividad, paranoia y depresión. Los dolores de cabeza son una queja común en las presentaciones tempranas y posteriores. A medida que la enfermedad evoluciona, un paciente puede comenzar a experimentar los cambios cognitivos. Esto puede incluir problemas de memoria, poca atención, concentración y dificultad con la función ejecutiva. Este es también el momento en el que pueden aparecer los cambios motores. Estos pueden manifestarse como disfagia, disartria, problemas de coordinación/equilibrio, así como características similares al Parkinson. Incluso hay subconjuntos de CTE que pueden presentarse con atrofia muscular, debilidad y espasticidad [34].

No existen criterios diagnósticos uniformes, Jordon *et al.* sugirió un sistema de clasificación que cataloga a un paciente esencialmente en tres categorías. El CTE "probable" sería cuando un paciente tiene dos de tres en los criterios aplicables: 1) deterioro cognitivo y / o conductual 2) disfunción cerebelosa 3) enfermedad piramidal o extrapiramidal. Este último debe ser clínicamente distinguible de otros procesos patológicos [36].

8. TERAPÉUTICA E INVESTIGACIÓN

El tratamiento de los síndromes neurodegenerativos relacionados con Tau es limitado y en gran medida sintomático. Actualmente, hay dos clases de medicamentos aprobados para la mantener la cognición: inhibidores de la colinesterasa y un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), cada uno de los cuales producen efectos modestos. Los síntomas motores pueden responder a los regímenes dopaminérgicos, la terapia del habla ha demostrado cierta eficacia con los síndromes de afasia y la terapia física puede ser útil para prolongar la función motora. Los síntomas de apatía y depresión son bastante comunes y con frecuencia responden a la terapia o la intervención farmacológica, incluidos los inhibidores selectivos de la re-captación de serotonina (ISRS) [12].

Una de las gran dificultades en investigación de tratamientos para las taupatías que se ha descubierto muy recientemente es la existencia de una nueva entidad neurodegenerativa denominada encefalopatía límbica predominante TDP-43 relacionada con la edad o LATE (por sus siglas en ingles), que tiene un cuadro clínico muy similar al Alzheimer, pero es causada por una acumulación patológica de la proteína TDP-43 y afecta a un 20% de la población mayor de 80 años. Los investigadores que han descrito esta enfermedad dicen que puede explicar por qué algunos ensayos recientes de tratamientos para EA no han tenido éxito, explicando que los tratamientos pueden haber tratado eficazmente las proteínas que causan daños en la EA, pero LATE puede haber continuado, ocultando cualquier mejora en los síntomas de la EA. Están pidiendo que se investigue biomarcadores que permitan diagnosticar LATE antes de la muerte para que puedan comenzar los estudios clínicos sobre sus causas y los posibles tratamientos. Pero la comprensión de esta condición aún se encuentra en las primeras etapas y no es algo que se pueda diagnosticar actualmente en la clínica [37].

La modulación de modificaciones post-transduccionales de la proteína Tau es una de las líneas terapéuticas que esta activamente en investigación, y las diferentes aproximaciones se describen a continuación.

Inhibición de fosforilación Tau - Ha habido un interés considerable en identificar inhibidores de las quinasas que catalizan la fosforilación de la Tau, en particular porque el sector farmacéutico tiene experiencia previa en el desarrollo de inhibidores de la quinasa, aunque en gran parte para el tratamiento de los cánceres. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre qué quinasa (s) son más relevantes para la fosforilación de Tau en neuronas, y se han implicado varias quinasas ser / thr candidatas, incluida la glucógeno sintasa quinasa-3b (GSK-3b), célula quinasa 5 dependiente del ciclo (CDK5), quinasas reguladas por afinidad MT (MARK), proteína quinasa A (PKA), quinasas activadas por mitógeno (MAPK) y otras. Entre estos, los más estudiados y posiblemente los más validados son GSK-3b y CDK5 [38].

La inhibición de la glicosilación de Tau O-unida (O-GlcNAc) - La O-glicosilación evita que el aminoácido modificado, y quizás otros residuos cercanos de Ser y Thr, sean fosforilados por lo que parece ser una relación recíproca entre el grado de Tau O-glicosilación y la fosforilación. Además, la O-glicosilación de Tau parece disminuir su propensión a formar oligómeros y fibrillas. Estas observaciones sugieren que el aumento de las modificaciones O-GlcNAc de Tau podría reducir los efectos negativos atribuidos a la hiperfosforilación; es decir, la retirada Tau de los microtúbulos y la fibrilización. Como es difícil aumentar la actividad de la enzima farmacológicamente, las actividades de investigación actuales se han centrado no en mejorar la actividad de la O-GlcNAc transferasa, sino en inhibir la enzima O-GlcNAcase (OGA) que es responsable de la eliminación de los grupos GlcNAc de residuos modificados Ser o Thr [39].

