



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**EL ALZHEIMER COMO ENFERMEDAD DE
TRANSMISIÓN PRIÓNICA.**

Autor: M^a del Rocío Barrio Hermida.

Fecha: Junio 2019.

Tutor: M^a Jesús Oset Gasque.

ÍNDICE.

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.	3
2.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.	3
¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?	3
Patogenia y biomarcadores implicados.	4
2.2. ENFERMEDADES PRIÓNICAS.....	7
Concepto de prion.	7
Enfermedades priónicas	8
Patogenia	9
Evolución cronológica.....	9
Toxicidad mediada por priones.	10
2.3. RELACIÓN ENTRE EL ALZHEIMER Y LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS.....	11
3. OBJETIVOS.....	11
4. MÉTODOS.	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
6. CONCLUSIONES.....	17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. RESUMEN.

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más frecuente. El aumento de la esperanza de vida ha hecho que la población esté más envejecida y por lo tanto la incidencia de las enfermedades neurodegenerativas ha aumentado a lo largo de los últimos años. Se caracteriza principalmente por la presencia de placas seniles formadas por agregación de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares formados por agregados de proteína tau hiperfosforilada. Durante el transcurso de la enfermedad se van extendiendo a distintas regiones cerebrales. La distribución de estos biomarcadores se produce siguiendo la misma secuencia espaciotemporal para cada biomarcador de las diferentes enfermedades neurodegenerativas. No se conoce con certeza el mecanismo por el cual estas proteínas son capaces de distribuirse por las distintas regiones. Las similitudes que presenta la enfermedad de Alzheimer y otras proteinopatías neurodegenerativas como es el caso de la enfermedad de Parkinson, con las encefalopatías provocadas por priones ha hecho establecer la hipótesis de que los principales biomarcadores de estas enfermedades presentan autopropagación siguiendo el modelo priónico y que, además, afectan a las poblaciones neuronales más vulnerables. El conocimiento de las rutas de propagación es importante para establecer dianas terapéuticas para posibles tratamientos que impidan la propagación de las proteínas implicadas en el desarrollo de estas proteinopatías con el fin de impedir la propagación y de esta manera evitar el progreso de la enfermedad.

Palabras claves: Alzheimer, demencia, proteína β -amiloide, prion, enfermedad priónica.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

2.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

¿Qué es la enfermedad de Alzheimer?

La demencia es un síndrome degenerativo en el cual se produce el deterioro cognitivo que supone cambios como alteraciones en el comportamiento, incapacidad de realizar tareas básicas cotidianas de manera independiente y alteraciones en la capacidad intelectual del afectado, entre las que destacan la pérdida de memoria y dificultad para retener información y dificultad de comprensión y lenguaje. Todas ellas tienen un origen común. Se producen debido a lesiones o enfermedades que afectan de manera primaria o secundaria al tejido cerebral (1).

En el mundo hay aproximadamente 50 millones de casos de demencia. Entre el 60-70% de las demencias a nivel mundial corresponden a la enfermedad de Alzheimer (1).

La enfermedad de Alzheimer está ligada al envejecimiento. Debido al aumento progresivo de la esperanza de vida en los países desarrollados, la incidencia de la enfermedad ha ido aumentando durante los últimos años y supone un problema de salud pública muy relevante. En España afecta a 1,2 millones de personas y la prevalencia es del 7% en personas mayores de 65 años y del 50% aproximadamente en personas mayores de 85 años (2).

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se desarrolla de manera muy lenta. Desde el comienzo hasta su desenlace se producen cambios estructurales que desembocan en alteraciones funcionales progresivas del tejido cerebral que incapacitan al enfermo para desarrollar actividades cotidianas por sí mismo (3).

En el comienzo de la enfermedad los cambios cerebrales que se producen son muy pequeños y de esta manera no se presentan síntomas. A este periodo se le considera la fase preclínica.

Con el paso de los años el deterioro neuronal va siendo más notable y afecta a las zonas cerebrales encargadas de las actividades cognitivas. Ahí es cuando empiezan los primeros síntomas, que son los más característicos de la enfermedad: dificultad para retener información y de razonamiento y aprendizaje. A esta segunda etapa se la denomina deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. A medida que la enfermedad también lo hace la enfermedad. El daño cerebral se expande a otras regiones cerebrales. Comienzan a verse afectadas zonas que se encargan de llevar a cabo las actividades cotidianas. En este punto de la progresivamente va perdiendo la capacidad de realizar actividades de manera independiente. Llegado a este punto de la enfermedad se considera que el paciente tiene demencia. Con el transcurso de la enfermedad el daño cerebral va siendo cada vez más severo y el enfermo comienza a perder la capacidad de realizar funciones básicas como andar o hablar y ya no puede valerse por sí mismo: se vuelve una persona completamente dependiente. El desenlace de la enfermedad es fatal. En los últimos estadios, de la enfermedad el paciente se encuentra encamado y ya ha perdido completamente la capacidad de relacionarse con el medio (3).

