



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS
COMO CONTINUO PATOLÓGICO

Autor: Almudena Martín del Río

Fecha: 26/06/2020

Tutor: Alberto García Redondo

Contenido

1	Resumen y palabras clave.....	3
2	Introducción.....	4
3	Material y métodos.....	4
4	Objetivos.....	4
4.1	ELA Y DFT: los extremos de un continuo patológico.....	4
4.1.1	Fisiopatología.....	4
4.1.2	Características clínicas.....	5
4.1.3	Características genéticas.....	5
4.1.4	Características patológicas.....	6
4.2	Parkinson y Alzheimer: convergencia.....	10
4.2.1	Fisiopatología del Alzheimer.....	10
4.2.2	Fisiopatología de la enfermedad del Parkinson.....	10
4.2.3	Características comunes.....	11
4.3	Dificultad de diagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas.....	13
5	Discusión y conclusiones.....	15
6	Bibliografía.....	17

Significado	Abreviatura
Enfermedad del Alzheimer	EA
Enfermedad del Párkinson	EP
Esclerosis Lateral Amiotrófica	ELA
Demencia Frontotemporal	DFT

1 Resumen y palabras clave

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y la Demencia Frontotemporal (DFT) se encuentran en los extremos de un continuo patológico que forman ambas enfermedades neurodegenerativas. La ELA afecta característicamente a las neuronas motoras, llevando a una atrofia progresiva del músculo esquelético, y la DFT se trata de una enfermedad más heterogénea en la que los pacientes presentan síntomas cognitivos. Aunque sean enfermedades con sintomatologías claramente diferenciadas, comparten características clínicas, patológicas y genéticas muy claras. En la enfermedad del Alzheimer (EA), la neurodegeneración y disfunción neuronal están causadas por la agregación de la proteína β -amiloide y tau, mientras que, en la enfermedad del Parkinson (EP), se produce la agregación de α -sinucleína. Clínicamente, el Alzheimer se caracteriza por la pérdida progresiva de memoria y deterioro cognitivo, mientras que la sintomatología del Parkinson se caracteriza por temblor, rigidez y bradicinesia. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad vemos la convergencia de ambas patológica y sintomatológicamente, además de compartir factores que están implicados en el desarrollo de todas las enfermedades neurodegenerativas, como la disfunción mitocondrial o la neuroinflamación.

Con toda esta información se explica la dificultad a la hora de diagnosticar las enfermedades neurodegenerativas, así como la necesidad de biomarcadores para la mejora diagnóstica y pronóstica (seguimiento clínico y tratamiento de los pacientes). Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer enfermedad de Parkinson, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Demencia Frontotemporal-

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Frontotemporal Dementia (DFT) are in the opposite sides of a pathological continuum that form both disorders. ALS affects characteristically motor neurons, leading to progressive skeletal muscle atrophy, and FTD is a more heterogeneous disease in which patients present cognitive symptoms. Although they are diseases with clearly differentiated symptoms, both share very clear clinical, pathological and genetic characteristics.

In Alzheimer's, neurodegeneration and neuronal dysfunction are caused by the aggregation of the β -amyloid and tau protein, while in Parkinson's, the aggregation is formed by α -synuclein. Clinically, Alzheimer's is characterized by progressive memory loss and cognitive decline, while Parkinson's symptoms are characterized by tremor, stiffness, and bradykinesia. However, as the disease progresses we see the convergence of both disorders pathologically and symptomatologically, in addition to sharing factors involved in the development of all the neurodegenerative diseases, such as mitochondrial dysfunction or neuroinflammation.

With all this information, the difficulty in the diagnosis of neurodegenerative diseases, as well as the need of proper biomarkers for the better diagnose and prognose (monitoring and treatment of patients) is explained in this review.

Keywords: neurodegenerative disease, Alzheimer disease, Parkinson disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Frontotemporal Dementia-

2 Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la agregación intracelular o extracelular de proteínas mal plegadas a nivel neuronal. Las diferencias en los agregados de proteínas en sí, en los tipos de células involucradas y en las regiones anatómicas afectadas por agregados de proteínas específicos pueden ayudar a explicar la increíble diversidad en los síntomas y las tasas de progresión a través de diversas enfermedades (1,2).

3 Material y métodos

Se ha realizado una revisión bibliográfica a partir de la búsqueda de artículos y revisiones científicas publicados en los siguientes portales: PubMed (NCBI), Google Scholar y ScienceDirect. Para ello, se han utilizado las palabras clave (keywords): enfermedades neurodegenerativas (neurodegenerative disease), enfermedad de Alzheimer (Alzheimer disease), enfermedades de Parkinson (Parkinson disease), Esclerosis Lateral Amiotrófica (Amyotrophic Lateral Sclerosis), Demencia Frontotemporal (Frontotemporal Dementia), sintomatología (symptomatology), patogénesis (pathogenesis).

4 Objetivos

Mediante este trabajo se pretende tener una visión global de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, con la finalidad de comprender que se tratan de un continuo patológico. Para ello, se plantean los siguientes objetivos:

1. Una vez conocida la fisiopatología tanto de la Esclerosis Lateral Amiotrófica como de la Demencia Frontotemporal, y sabiendo que son enfermedades con sintomatologías muy distintas, se plantea que se tratan de los extremos de un continuo patológico.
2. Por otra parte, tras conocer también la fisiopatología de la Enfermedad del Parkinson y Alzheimer, se plantea su estrecha relación tanto en el ámbito clínico, patológico como genético.
3. Comprender, y analizar, la dificultad diagnóstica de estas enfermedades.

4.1 ELA Y DFT: los extremos de un continuo patológico

4.1.1 Fisiopatología

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, caracterizada la afección de las neuronas motoras (NM) de la corteza motora del cerebro, los núcleos motores del tronco encefálico y el asta anterior de la médula espinal (3). La degeneración neuronal conduce a una atrofia progresiva del músculo esquelético y la muerte por insuficiencia respiratoria de 2 a 5 años después de la aparición de los síntomas (4).

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen comenzar en la mediana edad, y tiene una incidencia de 2 por cada 100,000 personas y año (4).

Se ha visto que no todas las neuronas motoras están afectadas por igual: tanto las neuronas motoras superiores (ubicadas en la corteza) como las inferiores (ubicadas en el tronco encefálico y médula espinal) están involucradas, pero algunos subtipos de neuronas motoras inferiores son relativamente resistentes a la neurodegeneración (3). Algunas neuronas motoras inferiores como las oculomotoras generalmente se

conservan hasta la etapa final de la enfermedad, lo que permite a los pacientes conservar el movimiento de los ojos (5).