Inhibición de la acetilación de Tau - Además de los efectos conformacionales directos sobre la Tau, la acetilación también parece reducir la degradación de la Tau, probablemente debido a que la acetilación de las lisinas previene la ubiquitinación y el consiguiente catabolismo proteasomal. Entre los residuos acetilados que parecen regular la degradación de Tau se encuentra K174, ya que una publicación reciente reveló que la mutación de este residuo a glutamina (un imitador de acetil-lisina) disminuyó la recambio de Tau e indujo déficits cognitivos en ratones. Además, el tratamiento de ratones Tau tg con el salsalato farmacológico provocó la inhibición de la actividad de la p300 oliltransferasa, con una reducción de la acetilación de Tau K174, niveles disminuidos de Tau totales y una disminución de la pérdida de neuronas del hipocampo. Estos datos sugieren que la inhibición de la acetiltransferasa podría ser prometedora para el tratamiento de las taupatías, aunque el hecho de que el p300 acetila una gran cantidad de proteínas además de la Tau, hace que la inhibición de esta enzima se contemple como un posibilidad remota puesto que podría provocar numerosos cambios celulares [40].

Inhibición del procesamiento proteolítico de Tau - Varios estudios sugieren que la escisión de Tau por proteínas tales como caspasas, calpaína, trombina, catepsinas y endopeptidasas contribuye a la generación de especies patológicas de Tau. Quizás la división más estudiada de Tau se encuentra en Asp421, lo que resulta en una forma ligeramente truncada de Tau (Δ Tau o c-Tau). Existe una correlación inversa entre el número de células inmunorreactivas para este fragmento Tau y la función cognitiva. Además, se ha detectado Δ Tau en otras taupatías como la enfermedad de Pick, PSP y CDB. Estos diversos estudios crean un caso para las proteasas Tau y ciertos productos proteolíticos específicos como posibles dianas terapéuticas. Sin embargo, el gran número de enzimas putativas implicadas en la escisión de Tau dificulta la selección de los objetivos de proteasa más apropiados. Por ejemplo, la AEP, las caspasas y la calpaína pueden dividir la Tau de forma independiente una de otra, y todas pueden producir fragmentos que son pro-agregantes o tóxicos. Además, todas las proteasas implicadas en la escisión de Tau también actúan sobre una cantidad de sustratos de proteínas adicionales, por lo que puede haber consecuencias negativas de la inhibición prolongada de muchas o la mayoría de estas enzimas. Por lo tanto, aunque existe una creciente evidencia de que el procesamiento proteolítico de Tau probablemente contribuya a los procesos patológicos, se requerirán estudios adicionales para

obtener una mejor comprensión de que procesos son los más importantes y sobre todo desde el punto de vista terapéutico. Finalmente, como se analiza en la siguiente sección, aunque la formación de fibras de Tau puede ocurrir con los fragmentos Tau, no se requiere escisión Tau ni otras modificaciones postraduccionales para que los monómeros Tau se junten en filamentos Tau como los que se observan en AD y otras Taupatías [41].

Inhibición de la fibrilización Tau - Dada la evidencia de que las inclusiones de Tau contribuyen a la neurodegeneración en las diversas Taupatías, existe un gran interés en abordar el proceso de fibrilización de Tau para inhibir la formación de agregados de Tau intracelulares. La formación de fibras a partir de proteína Tau y otras proteínas amiloidogénicas en condiciones *in vitro* parece ocurrir a través de un mecanismo común que consiste en una fase de nucleación (retraso) lenta para desarrollarse seguida de una fase de rápido crecimiento de fibrillas (elongación).