A día de hoy no hay medicación disponible para el tratamiento de la enfermedad. Todavía no se ha desarrollado ningún fármaco capaz de frenar o enlentecer la degeneración neuronal. Por el contrario, hay diversos medicamentos (galantamina, rivastigmina y memantina por ejemplo) aprobados por FDA que se emplean para mejorar los síntomas aunque puede haber variaciones en los efectos según el paciente. La duración de este tratamiento es limitada. Debido a su mecanismo de acción, estos fármacos aumentan la vida media de los neurotransmisores en el espacio sináptico y se prolonga su acción, de tal manera que se mejoran los síntomas cognitivos. Como el progreso de la enfermedad no se puede frenar llega un momento en el que la degeneración cerebral está muy avanzada y los fármacos no ejercen su efecto (3).

Patogenia y biomarcadores implicados.

Durante el transcurso de la enfermedad se producen cambios estructurales en todo el tejido cerebral. Estos cambios son tanto macroscópicos como microscópicos.

Las alteraciones más frecuentes que se producen en el cerebro enfermo son la presencia de placas neuríticas formadas por acumulación de β -amiloide, ovillos neurofibrilares por hiperfosforilación de proteína tau, pérdida neuronal y gliosis. Las placas seniles se presentan principalmente en corteza, hipocampo y en partes de la subcorteza. Los ovillos neurofibrilares por el contrario aparecen en la corteza entorrinal e hipocampo, posteriormente se expande a otras regiones del cerebro (4).

Los cambios estructurales más característicos de la enfermedad se produce por la acumulación de dos biomarcadores: proteína β -amiloide y proteína tau hiperfosforilada (4,5). La presencia de ovillos neurofibrilares no es específica de esta enfermedad. La acumulación de tau también puede encontrarse en otras enfermedades que se recogen bajo el nombre de taupatías (4).

La presencia de estas proteínas aberrantes se detecta por la microglía. La microglía forma parte del sistema inmune. Al detectar estas proteínas como ajenas se activa y se produce una inflamación crónica que compromete la funcionalidad de las neuronas, y desencadena en muerte neuronal. A medida que avanza la enfermedad el daño producido no se puede compensar y se produce la decadencia del funcionamiento cognitivo normal. Además, las proteínas van distribuyéndose por todas las regiones cerebrales progresivamente y esto hace que a medida que pasa el tiempo vayan apareciendo más síntomas, no solo relacionados con las funciones cognitivas sino con las funciones básicas generales (3).

Hay estudios que indican que tanto tau como β -amiloide tienen patrones de diseminación tanto espaciales como temporales muy distintos. De esta manera la diseminación por todo el tejido cerebral hace que durante el desarrollo de la enfermedad se afecten áreas y se produzca deterioro cognitivo progresivo. En cambio, la toxicidad de las mismas puede estar retroalimentada por la presencia de ambas (3-5).

Ambas proteínas juegan papeles complementarios, ya que se cree que la proteína tau favorece la toxicidad de los agregados de proteína β -amiloide. Por una parte se piensa que la hiperfosforilación de la proteína tau puede estar mediada por la cascada amiloide. La formación de las placas seniles activa GSK3- β por la inactivación de las proteínas PI3K y PKC, de tal manera que GSK-3 β fosforila tau en distintos sitios. Por otra parte, el mecanismo por el cual se diseminan estas proteínas no está del todo establecido, aunque hay teorías que indican que podrían transmitirse por conexiones anatómicas entre las neuronas (5). Actualmente está en desarrollo terapias que actúan sobre estos marcadores, interfiriendo con la liberación, recaptación o previniendo la oligomerización (5).

Proteína β -amiloide.

La proteína β -amiloide se forma a partir de una proteína precursora transmembrana (APP) por hidrólisis mediada por enzimas (α , β o γ -secretasa). Tras la hidrólisis en el aparato de Golgi y en el espacio intraluminal de la membrana se pueden formar los monómeros $A\beta_{1-40}$ y $A\beta_{1-42}$, que se consideran los péptidos más dañinos a nivel neuronal. Los monómeros pueden plegarse formando una triple hélice- β y llegan a agruparse formando hexámeros. Tras la agregación se forman las placas seniles (Fig. 1) (5).