La degeneración frontotemporal es un término que abarca un espectro de trastornos neurodegenerativos heterogéneos clínica, genética y patológicamente. Los fenotipos clínicos principales de DFT incluyen demencia frontotemporal variante conductual (vcDFT), aproximadamente en el 60% de los casos (6), variantes no fluidas y semánticas de afasia progresiva primaria (APP), parálisis supranuclear progresiva y síndrome corticobasal (SCB) (3).

En la DFT, se produce una pérdida de neuronas corticales acompañada de una pérdida de neuronas de las cortezas temporal y frontal (esto se correlaciona clínicamente con los síntomas de DFT) (3). Los pacientes presentan distintos déficits cognitivos, alteraciones conductuales y del lenguaje (4). Normalmente, la edad de inicio es entre 45 y 65 años, aunque ha habido casos de menores de 30 años y también aparece en ancianos (6).

Aunque como se puede apreciar se trata de enfermedades muy diferentes, con sintomatologías muy distintas, hoy en día se sabe que ambas comparten características clínicas, patológicas y genéticas muy claras. Ambas enfermedades ahora se consideran los extremos de un continuo neurodegenerativo amplio (3).

4.1.2 Características clínicas

Si bien la ELA era considerada una enfermedad en que se afectaba solo el sistema motor, con los síntomas motores antes mencionados, ahora se sabe que los síntomas no motores están presentes; existen muchas evidencias que muestran que la ELA es un trastorno heterogéneo. La ELA puede llevar a un deterioro cognitivo hasta en un 50% de los casos. Además, hasta un 15% de los pacientes desarrollan síntomas propios de la DFT, el otro extremo del continuo patológico (3). Por tanto, las alteraciones neuropsicológicas en la ELA pueden ser desde un deterioro cognitivo leve hasta el desarrollo de DFT (8).

Por otra parte, en algunos pacientes con DFT, en concreto con vcDFT, existe una evidencia significativa de que su deterioro cognitivo es similar al de la EA (9). Además, pacientes con DFT pueden desarrollar parkinsonismo (10) y/o presentar fasciculaciones, debilidad muscular, dificultad para tragar, tono espástico o hiperreflexia, sintomatología típica de la ELA (6).

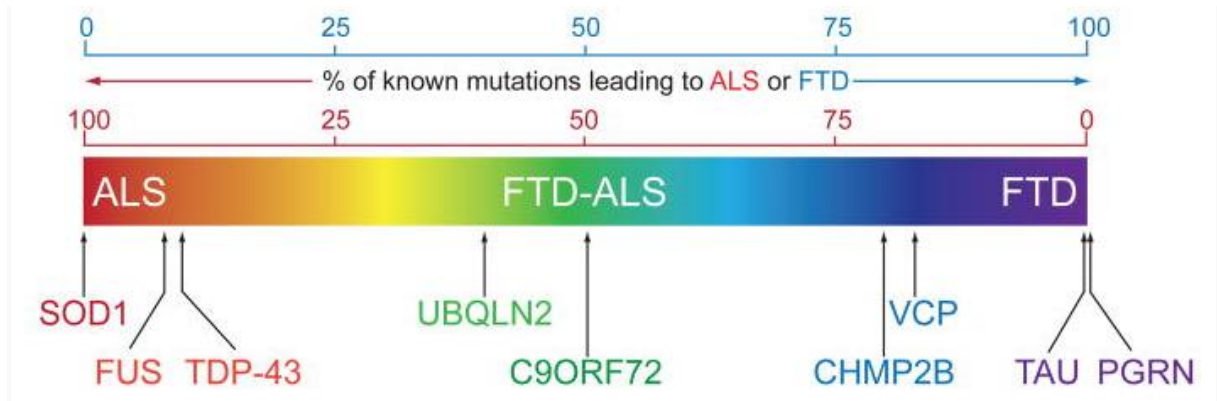
Con toda esta información, vemos que se trata de enfermedades con un espectro de síntomas superpuestos (3).

4.1.3 Características genéticas

La ELA es en un 10% de origen familiar y el otro 90% esporádica; la DFT posee un origen familiar en un 50% de los casos. En el caso de la ELA, las mutaciones en cuatro genes (*C9ORF72*, *SOD1*, *TARDBP* y *FUS/TLS*) representan más del 50% de los casos familiares. Para DFT, mutaciones en la proteína tau asociada a microtúbulos (*MAPT*) y progranulina (*GRN*) representan el 10-20% de los casos; las mutaciones en TDP-43 y *FUS/TLS* son causales de DFT en una muy baja proporción (11). Por otro lado, se ha descubierto que la mutación en el gen *C9ORF72* es la causa genética más frecuente de ambas enfermedades. Además, se ha identificado la mutación en ese gen como una causa rara de otras enfermedades neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (12).

Esta idea se encuentra mejor representada en esta gráfica (Figura 1):

Genética en [ELA \(ALS\)](#) y [DFT \(FTD\)](#)



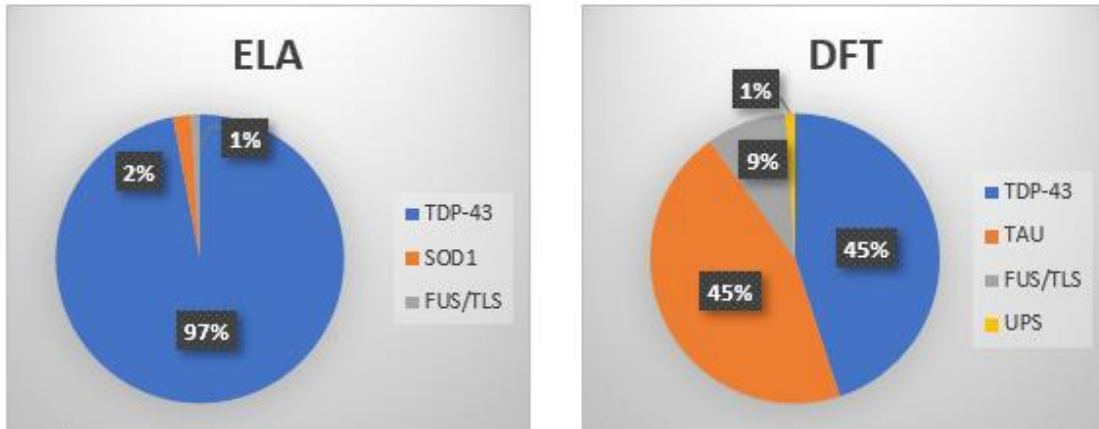
¹ Superposición clínica, genética y patológica de la ELA y DFT. Converging mechanisms in als and FTD: Disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2013; 79(3):416–438

La ELA y la DFT se representan en los extremos de un continuo patológico. Las principales mutaciones genéticas conocidas para ambas enfermedades están representadas en la proporción que llevan al desarrollo de esas enfermedades. Los casos con mutaciones en *SOD1* presentan en un 100% sintomatología de ELA y ninguna de DFT. Los casos con mutaciones en *PGRN* presentan en un 100% sintomatología de DFT, pero no de ELA. Sin embargo, los casos con mutaciones *C9orf72* presentan síntomas tanto de ELA como de DFT, incluso habiendo pacientes con las características diagnósticas de ambas enfermedades.