Se han identificado varias moléculas pequeñas que pueden inhibir la fibrilización de Tau *in vitro*, incluido el azul de metileno, el colorante de cianina, N744 y varios polifenoles, porfirinas, rodaninas, antraquinonas, quinóxalinas, pirimidotriazinas, y aminotienopyridazines. Existen desafíos importantes para el desarrollo de inhibidores de la fibrilización de Tau para uso clínico. La mayoría de los inhibidores descritos actúan a través de mecanismos desconocidos, y varios son moléculas promiscuas conocidas con múltiples efectos fuera del objetivo, por ejemplo algunos de estos compuestos parecen funcionar a través de mecanismos redox inespecíficos que afectando a múltiples proteínas celulares. De hecho, la inhibición farmacológica de la interacción proteína-proteína ha resultado ser un reto a lo largo de los años, en particular con respecto al logro de la selectividad y la potencia requeridas. Sin embargo, el hecho de que el azul de metileno se haya usado clínicamente durante años sin evidencia de efectos secundarios significativos sugiere que los compuestos que afectan la fibrilización de Tau a través de mecanismos oxidativos no específicos pueden tolerarse de manera segura y, por lo tanto, justifican una investigación en mayor profundidad como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento del Alzheimer y taupatías relacionadas [42].

Mejora de la proteostasis celular - El sistema de ubiquitina-proteasoma (UPS) y el sistema de autofagia-lisosoma (ELA) son dos de las vías principales involucradas en el mantenimiento de la homeostasis de la proteína celular, y su menor eficiencia se ha relacionado con la fisiopatología de las taupatías. Como se resume en la siguiente sección, múltiples publicaciones en este respecto sugieren que mejorar las actividades de la UPS y/o la ELA para eliminar los oligómeros y agregados de Tau puede servir como una estrategia terapéutica para el tratamiento de las Taupatías. De hecho, numerosos inhibidores de la Hsp90 están en ensayos clínicos como agentes anticancerosos. Sin embargo, muchos de estos fármacos en prueba no pueden cruzar la barrera hematoencefálica y debido a que el tejido diana de estas enfermedades es el sistema nervioso central, existe una preocupación acerca de su capacidad para afectar específicamente a Tau mal plegada. Dirigir la autofagia también presenta desafíos, ya que es un sistema proteolítico celular clave que participa en la eliminación de múltiples proteínas, así como en orgánulos dañados, por

lo tanto, el aumento de la autofagia puede provocar efectos secundarios no deseados. Finalmente, aunque la mejora de la autofagia ha demostrado ser prometedora en los modelos de EA y demás taupatías, se ha sugerido que la degradación de la proteína autofágica en los lisosomas se deteriora en la AD, y, por lo tanto, un mayor inicio de la autofagia puede resultar ineficaz [43].

Disminuyendo la dinámica de microtúbulos - En las taupatías neurodegenerativas, la Tau hiperfosforilada se desengancha de los microtúbulos (MT) y es secuestrada en agregados patológicos, lo que puede contribuir a la inestabilidad del microtúbulo, con déficits de transporte axonal asociados. En este sentido, se han observado déficits de MT en modelos animales con Taupatía, y hay evidencia de alteraciones de la MT en los cerebros de pacientes con Alzheimer. Además, Tau que se aísla del cerebro con AD muestra una capacidad reducida para unirse a MTs. Estas observaciones sugieren que los agentes estabilizadores de MT, como los utilizados en el tratamiento del cáncer, podrían compensar las anomalías axonales que surgen de la disfunción Tau en las taupatías. Los desafíos para de los estabilizadores de MT para el tratamiento de las taupatías incluyen la toxicidad asociada con las propiedades antimitóticas de estos agentes y la falta de un buen biomarcador de MT en pacientes humanos. Mientras que los compuestos estabilizadores de MT han demostrado resultados impresionantes en la mejora de la función axonal y la reducción de la patología Tau en múltiples modelos animales transgénicos para Tau sin efectos secundarios notables, el fracaso de la davunetida, uno de estos estabilizadores en las pruebas clínicas, suscita preocupación sobre el potencial de esta estrategia terapéutica.