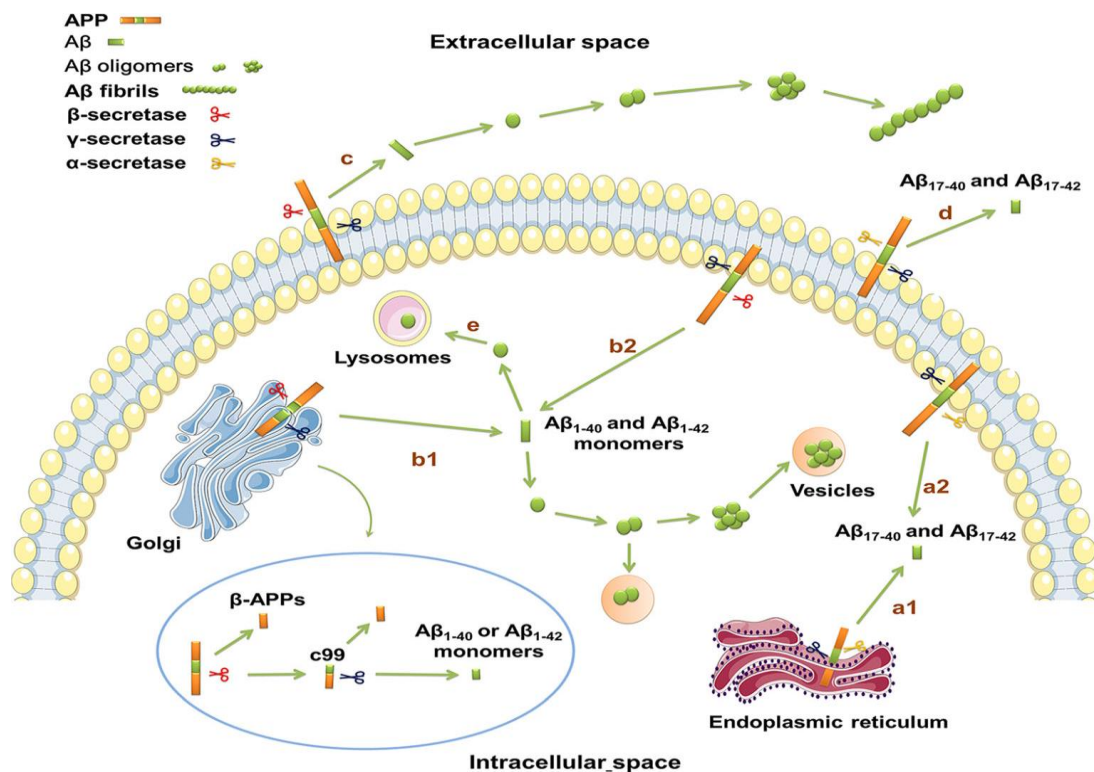


Figura 1. Mecanismo de formación de β -amiloide.

β -amiloide es capaz de expandirse a regiones del cerebro involucradas en el aprendizaje y la memoria principalmente. Se ha visto que $A\beta_{1-42}$ y otros monómeros se encuentran involucrados en procesos de plasticidad y memoria de las neuronas y además promueve el desarrollo, proliferación y transmisión. Además ciertos monómeros pueden unirse a iones metálicos, disminuyendo la toxicidad.

Las placas seniles se forman en el espacio extracelular a partir de fibras, agregados y otras conformaciones que puede adoptar $A\beta$. Se forman a partir de la secreción de monómeros solubles liberados por las propias neuronas o bien por la hidrólisis de APP presente en la membrana neuronal. Presentan baja relevancia en cuanto a la toxicidad que se produce a nivel sináptico pero sigue siendo uno de los indicadores más característicos de la enfermedad (5). La acumulación de β -amiloide con la consiguiente formación de placas seniles se produce en los primeros estadios del Alzheimer. Se cree que el principal responsable de los mecanismos tóxicos no son las placas seniles en sí, sino los oligómeros solubles de β -amiloide (5).