Por otra parte, pueden existir mutaciones en genes involucrados en eliminación de proteínas o mantenimiento de su homeostasis como la ubiquilina-2 (mutación en el gen *UBQLN2*) y la proteína que contiene vasolina (mutación en el gen *VCP*). Estos descubrimientos indican que la interrupción de la homeostasis de proteínas (o preosteostasis) es clave en el desarrollo de ambas enfermedades (11).

4.1.4 Características patológicas

Patológicamente, una de las características principales de la ELA es la existencia de inclusiones de proteínas insolubles en el soma de las neuronas motoras; la proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43) es el componente principal de dichas inclusiones en el 97% de los pacientes con ELA. Esta característica patológica la comparte con el 45% de enfermos con DFT. Gracias a esta gráfica vemos los principales componentes proteicos de las inclusiones patológicas en ambas enfermedades (11). (Figura 2):



² Superposición clínica, genética y patológica de la ELA y DFT. Converging mechanisms in ALS and FTD: Disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2013; 79(3):416–438.

Como se puede ver la patología común a ambas enfermedades es TDP-43 y FUS/TLS: son los principales componentes proteicos en casi el 98% de los casos para ELA y más del 50% de casos de DFT.

La proteína TDP-43 se trata de la proteína de unión al ADN TAR 43 kDa y FUS/TLS es la proteína fusionada de sarcoma. Son proteínas de unión a ARN vinculadas al metabolismo de este, con lo que podríamos asegurar que las alteraciones en el procesamiento de ARN podrían ser claves en la patogenia de ambas enfermedades (11,13).

4.1.4.1 TDP-43 y FUS/TLS: funciones fisiológicas

TDP-43 es una proteína de 414 aminoácidos que contiene dos motivos de reconocimiento de ARN, está codificada por el gen *TARDBP*. TDP-43 es una proteína de unión a ARN / ADN versátil involucrada en el metabolismo relacionado con el ARN (14); puede desplazarse entre el citosol y el núcleo, aunque la mayor parte de TDP-43 es nuclear en estado estacionario (11).

Por su parte, la FUS/TLS es una proteína de 526 aminoácidos, codificada por el gen *FUS* y al igual que la anterior, es principalmente nuclear (11).

Las dos proteínas intervienen tanto en la regulación del ARN como en el ciclo de vida de ARN dentro de las neuronas: transcripción, procesamiento, transporte y estabilidad de aquel. Por ello, la alteración de estas proteínas durante la enfermedad daña vías metabólicas del ARN, lo cual podría conducir a la muerte/inactivación neuronal (13).

Ambas proteínas se unen tanto a ADN monocatenarios como a ARN *in vitro*. *In vivo* se ha demostrado que regulan la transcripción de genes. La importancia de su unión al ADN en el desarrollo de la enfermedad ha sido menos investigada, aunque se sabe que FUS/TLS puede participar en los procesos de reparación del ADN (13,15,16).

TDP-43 y FUS/TLS son componentes de los gránulos de estrés, cuyas funciones principales parecen ser reprimir temporalmente la traducción y almacenamiento de ARNm durante el estrés. Estos desaparecen cuando el estrés cesa (11).

4.1.4.2 Inclusiones de TDP-43

Los depósitos de TDP-43 hiperfosforilados y ubiquitinados actúan como cuerpos de inclusión en el cerebro y la médula espinal de pacientes con enfermedades de neurona motora. La patología causada por TDP-43 es el resultado de su agregación anormal principalmente en el citoplasma de las neuronas y glía. Las células neuronales que presentan dichos agregados poseen una pérdida concomitante de TDP-43 a nivel nuclear. Por lo tanto, es probable que la patogénesis de TDP-43 sea una combinación de pérdida de función a nivel nuclear y ganancia de propiedades tóxicas a nivel citoplasmático (13,14).

Estas inclusiones se encuentran en la gran mayoría de pacientes con ELA, independientemente de que sea la forma familiar o esporádica. No aparecen estas inclusiones en pacientes que tengan la mutación en *SOD1*. También en el 45% de los casos de DFT.

Hay más de 40 mutaciones patogénicas diferentes dentro del gen que codifica TDP43 (*TARDBP*); provocan toxicidad pues interfiere en la autorregulación de TDP-43, incrementan su deslocalización y depósito citoplasmático. La toxicidad es directamente proporcional a la cantidad de TDP-43 acumulada en las neuronas (17).

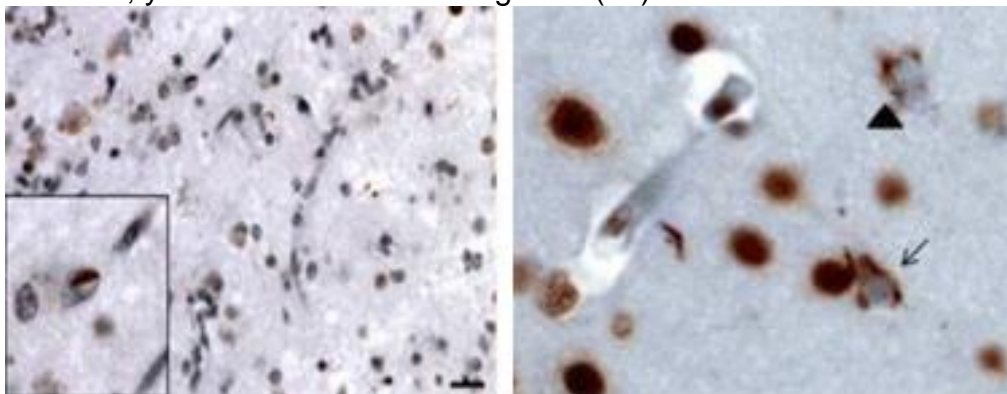
Además de estos trastornos, también se ha informado de la patología TDP-43 en otras enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) (18).