Inmunoterapia Tau - Hasta este momento, podría decirse que la estrategia más perseguida para reducir la patología Tau en las taupatías neurodegenerativas es la inmunoterapia, como lo demuestra la creciente literatura sobre este tema y el número de programas clínicos en etapa temprana. El rápido ascenso de este enfoque es notable dado que, hasta hace poco, muchos investigadores no creían que la inmunoterapia Tau fuera una táctica terapéutica viable porque se pensaba que la ubicación intracelular de las inclusiones de Tau impedía la accesibilidad a anticuerpos. Como la concentración de anticuerpos en el cerebro es generalmente tan solo un 0,1% de la de la sangre, hubo dudas sobre si se podrían alcanzar concentraciones efectivas de anticuerpos intraneuronales en el cerebro, aunque hay algunas pruebas de que las neuronas pueden internalizar los anticuerpos. Sin embargo, el acceso de los anticuerpos al citosol de las neuronas o glía afectadas no es lo prioritario puesto que pruebas recientes demuestran que el patrón de la progresión de la patología en el Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos probablemente se debe a una transmisión de célula a célula de la proteína patológica. Este mecanismo de propagación, similar a la diseminación de proteínas prionicas, se ha demostrado en múltiples estudios con ratones transgénicos de Tau y sugiere que se puede liberar una forma patológica de Tau extracelular que sea accesible para los anticuerpos en el cerebro del líquido intersticial, lo que proporciona un mayor impulso para investigar el potencial de los tratamientos de inmunoterapia para las taupatías. Recientemente, casi todos los estudios sobre inmunoterapia Tau se han centrado en la inmunización pasiva con una variedad de anticuerpos monoclonales Tau (mAb). Desde 2010, ha habido una gran cantidad de publicaciones que informan sobre los

efectos de varios anticuerpos contra Tau en modelos de ratón con Taupatía. En resumen, la mayoría de los anticuerpos que se usaron en estos estudios apuntaron a epítomos de fosfo-Tau que se cree que aumentan dentro de las inclusiones de Tau en taupatías, o epítomos conformacionales asociados al mal plegamiento de Tau. La estrategia es apuntar a los epítomos que se generan nuevos en la Tau patológica mientras se minimiza la unión del anticuerpo a la Tau normal [44].

9. CONCLUSIONES

- Las taupatías comparten como lesión histológica principal la acumulación de proteínas Tau que presentan un plegamiento incorrecto y se depositan en forma de fibrillas en el sistema nervioso central. El mal plegamiento de dicha proteína puede ser debido a diversas alteraciones en las modificaciones post-transduccionales de la proteína, o a un origen genético por mutaciones en el gen que codifica para Tau, aumentando su predisposición a la agregación para formar fibrillas y/o agregados.
- La principal diferenciación de las taupatías primarias o secundarias son las lesiones histológicas encontradas. Se conoce como taupatía primaria a aquella enfermedad neurodegenerativa que presenta lesiones de tipo ovillos neurofibrilares por proteína Tau mal plegada, mientras que la taupatía secundaria presenta lesiones en el SNC que son debidas a proteína Tau además de otras.
- Clínicamente, taupatías primarias y secundarias tienen en común el síndrome amnésico que se manifiesta en todas las enfermedades descritas, aunque en algunas sea de una presentación más tardía. Cambio en la personalidad es otra característica que se manifiesta en varias taupatías, con predisposición a la agresividad. Además, hay diversidad en la presentación clínica de dichas enfermedades que en un alto grado se correlaciona con el grado de lesión y su distribución neuroanatómica, característica que es más notable en las taupatías secundarias.
- Actualmente no hay tratamiento curativo de ninguna de las taupatías descritas. El tratamiento es puramente sintomatológico. Sin embargo, el mayor entendimiento de la patogenia de este tipo de enfermedades durante la última década, ha centrado la investigación en las modificaciones post transduccionales que sufre la proteína Tau como posibles objetivos terapéuticos: glicosilación, fosforilación, acetilación y procesos asociados. En concreto, la principal causa conocida que conlleva a la agregación de la proteína tau, es la hiperfosforilación y por ello la inmunoterapia basada en la utilización de anticuerpos frente a los residuos aminoácidos que tienden a esta fosforilación es una de las posibilidades terapéuticas más prometedoras.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a006247. Dennis J. Selkoe, Eckhard Mandelkow, and David M. Holtzman.
- 2 - Mukrasch MD, Bibow S, Korukottu J, Jeganathan S, Biernat J, Griesinger C, Mandelkow E, Zweckstetter M. 2009. Structural polymorphism of 441-residue Tau at single residue resolution. PLoS Biol 7: e34.
- 3 - Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA (1989b) Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein Tau containing four tandem repeats: differential expression of Tau protein mRNAs in human brain. EMBO J 8(2):393–399
- 4 - Himmler A, Drechsel D, Kirschner MW, Martin DW Jr (1989) Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. Mol Cell Biol 9(4):1381–1388
- 5 - Lindwall G, Cole RD (1984) Phosphorylation affects the ability of Tau protein to promote microtubule assembly. J Biol Chem 259(8):5301–5305
- 6 - Duan AR, Jonasson EM, Alberico EO, Li C, Scripture JP, Miller RA, Alber MS, Goodson HV (2017) Interactions between Tau and different conformations of tubulin: implications for Tau function and mechanism. J Mol Biol 429(9):1424–1438. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.03.018>
- 7 - Callahan LM, Vaules WA, Coleman PD (2002) Progressive reduction of synaptophysin message in single neurons in Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 61(5):384–395
- 8 - Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L. The many faces of Tau. Neuron, 2011, 70(3):410–426.
- 9 - Regulatory region genetic variation is associated with FYN expression in Alzheimer's disease. Zahratka JA, Shao Y, Shaw M, Todd K, Formica SV, Khrestian M, Montine T, Leverenz JB, Bekris LM - Neurobiol. Aging - August 15, 2018; 51 (); 43-53
- 10 - Miyata, Y.; Koren, J., III; Kiray, J.; Dickey, C.A.; Gestwicki, J.E. Molecular chaperones and regulation of Tau quality control: strategies for drug discovery in Tauopathies. Futur. Med. Chem. 2011, 3, 1523–1537.
- 11 - Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. Gail V. W. Johnson, William H. Stoothoff. Journal of Cell Science 2004 117: 5721-5729; doi: 10.1242/jcs.01558
- 12 - Kfoury N, Holmes BB, Jiang H, Holtzman DM, Diamond MI. Trans-cellular propagation of Tau aggregation by fibrillar species. J Biol Chem. 2012;287(23):19440-51.
- 13 - Orr ME, Sullivan AC, Frost B. A Brief Overview of Tauopathy: Causes, Consequences, and Therapeutic Strategies. Trends Pharmacol Sci. 2017;38(7):637-648.
- 14 - 'Limits and current knowledge of Pick's disease: its differential diagnosis'. A translation of the 1957 Delay, Brion, Escourrolle article. Thibodeau MP, Miller BL. Neurocase. 2013; 19(5):417-22.