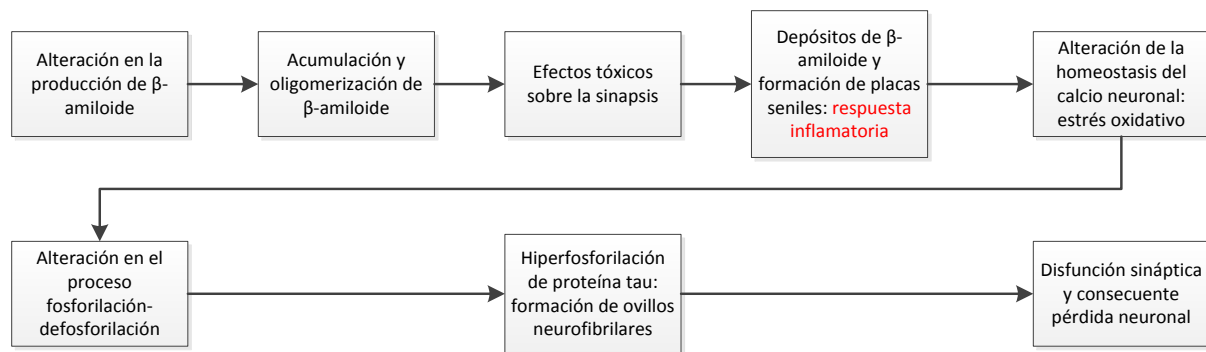


Figura 2: Consecuencias de la alteración en el metabolismo de β -amiloide.

Proteína tau.

Tau es una proteína relacionada con la estabilización de los microtúbulos y está involucrada en muchas enfermedades neurodegenerativas recogidas bajo el nombre de taupatías. Se codifica por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17. Hay 6 isoformas que se clasifican en dos grupos en función de la presencia de tres (3R) o cuatro (4R) secuencias repetidas en el extremo C-terminal. En un cerebro sano la expresión de las diversas isoformas suele ser equitativa. En cambio en las taupatías suele haber predominio de una de las isoformas (4-6).

La proteína tau se une por el extremo C-terminal a los microtúbulos y a otras proteínas del citoesqueleto o de la membrana por el extremo N-terminal, de tal manera que se promueve la estabilidad del citoesqueleto y se asegura el transporte de proteínas y otras sustancias en el interior de las neuronas. La estabilidad se puede ver comprometida en el caso de que se produzca la hiperfosforilación de la proteína Tau. En el cerebro enfermo hay un desequilibrio entre fosforilación y defosforilación, de tal manera que hay un incremento de la forma fosforilada. La hiperfosforilación de esta proteína hace que haya problemas en el plegamiento de la misma y en consecuencia la estabilidad de los microtúbulos se ve comprometida (Fig. 3). La forma fosforilada se acumula en los axones formándose los ovillos neurofibrilares (5).

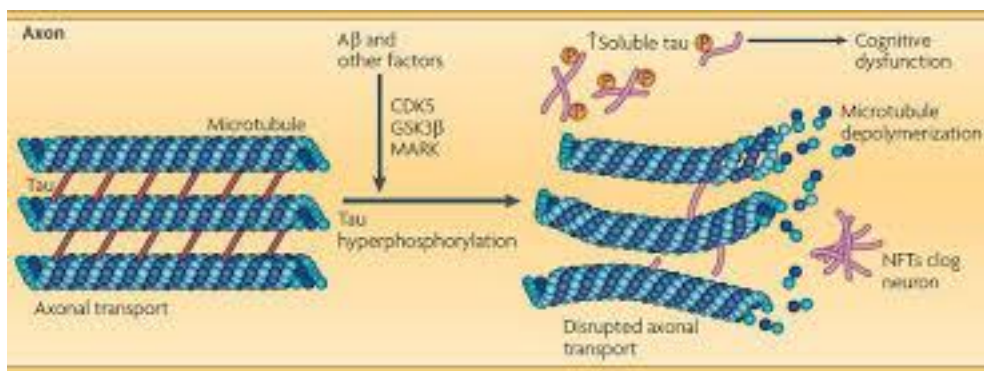


Figura 3: mecanismo de toxicidad de la proteína tau hiperfosforilada.

Recientemente se ha visto que uno de los mecanismos tóxicos de la hiperfosforilación de tau podría ser la inhibición del transporte axonal anterógrado (FAT). Este efecto se media por cambios en la conformación estructural de la proteína que hace que quede expuesto el dominio activador de fosfatasa (PAD) presente en el extremo N-terminal. Este mecanismo es común para para todas las taupatías en general. Las modificaciones en la proteína hacen que el dominio PAD tenga alteraciones que favorecen la fosforilación, formación de filamentos y oligomerización. Todos los estudios concluyen que las alteraciones se producen por la isoforma 4R, todavía queda por demostrar si las demás isoformas también son capaces de inhibir el transporte axonal y oligomerizarse (7).