En la ELA la proteinopatía TDP-43 no solo se encuentra en las neuronas motoras, sino también extendidas en otras partes como los astrocitos y la microglía. Por su parte las inclusiones positivas para TDP-43 en DFT se observan principalmente en la corteza frontotemporal y en la circunvolución dentada del hipocampo; también se pueden encontrar en los núcleos del nervio craneal del tronco encefálico y el asta anterior de la médula espinal (19).

4.1.4.3 Inclusiones de FUS/TLS

Al igual que TDP-43, las inclusiones FUS/TLS se encuentran principalmente en el citoplasma de las neuronas afectadas. Estos agregados tienen lugar en un 9% de los casos de DFT esporádica, mientras que en la ELA sólo aparecen cuando hay mutaciones en el gen *FUS* (13).

Mediante tinción encontramos FUS/TLS dentro de los núcleos neuronales y no neuronales no solo en pacientes con ELA, sino también en controles. Sin embargo, observamos una mayor acumulación de esta proteína a nivel citoplasmático como inclusiones alargadas en las neuronas motoras de la médula espinal solo en pacientes con ELA; y también en las células gliales (20).



³ Inclusiones patológicas de TDP-43. Acta Neuropathol Commun. 2015; 3: 19.

Dichas inclusiones citoplasmáticas neuronales se presentan en diferentes formas, ya sea de naturaleza compacta (flecha) o granular (punta de flecha). Las inclusiones se encuentran en todas las capas corticales.

4.1.4.4 Unificación de las vías patógenas para ELA y DFT

Se propone que la interrupción de la homeostasis del ARN y de las proteínas produciría un ciclo de alimentación positiva que impulsaría la progresión de la enfermedad. Por tanto, para explicar la patogénesis, habría un evento iniciador, que podría ocurrir en múltiples puntos en la ruta de homeostasis de proteínas o ARN, incluidas mutaciones genéticas que predisponen a la célula a ser más propensa a acumular errores, pero también el envejecimiento (se produce una disminución de la proteostasis) (11).

TDP-43 regula la expresión de genes ligados a su proceso de degradación (ATG7). TDP-43 también regula dos proteínas de unión a ARN ligadas tanto con la ELA y DFT, las proteínas FUS/TLS y ataxina-2. Por lo tanto, TDP-43 rige la homeostasis de esas proteínas y ARN, además de mantener su propio nivel correctamente (11).

De esta forma, si se produce el evento iniciador mencionado anteriormente se podría conducir a una acumulación de esta proteína, y los genes controlados por la misma pierden su regulación, incluyendo la pérdida de expresión de ATG7, y reduciéndose la degradación de TDP-43 (11).

Con la interrupción de la autorregulación de TDP-43, aumenta su concentración citoplasmática. Ahora, la TDP-43 se transformaría en un prión, produciéndose la posterior propagación. Una de las características clave de las enfermedades por priones es la transformación conformacional de la proteína desde estado fisiológico a un estado patológico, mal plegado. El ciclo infeccioso llegaría no sólo con la transformación perpetua, sino con su propagación a otras células (11).

La sobreproducción de TDP-43 conduciría a una mayor pérdida de función y ganancia de propiedades tóxicas. La propagación de los agregados de TDP-43 y FUS/TLS (aumenta porque TDP-43 ya no regula su homeostasis) en las células vecinas podrían impulsar la enfermedad. Además de la autoagregación, ambas proteínas son capaces de secuestrar otras proteínas en los agregados, otras RBP (RNA *binding* proteins) con las que están en contacto cercano en el entorno celular (11,13).

Como podemos ver, esto puede llevar a un efecto de bola de nieve que altera la homeostasis de proteínas y la regulación de ARN (11).

Por último, la enfermedad por priones no solo es propia de la ELA y DFT, sino que también se ha demostrado para enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson. Además, también se ha publicado que las inclusiones de TDP-43 se producen en diversas formas de demencia, incluido el 30% de los pacientes con Alzheimer y diversas formas de enfermedad de Parkinson. En estos casos, las inclusiones de TDP-43 co-existen con tau o agregados de sinucleína respectivamente (21).

4.2 Parkinson y Alzheimer: convergencia

Aunque ambas enfermedades presentan características clínicas y patológicas muy diferentes en un primer momento, muchos mecanismos implicados en ellas pueden ser los mismos, como mutación de genes, agregados de proteínas o disfunción mitocondrial (22).

4.2.1 Fisiopatología del Alzheimer

En la patogénesis del Alzheimer (EA) son dos proteínas las involucradas, que forman agregados de péptidos β -amiloides ($A\beta$) y la proteína tau. La EA histológicamente se caracteriza por la deposición progresiva de β -amiloides en el espacio interneuronal. La patogénesis de la EA se da debido a la disfunción de neuronas colinérgicas y la agregación de tau (22).

La neurodegeneración y la disfunción neuronal son causadas por la unión de oligómeros $A\beta$ extracelulares a la superficie neuronal impidiendo a las neuronas realizar su función y conduciendo a neurodegeneración. Por otra parte, la acumulación de proteína tau en las neuronas dará como resultado su hiperfosforilación y posterior autoagregación, produciéndose la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares. Éstos serán los que bloqueen el sistema de transporte neuronal (22).

Clínicamente, el Alzheimer se caracteriza por la pérdida progresiva de la memoria, acompañada de un deterioro de otras funciones cognitivas (como puede ser la comunicación). La primera fase clínica de la enfermedad es el deterioro cognitivo leve (DCL), una alteración de la memoria episódica. Este DCL no sólo es causado por el Alzheimer, sino también por otras muchas patologías, como la patología vascular o la presencia de cuerpos de Lewy (23).

Existen, además, variantes atípicas de la EA: la atrofia cortical posterior (ACP) y la afasia progresiva primaria de la variante logopélica (APL). Los pacientes con dichas enfermedades tienen los cambios histopatológicos “característicos” de la EA (es decir, acumulación $A\beta$ y tau), mientras que el proceso patológico parece ser diferente (24). En grandes rasgos, la ACP supone una disminución del procesamiento visual y otras funciones cognitivas posteriores, como déficit de percepción espacial; también puede haber dispraxia (falta de coordinación de los movimientos). Por su parte, la APL causará dificultad para recordar palabras y dificultad para repetir frases u oraciones (24).

Además, solo el 50% de los enfermos de Alzheimer tienen esta única patología: muchos pacientes muestran otros cambios patológicos relacionados con otras enfermedades degenerativas cuando se hace el estudio postmortem (24).