- 15 - Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, *et al.* Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736-43.
- 16 - Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prigleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. *Brain*. 2011 Sep; 134(Pt 9):2456-77.
- 17 - Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, *et al.* Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;63(6):709-19.
- 18 - Rodriguez RD, Grinberg LT. Argyrophilic grain disease: An underestimated Tauopathy. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(1):2-8.
- 19 - Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-14.
- 20 - Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front Neurol*. 2018; 9:692. Published 2018 Aug 21. doi:10.3389/fneur.2018.00692.
- 21 - Vanacore, N., Bonifati, V., Colosimo, C., Fabbrini, G., De Michele, G., Marconi, R., . . . Meco, G. (2001). Epidemiology of progressive supranuclear palsy. *Neurological Sciences*, 22(1), 101-103. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s100720170065
- 22 - Boeve B.F., Maraganore D.M., Parisi J.E., *et al*: Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999; 53: pp. 795-800
- 23 - Geda Y.E., Boeve B.F., Negash S., *et al*: Neuropsychiatric features in 36 pathologically confirmed cases of corticobasal degeneration. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007; 19: pp. 77-80
- 24 - Peterson Ron, Graff-Radford Jonathan, 95 - Alzheimer Disease and other Dementias, Bradley's Neurology in Clinical Practice (Seventh Edition), edited by Daroff Robert B. MD, Jankovic Joseph MD, Mazziotta John C. MD PhD, Pomeroy Scott L. MD PhD, 2016, Pages 1380-1421.e9, ISBN 978-0-323-28783-8, http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-28783-8.00095-8.
- 25 - Dickson D.W., Bergeron C., Chin S.S., *et al*: Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61: pp. 935-946
- 26 - Kovacs, G.G.; Ferrer, I.; Grinberg, L.T.; Alafuzoff, I.; Attems, J.; Budka, H.; Cairns, N.J.; Crary, J.F.; Duyckaerts, C.; Ghetti, B.; *et al.* Aging-related Tau astroglialopathy (ARTAG): Harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol*. 2016, 131, 87–102.