Debido a la distribución de los ovillos neurofibrilares por las distintas regiones del cerebro cada vez hay más indicios de que tau podría distribuirse entre las distintas células por mecanismos extracelulares. Hay ensayos que demuestran que tau no se transporta por mecanismos mediados por el aparato de Golgi sino que se libera de la neurona por vías de secreción no convencionales de tipo I (UPS-1). En este tipo de mecanismo se cree que tau se une a las proteínas presentes en la membrana plasmática y alteran su estructura de tal manera que al unirse posteriormente a los proteoglicanos sulfatados son capaces de atravesar la membrana. Posteriormente quedan en el espacio extracelular donde pueden ser recaptados por otras neuronas. No se conoce bien el mecanismo por el cual tau es capaz de atravesar la membrana. Hay hipótesis que indican que tau es capaz de formar un poro por sí misma y a partir de ahí puede atravesar la membrana, que necesite unirse a proteínas transportadoras para poder atravesar el poro, o que sea un mecanismo dependiente de energía y/u otros sustratos además de los proteoglicanos. Se desconoce si el mecanismo es específico de la forma patológica de tau o si de manera fisiológica presenta este tipo de transporte. . Tampoco se conocen las consecuencias que pueda tener la presencia de tau a nivel extracelular (6).

2.2. ENFERMEDADES PRIÓNICAS.

Concepto de prion.

PrP, también denominado prión o proteína priónica, es una molécula que se presenta en el cerebro de manera fisiológica pero puede pasar a ser infecciosa debido a distintas mutaciones. En 1967, Griffith sugirió la idea de la existencia de proteínas que podían ser infecciosas y podían estar involucradas en enfermedades como *scrapie* o tembradera, una enfermedad infecciosa que afecta a las ovejas. Esta hipótesis no se consolidó hasta 1982. Prusiner y su equipo consiguieron aislar partículas infecciosas de cerebros de hámster infectados con *scrapie*. Se vio que estas partículas tenían naturaleza protéica y se le pusieron el nombre de priones, un término derivado el concepto *proteinaceous infectious particle* (proteína proteica infecciosa). Al contrario que otros organismos infecciosos, los priones no poseen material

genético La proteína priónica se codifica por el gen PRnP, que contiene una secuencia muy conservada que consta de 3 exones. Está formada por 253 aminoácidos pero difieren en la estructura secundaria. Diversas alteraciones en la transcripción pueden hacer que la conformación cambie desde una hélice alfa a una triple lámina β . La proteína priónica infecciosa presenta estructura laminar, de tal manera que es resistente a la acción de las proteasas y son capaces de formar agregados. Como consecuencia de estos agregados se produce una respuesta inflamatoria intensa por parte de la microglia y en consecuencia se produce la muerte neuronal. (8, 9).

La proteína priónica fisiológica que se encuentra en el cerebro sano (PrP^{C}) y se relaciona con funciones como la neurogénesis, sinapsis, funciones anti y proapoptóticas, homeostasis o metabolismo de las células hematopoyéticas. La diferencia entre PrP^{C} y la proteína priónica que se encuentra en el tejido enfermo (PrP^{Sc}) reside en un cambio conformacional producido (Fig, 4). La estructura de PrP^{Sc} es principalmente de lámina β mientras que la conformación fisiológica de la proteína priónica es fundamentalmente α -hélice.

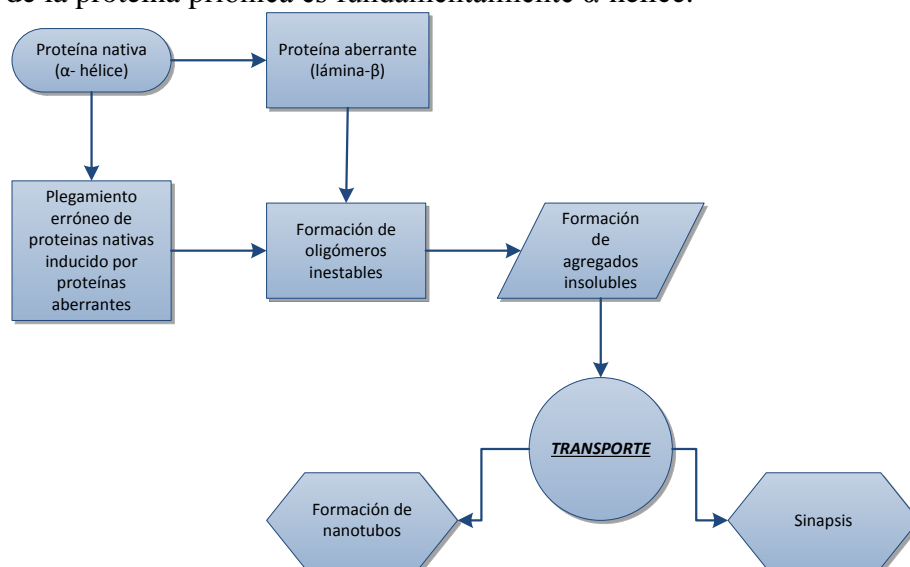


Figura 4: Formación de PrP^{Sc} a partir de PrP^{C} y propagación.