4.2.2 Fisiopatología de la enfermedad del Parkinson

La patogénesis de la enfermedad del Parkinson (EP) también serán agregados de proteínas, pero en este caso será la α -sinucleína (α -syn; pequeña proteína presináptica altamente soluble cuyo estado nativo es desplegado). Se formarán los llamados cuerpos de Lewy en la sustancia nigra pars reticulada (SNr), llevando a su degeneración. En esta zona se producen neurotransmisores como la dopamina (25). Las neuronas SNr contienen el pigmento neuromelanina, un producto oxidado de la dopamina, considerado un contribuyente de la muerte neuronal en la EP. Puede actuar como fuente de generación de radicales libres, produciendo estrés oxidativo (26).

Además, se ha visto que la dopamina podría participar activamente en la formación del agregado de α -syn. Este agregado, a su vez, puede alterar mecanismos

involucrados en el metabolismo del neurotransmisor, produciéndose, por tanto, metabolitos tóxicos de la dopamina. Sin embargo, la forma en que α -syn y neuromelanina contribuyen en la degeneración del SNr no está del todo clara. (28)

Clínicamente, la EP se caracteriza por síntomas como temblor en reposo, rigidez, deterioro de la marcha, bradicinesia e inestabilidad postural. Sin embargo, los síntomas no motores también tendrán un peso muy importante en la clínica, pudiéndose producir DCL o demencia (26).

Los primeros síntomas aparecen después de que al menos el 50% de las células de la sustancia negra se hayan perdido (y probablemente una pérdida de un mayor porcentaje de terminaciones nerviosas dopaminérgicas en el putamen). El diagnóstico precoz, por tanto, pasa por la observación de los agregados de α -syn, que se producen antes de que aparezcan los síntomas (26).

El 40% de los pacientes con Parkinson tendrán demencia, y tienen 6 veces más probabilidad de desarrollar trastornos cognitivos que la población en general, aumentando con la duración de la enfermedad (26).

Cuando se llevan a cabo estudios *post-mortem* indican que son los cuerpos de Lewy los principales culpables de la demencia en esta enfermedad. Sin embargo, existen también evidencias de que la formación de una placa amiloidea es un contribuyente significativo en el desarrollo de este síntoma. El papel de tau está menos claro (26).

4.2.3 Características comunes

Clínica y agregación proteica

Con toda la información anterior, la relación de la EA y la EP parece estar clara. En cuanto a la clínica, aunque la EP en un primer momento parece ser una enfermedad motora, una cantidad significativa de pacientes desarrollan demencia y deterioro cognitivo. Por su parte, los enfermos de Alzheimer pueden presentar discapacidad motora (26).

Por otra parte, en cuanto a la patogénesis, en ambas enfermedades la agregación de proteínas se entiende como el proceso inicial en una cascada de alteraciones posteriores; todo esto se considera la causa de enfermedad. En el caso de la EA el proceso inicial serán las placas $A\beta$ y tau hiperfosforilada, y en la EP por agregación de α -sinucleína (29).

Sin embargo, el hecho de que sea difícil investigar el tejido cerebral, y que además no podamos ir examinándolo según progresa la enfermedad, dificulta el estudio de la agregación de proteínas en estas enfermedades. La ubicuidad de la α -sinucleína impregna la EA, pues los cuerpos de Lewy aparecen en más del 50% de pacientes con EA tras realizar el estudio postmortem del cerebro. Sin embargo, el 77% de los casos de DCL en Parkinson, tras realizar la autopsia, muestran la copresencia de Alzheimer (27).

Las enfermedades se clasifican por proteinopatías, teniendo en cuenta que éstas en combinación pueden tener un efecto más perjudicial que cada una por separado. Los ratones transgénicos con doble patología (es decir, la sobreexpresión de α -sinucleína en un contexto de amiloide- β ($A\beta$) o patología tau) muestran una patología más grave que los que solo tienen la patología de α -sinucleína (26,29).

Quizás lo más llamativo en este proceso patológico de acumulación de proteínas es su capacidad de propagación. Se sabe que estas proteínas neuronales agregadas salen de las células de manera activa. Una vez en el espacio extracelular, a través de diferentes mecanismos celulares (tanto dependientes como independientes del

contacto), se produce la transferencia de agregados de proteínas entre las células cerebrales (30).

Disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial podría formar parte de la patogénesis de ambas enfermedades. El envejecimiento puede llevar a una disminución en la función mitocondrial que generalmente puede compensarse con cambios adaptativos. Una pérdida de estos mecanismos compensatorios, o un 'segundo desencadenante' (como predisposición genética, toxinas endógenas / exógenas o excitotoxicidad crónica), incrementa la predisposición a dichas enfermedades neurodegenerativas (aunque también a otras) (28,31).

Conocemos que en ambas enfermedades tiene lugar una disfunción mitocondrial, que en el caso la EA se sabe que podría contribuir al deterioro cognitivo. Sin embargo, la relación de esta disfunción con la demencia en la EP está menos clara, aunque un estudio postmortem reciente mostró que la reducción de la actividad del complejo 1 de la cadena de transporte electrónico y niveles reducidos de ADN mitocondrial en la corteza prefrontal eran mayores en la EP con deterioro cognitivo que en la EP sin demencia (32).

Vitamina D

La vitamina D es una hormona esteroide implicada en multitud de funciones cerebrales además de que regula la integridad neuronal. Por ello, nuevos estudios buscan relacionarla con la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes (no solo el Parkinson y Alzheimer, sino también la ELA) (33).

El mejor biomarcador para el estado de la vitamina D es la 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D₃). Bajos niveles de 25 (OH) D₃ parecen ser un hallazgo común en la sangre de pacientes con enfermedades neurodegenerativas (34).

Ciertas evidencias muestran que la deficiencia de vitamina D está asociada con el deterioro cognitivo y se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EA. Sin embargo, la falta de estandarización de 25 (OH) D₃ hace que esta información todavía sea dudosa. Lo mismo pasa con la evaluación del papel de la vitamina D en el Parkinson: aunque los niveles séricos bajos de 25 (OH) D₃ se encuentran en muchos pacientes con EP y se informó de una asociación entre estos niveles bajos y la gravedad de EP, todavía no ha llegado a hacerse una evaluación a fondo (34).

Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta inmune que tiene lugar en el tejido nervioso cerebral, y es considerado un mediador patológico en muchas enfermedades neurodegenerativas. La barrera hematoencefálica (BHE) en condiciones fisiológicas permite separar el SNC de las células inmunes periféricas. Sin embargo, después de una lesión y la liberación prolongada de factores inflamatorios (quimiocinas), la BHE se vuelve permeable a los mediadores de la inflamación periféricos y permite que los leucocitos migren al cerebro. Por tanto, vemos que la disfunción de la BHE facilita la neuroinflamación (35).