- 27- Munoz DG, Woulfe J, Kertesz A (2007) Argyrophilic thorny astrocyte clusters in association with Alzheimer's disease pathology in possible primary progressive aphasia. *Acta Neuropathol* 114: 347-357
- 28 - Lace G, Ince PG, Brayne C, Savva GM, Matthews FE, de Silva R, Simpson JE, Wharton SB (2012) Mesial temporal astrocyte Tau pathology in the MRC-CFAS ageing brain cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 34: 15-24
- 29 - Globular glial Tauopathies (GGT): consensus recommendations. Zeshan Ahmed · Eileen H. Bigio · Herbert Budka · Dennis W. Dickson · Isidro Ferrer · Bernardino Ghetti · Giorgio Giaccone · Kimmo J. Hatanpaa · Janice L. Holton · Keith A. Josephs · James Powers · Salvatore Spina · Hitoshi Takahashi · Charles L. White III · Tamas Revesz · Gabor G. Kovacs. *Acta Neuropathol* (2013) 126:537–544 DOI 10.1007/s00401-013-1171-0
- 30 - Expanding the phenotypic associations of globular glial Tau subtypes. James R. Burrella,b,* , Shelley Forrestc, Thomas H. Bakd, John R. Hodgesa,b, Glenda M. Hallidaya,b, Jillian J. Krilc. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 4 (2016) 6-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2016.03.006>
- 31 - Cray JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, *et al.* Primary age-related Tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta neuropathologica* 2014;128:755–66.
- 32 - Josephs, Keith A.; Murray, Melissa E.; Tosakulwong, Nirubol; Whitwell, Jennifer L.; Knopman, David S.; Machulda, Mary M.; Weigand, Stephen D.; Boeve, Bradley F.; Kantarci, Kejal (2017-02-03). "Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related Tauopathy (PART)". *Acta Neuropathologica*. 133(5): 705–715. doi:10.1007/s00401-017-1681-2
- 33 - Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(8):10.1101/cshperspect.a006239a006239. Published 2012 Aug 1. doi:10.1101/cshperspect.a006239
- 34 - J.E. Bailes, A.K. Origenes and J.T. Alleva, Chronic traumatic encephalopathy, *Disease-a-Month*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.008>
- 35 - Jesse Mez, MD, MS; Daniel H. Daneshvar, MD, PhD; Patrick T. Kiernan, BA; Bobak Abdolmohammadi, BA; Victor E. Alvarez, MD; Bertrand R. Huber, MD, PhD; Michael L. Alosco, PhD; Todd M. Solomon, PhD; Christopher J. Nowinski, PhD *et al.* Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 2017;318(4):360-370. doi:10.1001/jama.2017.8334
- 36 - Jordan BD . The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* . 2013;9(4):222–230 .
- 37 - Peter T Nelson, Dennis W Dickson, John Q Trojanowski, Clifford R Jack, Patricia A Boyle, Konstantinos Arfanakis, Rosa Rademakers, Irina Alafuzoff, Johannes Attems, Carol Brayne, Ian T S Coyle-Gilchrist, Helena C Chui, David W Fardo, Margaret E Flanagan, Glenda Halliday, Suvi R K Hokkanen, Sally Hunter, Gregory A Jicha, Yuriko Katsumata, Claudia H Kawas, C Dirk Keene, Gabor G Kovacs, Walter A Kukull, Allan I Levey, Nazanin Makkinejad, Thomas J Montine, Shigeo Murayama, Melissa E Murray, Sukriti Nag, Robert A Rissman, William W Seeley, Reisa A Sperling, Charles L White III, Lei Yu, Julie A Schneider, Limbic-predominant age-related TDP-43

encephalopathy (LATE): consensus working group report, *Brain*, awz099, <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>

38 - Mazanetz MP, Fischer PM. Untangling Tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6:464–79

39 - Yuzwa SA, Cheung AH, Okon M, McIntosh LP, Vocadlo DJ. O-GlcNAc modification of Tau directly inhibits its aggregation without perturbing the conformational properties of Tau monomers. *J Mol Biol* 2014;426:1736–52.

40 - Min SW, Chen X, Tracy TE, Li YQ, Zhou YG, Wang C, et al. Critical role of acetylation in tau-mediated neurodegeneration and cognitive deficits. *Nat Med* 2015;21:1154–62.

41 - Wang Y, Garg S, Mandelkow EM, Mandelkow E. Proteolytic processing of tau. *Biochem Soc Trans* 2010;38:955–61.

42 - Brunden KR, Ballatore C, Crowe A, Smith AB, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-directed drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies: a focus on tau assembly inhibitors. *Exp Neurol* 2010;223:304–10.

43 - Karagoz GE, Duarte AM, Akoury E, Ippel H, Biernat J, Moran Luengo T, et al. Hsp90-Tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action. *Cell* 2014;156:963–74.

44 - Pedersen JT, Sigurdsson EM. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2015;21:394–402.