Enfermedades priónicas

Las enfermedades priónicas son **desórdenes neurológicos** tanto adquiridos como hereditarios. Están relacionadas con la presencia de una proteína, la proteína priónica (PrP). Este tipo de enfermedades pueden presentarse en diferentes especies y se caracterizan por pérdida neuronal, vacuolación del neuropilo y aparición de depósitos de la proteína priónica. En la mayoría de este tipo de enfermedades las proteínas causantes presentan transmisibilidad (10). Es un grupo de enfermedades muy heterogéneo debido a la presencia de distintas isoformas de PrP^{Sc} aunque todas ellas coinciden en la presencia de agregados de PrP^{Sc} y la consecuente alteración funcional a nivel del SNC (9).

Este tipo de enfermedades tiene una histopatología en común caracterizada por la vacuolación del neuropilo, de tal manera que el cerebro adopta aspecto de esponja, de ahí que este tipo de enfermedades también se denominen “encefalopatías espongiiformes”. También hay presencia de astro y microgliosis y se produce pérdida neuronal. En algunos subtipos también aparecen placas amiloides cercanas al tejido vacuolado. La sintomatología es similar pero puede haber diferencias en función de la enfermedad o de los distintos fenotipos. En todas ellas se produce un cuadro neurológico progresivo que desencadena en la muerte del paciente. Además puede ir acompañado de ataxia, mioclonías, y síntomas psiquiátricos (9).

Las enfermedades priónicas pueden clasificarse en función de la etiología, fenotipo clínico y la codificación genética. La mayoría de los casos de enfermedades priónicas se dan por casos infecciosos (inoculación o exposición alimentaria) (10).

Patogenia.

Las enfermedades priónicas transmitidas se adquieren mediante la alimentación principalmente. El prión penetra por vía digestiva y se replica en MALT, amígdalas, bazo y ganglios. Posteriormente llega al sistema nervioso central gracias a las células de Schwann del sistema nervioso periférico o mediante el sistema linforeticular. Las enfermedades adquiridas también se pueden transmitir de forma yatrogénica como es el caso de los trasplantes de tejidos contaminados. Los trasplantes más frecuentes con los que se suele adquirir las enfermedades priónicas son los trasplantes de córnea, de duramadre y de hormonas obtenidas a través de extractos hipofisarios. En el caso de las enfermedades priónicas hereditarias la transmisión es autosómica dominante debido a mutaciones en el gen PRnP (8).

Se cree que ante la inoculación de una proteína aberrante o ante la mutación de una proteína priónica fisiológica, las proteínas con malformaciones pueden actuar como moldes para inducir el cambio conformacional de las proteínas priónicas presentes en los demás tejidos (8).

Evolución cronológica.

Este tipo de enfermedades se caracterizan por el largo periodo de tiempo que transcurre desde que se adquieren las proteínas priónicas potencialmente infecciosas y el comienzo de la sintomatología y el rápido progreso de la clínica una vez establecidos los primeros síntomas. Debido al prolongado tiempo de latencia anteriormente se las llamaban “infecciones o enfermedades causadas por virus lentos”. Actualmente se sabe que el tiempo de latencia es tan elevado porque el crecimiento de la carga proteica sigue un modelo de crecimiento exponencial (fig 5) (8).

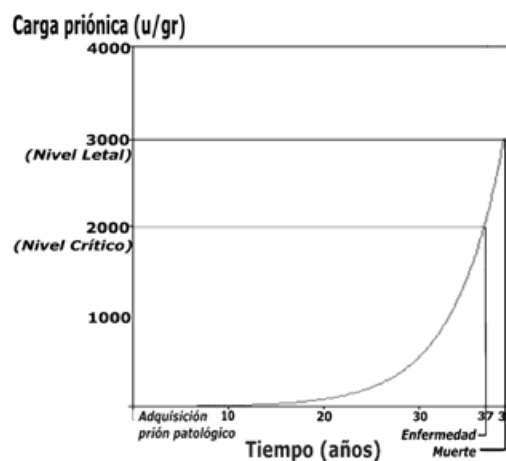


Figura 5: Gráfica representativa del crecimiento exponencial de la carga proteica de PrS^{Sc}. Como se puede ver en la gráfica este tipo de crecimiento hace que durante un periodo largo de tiempo la carga proteica sea muy baja y no haya presencia de síntomas, pero a partir de determinado punto la carga proteica aumenta considerablemente y comienzan los primeros síntomas

La tasa de crecimiento a su vez depende de la tasa de replicación de las proteínas y de otros factores como por ejemplo otras mutaciones en el gen PRnP u otros genes que hacen que los pacientes sean más o menos sensibles al desarrollo de la enfermedad. Tras conocer cómo evolucionan estas enfermedades se pueden distinguir los siguientes periodos dentro de las mismas (8):