Este proceso probablemente empieza durante las etapas presintomáticas de las enfermedades, pues los agregados proteicos son patrones moleculares asociados a un peligro, activándose así la microglía y astrogliá (implicadas en el proceso de adquisición y consolidación de la memoria). (36)

En el caso de la EA, será la acumulación de placas A β , proteína tau y ovillos neurofibrilares (ONF) en el cerebro los que inducirán neuroinflamación. Dicha

neuroinflamación llevará a una disfunción neuronal y un aumento de los mediadores inflamatorios alrededor de las placas de A β y ONF. Se activarán la microglía, lo que lleva a un aumento en la secreción de citocinas neurotóxicas como como TNF- α e IL-1 β (que provoca inflamación y posterior apoptosis, pues están en una alta proporción) y la generación de ROS (en niveles excesivos causan disfunción mitocondrial y lesiones tisulares a través de daño oxidativo, lo que conduce a neuroinflamación). (35) En el Parkinson serán los grupos de α -sinucleína y la necrosis neuronal los que activen la microglía. Esta microglía produce especies reactivas de oxígeno, citocinas como TNF- α y quimiocinas, que causarán los mismos efectos que en la EA. Además, los estudios *post-mortem* de los cerebros de pacientes con EP han mostrado una activación significativa de astrocitos y niveles elevados de varias citocinas y microglía (35).

Un incremento de la interleucina y citocinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) parece ser indicativo de la existencia de neuroinflamación, y es una característica común en enfermedades neurodegenerativas (37).

Origen genético

Estas enfermedades, cuando son de carácter familiar, tienen la característica común de tener un origen genético: será una mutación la causa primaria de la acumulación de proteínas (29).

En el caso de la EA, son las mutaciones en la proteína precursora amiloide (APP) y en las presenilinas (PSEN) las culpables del desarrollo de la enfermedad. PSEN es un componente catalítico de γ -secretasa que se encarga de dividir APP en A β s de diferentes longitudes (27); su mutación, por tanto, podría llevar a un incremento de la escisión de APP llevada a cabo por la secretasa, dándose lugar a un aumento de A β (38). Por su parte, la mutación familiar en APP, que conduce también a una mayor producción de A β , ha mostrado tener importancia en la patogénesis de EA. Curiosamente, la relación de A β con la hiperfosforilación de tau llega debido a que A β puede regular la fosforilación de esta proteína (27).

Paradójicamente, la pérdida total de función de PSEN1 en las áreas corticales del cerebro del ratón parece promover la neurodegeneración y el deterioro cognitivo (27). Esto podría ser debido a que PSEN1 puede mediar funciones neuroprotectoras mediante la efedrina-B (una disminución de la neuroprotección llevaría a neurodegeneración) (38).

En la EP, las mutaciones en el gen SNCA en casos familiares consiguieron vincular por primera vez α -syn con la enfermedad (22). El gen SNCA codifica para α -syn, y se han identificado varias veces en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS). La relevancia de α -syn en la patogénesis de la EP se explica ya que una multiplicación de SNCA conduce a un Parkinsonismo severo. Esta información nos lleva a pensar que el nivel de expresión de SNCA podría marcar la gravedad de la patología. (39)

Además, también se valora si están involucrados los genes implicados en los procesos de eliminación de las proteínas (37).

4.3 Dificultad de diagnóstico en las enfermedades neurodegenerativas

La dificultad a la hora de diagnosticar una enfermedad neurodegenerativa reside, entre otras, en que suele haber coexistencia de patologías (37): puede ser difícil determinar cuál es el proceso primario de la enfermedad y la comorbilidad. Además, el proceso de diagnóstico se ve también dificultado por el hecho de que hay “convergencia clinicopatológica”, es decir, diferentes enfermedades producen los mismos síntomas en los pacientes que las sufren. Además, hay que tener claro que

estas enfermedades son un continuo patológico desde la fase presintomática hasta el desarrollo del deterioro cognitivo. (29,40,41)

La limitación de procedimientos para el diagnóstico temprano de estas enfermedades hace que el tratamiento de las mismas sea muy limitado, pues la administración de fármacos tiene lugar cuando ya hay muerte celular en las neuronas (42). Es importante tener en cuenta que la efectividad de los tratamientos comúnmente depende del momento en el que se administran (42). Sin embargo, los biomarcadores de cada enfermedad son esenciales para conseguir un diagnóstico lo más preciso posible, aunque algunos de ellos pueden estar presentes en varias enfermedades. Estos biomarcadores serán placas β -amiloide y tau hiperfosforilada para la EA, α -sinucleína en la EP, TDP-43 en la ELA y tau, TDP-43 y FUS/TLS en DFT. Cualquier biomarcador debe interpretarse según la clínica del paciente (37).

Estos biomarcadores *antemortem* posibilitan la detección de signos distintivos longitudinalmente; sin embargo, en determinadas situaciones estos datos difieren de las observaciones *post-mortem* (43). El diagnóstico definitivo en enfermedades neurodegenerativas será siempre *post-mortem* (37).

A la hora de buscar dichos biomarcadores, se llevará a cabo como prueba diagnóstica la punción lumbar con el objetivo de analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por una parte, la concentración de la isoforma $A\beta_{42}$ se correlaciona inversamente con la patología de la placa amiloidea en el cerebro (37). $A\beta_{42}$ es altamente lábil y propenso a agregarse, lo que dificulta su análisis, además de que otros cambios patológicos (como la pérdida sináptica) podrían contribuir a la reducción de niveles $A\beta$ (37,44). Por otra parte, la concentración de tau total y tau hiperfosforilada en el LCR son marcadores predictivos de neurodegeneración. En el caso de la EA, la agregación β representa el evento patológico primario y más específico, ya que la agregación de tau puede ser un evento secundario de otras muchas enfermedades (44).

Por su parte, los niveles totales de α -syn en el LCR disminuyen significativamente en pacientes con la EP en comparación con los controles sanos. (45)

Otra manera de analizar estos biomarcadores en los pacientes es mediante las imágenes PET (tomografía por emisión de positrones) que nos proporcionan imágenes moleculares gracias a la utilización de ligandos (41). Mediante esta técnica también buscaremos $A\beta$, α -syn y tau, sin embargo, para las dos últimas no se han encontrado buenos ligandos. Dichos ligandos comparten propiedades de unión con la lámina β , tanto por su similitud estructural como por su colocalización. Tampoco hay buenos ligandos para TDP-43 (46).

Los datos obtenidos en estudios de $A\beta_{42}$ y la proteína tau en suero de pacientes son limitados y ambiguos (41).

Otro biomarcador analizado por esta técnica es la expresión del transportador de dopamina, lo que nos ayudará a evaluar la pérdida de neuronas dopaminérgicas, característico de la EP (41).