- **Momento de adquisición:** es el momento donde se produce el contagio en las de origen adquirido. En las hereditarias no existe este periodo.
- **Periodo de latencia:** es el periodo que transcurre desde la adquisición hasta que aparece la enfermedad a nivel clínico. Este periodo es variable en función de cada enfermedad priónica y se relaciona con el tiempo que tarda la proteína en llegar al nivel crítico.
- **Periodo de enfermedad:** este periodo comienza cuando la proteína PrP^{Sc} alcanza los niveles críticos y aparecen los primeros síntomas. Dentro de este periodo se pueden distinguir dos fases:
 - o **Fase de disfunción parcial.** Esta fase es distinta para cada enfermedad. Se producen fallos de distintos sistemas neurológicos en función de la enfermedad dependiendo de la proteína y el tropismo que tenga por las distintas regiones del cerebro.
 - o **Fase de disfunción generalizada.** En esta fase se ha producido una afectación generalizada que afecta a todos los sistemas neurológicos, por lo que esta fase es común en todas las encefalopatías priónicas. Se produce el fracaso neurológico y tras varios días en coma desencadena en la muerte del paciente. (8).

Toxicidad mediada por priones.

Todavía no se conoce bien el mecanismo por el cual la proteína alcanza diversas regiones neuronales. La hipótesis principal sostiene que la transmisión se produce por **conexiones célula-célula**. Se conoce que la diseminación comienza desde un punto donde hay una acumulación espontánea de la proteína priónica. Este punto puede ser una neurona en concreto o un pequeño grupo de las mismas. Hay estudios que muestran que podría transmitirse por conexiones entre neuronas. Se han hecho estudios en hámsters que han adquirido la proteína por vía oral. Tras un periodo de tiempo considerable se observó que PrP^{Sc} fue capaz de propagarse desde el nervio vago hasta otras localizaciones del sistema nervioso central como la médula, cerebelo o tálamo entre otras por vías neuroanatómicas. En otros dos estudios se ha visto que tras inyectar PrP^{Sc} se transmite por vías concretas que permite que llegue finalmente al tejido cerebral (11).

A parte del transporte sináptico, hay otras hipótesis que sostienen la propagación como la diseminación por el espacio interneural y por la conversión de PrP^c en PrP^{Sc}. Hay otros modelos no contrastados que sugieren que podrían estar involucrados los macrófagos y las células dendríticas (9). Las alteraciones producidas a nivel neuronal hacen que las células sufran depleción de factores tróficos y queden aisladas de factores eléctricos (9).

La acumulación de PrP^c y PrP^{Sc} puede ser señal de que son responsables de la degeneración neuronal producida por alteraciones a nivel sináptico. Además hay estudios que han demostrado que podría haber pérdida de las dendritas neuronales. Por otra parte, estas alteraciones pueden hacer que las neuronas dañadas queden aisladas de factores tróficos y eléctricos (9).

Se piensa que el mecanismo principal por el que se produce la neurodegeneración es por la activación de la **apoptosis**. Esta hipótesis se basa en la presencia de fragmentos de ADN, activación de caspasa-3 y la presencia de alteraciones morfológicas ligada a la apoptosis. No es el único mecanismo propuesto. También hay indicios de que se puede producir la degeneración por autofagia debido a la presencia de vacuolas autofágicas en tejidos cerebrales de *scrapie* inducido. Otros estudios también sugieren que aunque globalmente el estrés oxidativo pueda afectar a todas las neuronas podría haber cierta selectividad neuronal, de tal manera que solo ciertas neuronas son vulnerables al estrés oxidativo. Por otra parte, el estrés

oxidativo puede estar causado también por la activación del sistema del complemento secundaria a la presencia de PrP^{Sc}. Además, la activación de este sistema induce la apoptosis celular o lisis celular que va ligado con el daño tisular, pudiendo llegar a ser el responsable de la muerte neuronal (9).

También se piensa que podrían estar involucrados otros sistemas relacionados con el procesamiento de las proteínas como el sistema **ubiquitina-proteasoma, las chaperonas y el sistema endosomal-lisosomal**. El sistema lisosomal está involucrado en la transformación de PrP^C a PrP^{Sc} y en el procesamiento de ambas proteínas. La acumulación de una proteína resistente a la degradación, como es el caso de PrP^{Sc} puede hacer que el sistema colapse y de esta manera haya un fallo en las funciones del sistema lisosomal (9).