En la ELA y la DFT el diagnóstico es fundamentalmente clínico, respaldado por pruebas neurofisiológicas. La ELA puede considerarse parte del espectro de la DFT debido a las características neuropatológicas y genéticas comunes (47).

Por último, el estudio de neurofilamentos en el LCR tiene importancia para el diagnóstico diferencial de enfermedades neurodegenerativas y podría incluirse en la evaluación diagnóstica de pacientes en un futuro próximo. Estos biomarcadores parecen ser muy prometedores en el diagnóstico temprano de la ELA; las concentraciones de estos neurofilamentos parecen aumentar significativamente en el LCR de pacientes con ELA, y esto se correlaciona no solo con el estadio de la enfermedad, sino también con el pronóstico (48).

5 Discusión y conclusiones

En el presente trabajo se expone la relación que tienen las enfermedades neurodegenerativas, que en realidad se pueden presentar dentro de un continuo patológico. Esto nos lleva a una dificultad diagnóstica.

En cuanto a la ELA y la DFT, aun siendo enfermedades tan diferenciadas, vemos que más de un 15% de los pacientes con ELA comparten el deterioro cognitivo propio de la DFT, así como pacientes con DFT pueden llegar a desarrollar síntomas típicos de ELA. Se trata, por tanto, de síntomas que se pueden superponer.

Cuando dichas enfermedades son de origen genético, hay mutaciones que solo llevan al desarrollo de síntomas de ELA (*SOD1*), y otras que llevan al desarrollo de síntomas de la DFT (*PGRN*). Lo característico es que existen otras mutaciones que llevan al desarrollo de los síntomas de ambas enfermedades (*C9orf72*). Esto parece dejar claro que tienen características genéticas comunes. Además, patogénicamente también están relacionadas: un 98% de los casos de ELA encontramos inclusiones de TDP-43 y FUS/TLS, y en más del 50% de los casos de DFT. Podríamos decir que las alteraciones en el procesamiento del ARN están implicadas en la patogénesis de las dos enfermedades. TDP-43, actuando como un prión, nos permite explicar las vías patogénicas comunes para ELA y DFT.

Por su parte, aunque la EA y la EP parecen ser enfermedades claramente diferenciadas, en la práctica no los son tanto. Ambas son proteinopatías, y los estudios *postmortem* muestran que la acumulación de proteínas que tiene lugar en ambas enfermedades parece ser común. Por otra parte, los pacientes con EA pueden acabar desarrollando un trastorno del movimiento, igual que los pacientes con EP tienen más riesgo de desarrollar deterioro cognitivo.

La relación de dichas enfermedades queda evidenciada, además, ya que vemos que factores como la disfunción mitocondrial, la falta de vitamina D y la neuroinflamación están involucrados en la patogénesis de ambas enfermedades. Por otra parte, tienen en común el origen genético cuando son de carácter familiar, siendo estas mutaciones las que impulsan la acumulación de las proteínas a nivel cerebral.

Con toda esta información parece estar clara la dificultad en el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas. La coexistencia de patologías es una característica común en estas enfermedades, además que diferentes enfermedades pueden tener los mismos síntomas.

El diagnóstico temprano, que es crucial a la hora de implantar los tratamientos, es complicado, pues hay limitación de procedimientos. Será mediante punción lumbar o imágenes PET, buscando los biomarcadores de cada enfermedad, pero siempre habrá que interpretarlos teniendo en cuenta la sintomatología del paciente.

Conclusiones

1. La ELA y la DFT se encuentran en los extremos de un continuo patológico entre ambas enfermedades neurodegenerativas. Aún siendo enfermedades muy diferentes, se sabe que comparten características clínicas, patológicas y genéticas. La acumulación de proteínas que llevan a la muerte neuronal "TDP-43" es la característica común más importante.
2. LA EA y la EP, siendo enfermedades independientes, pueden llegar a converger a nivel clínico y patológico. El origen genético en aproximadamente el 5% de los pacientes, la disfunción mitocondrial, la falta de vitamina D y la neuroinflamación son comunes a ambas enfermedades.

3. El diagnóstico de estas enfermedades, que se basa en un análisis clínico unido a la búsqueda de biomarcadores, se ve dificultado por la copresencia de enfermedades neurodegenerativas y la convergencia clinicopatológica.

6 Bibliografía

1. Peng C, Trojanowski JQ, Lee VMY. Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(4):199–212
2. Seo DY, Heo JW, Ko JR, Kwak HB. Exercise and neuroinflammation in health and disease. *International Neurology Journal*. 2019;23(2):582–592.
3. Ragagnin AMG, Shadfar S, Vidal M, Jamali MS, Atkin JD. Motor neuron susceptibility in ALS/FTD. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13:532.
4. Ravnik-Glavač M, Glavač D. Circulating RNAs as potential biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(5):1714.
5. An D, Fujiki R, Iannitelli DE, Smerdon JW, Maity S, Rose MF, et al. Stem cell-derived cranial and spinal motor neurons reveal proteostatic differences between ALS resistant and sensitive motor neurons. *Elife*. 2019; 8:44423.
6. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders. 2017; 35(2): 339–74.
7. Conlon EG, Fagegaltier D, Agius P, Davis-Porada J, Gregory J, Hubbard I, et al. Unexpected similarities between C9ORF72 and sporadic forms of ALS/FTD suggest a common disease mechanism. *Elife*. 2018;7:37754.
8. Christidi F, Karavasilis E, Rentzos M, Kelekis N, Evdokimidis I, Bede P. Clinical and radiological markers of extra-motor deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2018; 9: 1005.
9. Musa G, Slachevsky A, Muñoz-Neira C, Méndez-Orellana C, Villagra R, González-Billault C, et al. Alzheimer's Disease or Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? Review of Key Points Toward an Accurate Clinical and Neuropsychological Diagnosis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):833–848.
10. Whitwell JL. Neuroimaging across the FTD spectrum. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2019; 165:187–223.
11. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: Disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2015; 79(3):416–438.
12. Balendra R, Isaacs AM. C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nature Reviews Neurology*. 2018; 14(9):544–558.
13. Ratti A, Burratti E. Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. *Journal of Neurochemistry*. 2016; 138(1): 95-111.
14. Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, Girdhar A, Patel BK. Molecular mechanisms of TDP-43 misfolding and pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019; 12: 25–25
15. Ederle H, Dormann D. TDP-43 and FUS *en route* from the nucleus to the cytoplasm. *FEBS Lett* [Internet]. 2017 [citado el 15 de junio de 2020]; 591(11):1489–507. Disponible en: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1873-3468.12646>
16. Guerrero EN, Wang H, Mitra J, Hegde PM, Stowell SE, Liachko NF, et al. TDP-43/FUS in motor neuron disease: Complexity and challenges. *Progress in Neurobiology*. 2016; 145:78–97.
17. Flores BN, Li X, Malik AM, Martinez J, Beg AA, Barmada SJ. An Intramolecular Salt Bridge Linking TDP43 RNA Binding, Protein Stability, and TDP43-Dependent Neurodegeneration. *Cell Reports*. 2019;27(4):1133-1150.
18. Koga S, Lin WL, Walton RL, Ross OA, Dickson DW. TDP-43 pathology in multiple system atrophy: colocalization of TDP-43 and α -synuclein in glial

- cytoplasmic inclusions. *Neuropathol and Applied Neurobiol.* 2018;44(7):707–721.
19. Gao J, Wang L, Huntley ML, Perry G, Wang X. Pathomechanisms of TDP-43 in neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry.* 2018; 146: 7–20
 20. Suzuki N, Kato S, Kato M, Warita H, Mizuno H, Kato M, et al. FUS/TLS-immunoreactive Neuronal and Glial Cell Inclusions Increase With Disease Duration in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis With an R521C *FUS/TLS* Mutation. *J Neuropathol Exp Neurol [Internet].* 2012 [citado el 15 de junio de 2020];71(9):779–88. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnen/article/71/9/779/2917491>.
 21. Ward WK, Halter JB, Beard JC, Porte D. Adaptation of B and A cell function during prolonged glucose infusion in human subjects. *The American Journal of Physiology.* 2015;9(5).
 22. Uzuegbunam BC, Librizzi D, Yousefi BH. PET radiopharmaceuticals for Alzheimer's disease and Parkinson's disease diagnosis, the current and future landscape. *Molecules.* 2020; 25(4):977.
 23. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology.* 2017;13(4):217–231.
 24. Tiepolt S, Patt M, Aghakhanyan G, Meyer PM, Hesse S, Barthel H, et al. Current radiotracers to image neurodegenerative diseases. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry.* 2019;54(3):392-400.
 25. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2015;2(1).
 26. Van der Steen JT, Lennaerts H, Hommel D, Augustijn B, Groot M, Hasselaar J, et al. Dementia and Parkinson's Disease: Similar and Divergent Challenges in Providing Palliative Care. *Frontiers in Neurology.* 2019; 10:54.
 27. Espay AJ, Vizcarra JA, Marsili L, Lang AE, Simon DK, Merola A, et al. Revisiting protein aggregation as pathogenic in sporadic Parkinson and Alzheimer diseases. *Neurology.* 2019;92(7):329–337.
 28. Davis AA, Leyns CEG, Holtzman DM. Intercellular Spread of Protein Aggregates in Neurodegenerative Disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2018;34(1):545–568.
 29. Espay AJ, Vizcarra JA, Marsili L, Lang AE, Simon DK, Merola A, et al. Revisiting protein aggregation as pathogenic in sporadic Parkinson and Alzheimer diseases. *Neurology.* 2019;92(7):329–337.
 30. Davis AA, Leyns CEG, Holtzman DM. Intercellular Spread of Protein Aggregates in Neurodegenerative Disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2018;34(1):545–568.
 31. Connolly NMC, Theurey P, Adam-Vizi V, Bazan NG, Bernardi P, Bolaños JP, et al. Guidelines on experimental methods to assess mitochondrial dysfunction in cellular models of neurodegenerative diseases. *Cell Death and Differentiation.* 2018;25(3):542–572.
 32. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology.* 2017;13(4):217–231.
 33. Pieri M, Morello M, Zenobi R, Talamo A, Stephan D, Verena L, et al. The influence of vitamin D on neurodegeneration and neurological disorders: a rationale for its physio-pathological actions. *Current Pharmaceutical Design.* 2020;26.

34. Bivona G, Agnello L, Bellia C, Iacolino G, Scazzone C, Sasso B Lo, et al. Non-skeletal activities of vitamin d: From physiology to brain pathology. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(7).
35. Seo DY, Heo JW, Ko JR, Kwak HB. Exercise and neuroinflammation in health and disease. *International Neurology Journal*. 2019;23(2):582–592
36. Brosseron F, Kolbe C, Santarelli F, Carvalho S, Antonell A, Castro-Gomez S, et al. Multicenter Alzheimer's and Parkinson's disease immune biomarker verification study. *Alzheimer's Dement [Internet]*. 2020 [citado el 14 de junio de 2020];16(2):292–304. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2019.07.018>
37. Khatun A, Paterson RW, Schöll M. University College London/University of Gothenburg PhD course “biomarkers in neurodegenerative diseases” 2019 - Course organisation. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2020;12:18.
38. Armstrong RA. What causes Alzheimer's disease?. *Folia Neuropathologica*. Termedia. 2013;51(3):169–188.
39. Sharma A, Osato N, Liu H, Asthana S, Dakal TC, Ambrosini G, et al. Common genetic variants associated with Parkinson's disease display widespread signature of epigenetic plasticity. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18464
40. Lee EB. Integrated neurodegenerative disease autopsy diagnosis. *Acta Neuropathologica*. 2018;135(4): 643–646.
41. Beaurain M, Salabert AS, Ribeiro MJ, Arlicot N, Damier P, Le Jeune F, et al. Innovative Molecular Imaging for Clinical Research, Therapeutic Stratification, and Nosography in Neuroscience. *Frontiers in Medicine*. 2019;6:268.
42. Lee D, Choi YH, Seo J, Kim JK, Lee SB. Discovery of new epigenomics-based biomarkers and the early diagnosis of neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews*. 2020;61:101069.
43. Saxon JA, Thompson JC, Jones M, Harris JM, Richardson AMT, Langheinrich T, et al. Examining the language and behavioural profile in FTD and ALS-FTD. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2017;88(8):675–680.
44. Baiardi S, Abu-Rumeileh S, Rossi M, Zenesini C, Bartoletti-Stella A, Polischi B, et al. Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019;6(2):263–273
45. Atik A, Stewart T, Zhang J. Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathology*. 2016;26(3):410–418.
46. Tiepolt S, Patt M, Aghakhanyan G, Meyer PM, Hesse S, Barthel H, et al. Current radiotracers to image neurodegenerative diseases. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019;54(3):392-400.
47. Peng C, Trojanowski JQ, Lee VMY. Protein transmission in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16(4):199–212.
48. Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, Brettschneider J, Tumani H, Andersen PM, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: A prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 2016 Jan 1 [citado el 25 de Junio de 2020];87(1):12–20. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/87/1/12>