2.3. RELACIÓN ENTRE EL ALZHEIMER Y LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS.

Hoy en día se va tras la teoría de que las enfermedades neurodegenerativas también podrían ser enfermedades priónicas. Hay evidencias, como las alteraciones neurológicas o del movimiento y la presencia de agregados proteicos que hacen pensar que las enfermedades neurodegenerativas forman parte del grupo de las enfermedades priónicas (9).

En la enfermedad de Creutzfeld-jakob se descubrió la presencia de proteína β -amiloide y depósitos de la misma. Este descubrimiento ha hecho que la comunidad científica se cuestione el papel de β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer, de tal manera que actualmente está en investigación si esta proteína puede propagarse entre diferentes áreas del cerebro o incluso que pueda transmitirse entre pacientes. Posteriormente se descubrió que la proteína tau podría transmitirse entre áreas interconectadas del cerebelo. De todas formas todavía no se conoce al mecanismo patológico de estas proteínas (5-8).

Ciertos estudios demostraron que tras la inoculación intracerebral de tejido cerebral de pacientes con Alzheimer en primates podría producir placas seniles y posteriormente se podían propagar por el cerebro. Además, se ha demostrado que tras la inoculación con un alambre impregnado con extractos de cerebros con la enfermedad en cerebros de ratón se desarrollaban placas seniles y se expandían a las regiones cercanas a la inoculación. Estas evidencias hacen suponer que la proteína β -amiloide podría ser un agente potencial tóxico que se puede autopropagar. Esta teoría no se limita solo a β -amiloide. Se ha visto que tras la inoculación de extractos cerebrales con tau mutada en cerebros de ratones modificados genéticamente la proteína aberrante induce el plegamiento. Además se ha visto que en extractos de cerebro tratados con anticuerpos anti β -amiloide no hay formación de placas. Este hecho fomenta la teoría de que esta proteína puede tener potencial tóxico autoreplicativo (12).

3. OBJETIVOS.

Los objetivos del trabajo son los siguientes:

- Recoger información sobre el alzheimer, haciendo especial referencia a las características de las principales proteínas implicadas.
- Recoger información sobre las actuales hipótesis relacionadas con el mecanismo por el cual se distribuyen las proteínas tau y β -amiloide.
- Relacionar las similitudes entre el mecanismo de propagación priónica con el de las proteínas implicadas con las enfermedades neurodegenerativas.
- Determinar alternativas terapéuticas basadas en el progreso de la enfermedad.

4. MÉTODOS.

Para la realización de este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica. Se ha procedido a la búsqueda de diferentes artículos relacionado con la transmisión de las principales proteínas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer en diversos buscadores, como por ejemplo Pubmed, usando como palabras clave: Alzheimer, demencia, proteína β -amiloide, prion y enfermedad priónica. También se ha recogido información general sobre la enfermedad en distintas páginas web, como OMS o CEAFA.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los priones son partículas potencialmente infecciosas que tienen la capacidad de **autopropagarse** por las distintas regiones del sistema nervioso e inducir el plegamiento de aquellas proteínas no infecciosas. Por otra parte las proteínas al no plegarse como deberían, tienden a formar **agregados** que en definitiva disminuyen la viabilidad de las neuronas, produciendo alteraciones en la sinapsis, daño neuronal y en consecuencia, muerte celular. No hay evidencia de cuál es el mecanismo de propagación, pero ciertos estudios muestran evidencias de que a partir de un foco podrían transmitirse por conexiones entre células. Los priones presentan distintas **cepas** que hacen que la neuropatología de las enfermedades sea muy variada y por lo tanto no se conozca el mecanismo exacto por el que se propagan estas proteínas. Se piensa que el progreso de la enfermedades priónicas enfermedad podría deberse a una progresión de las proteínas involucradas mediante vías conectadas anatómicamente. Se ha visto también que las proteínas involucradas en diversas encefalopatías espongiiformes, como en el caso del kuru, PrP^{Sc} puede distribuirse por vía hematógica sin necesidad de una conexión neuronal al igual que se produce en infecciones de diversas etiologías (13,14).

La gran parte de enfermedades neurodegenerativas presentan similitudes con este tipo de enfermedades. Existen teorías que sugieren que los biomarcadores más relevantes de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer presentan un mecanismo molecular de propagación similar al de los priones. Esta teoría también está extendida para otras enfermedades neurodegenerativas, como el párkinson o la enfermedad de Huntington. La analogía de estas enfermedades con las enfermedades priónicas reside en que ambas presentan **acumulación de agregados proteicos** a lo largo de distintas poblaciones neuronales. Además, las proteínas presentes en los agregados de las enfermedades neurodegenerativas y de las enfermedades priónicas presentan una estructura en **lámina- β** . Este descubrimiento es de gran importancia por diversos motivos. El conocimiento de las mismas es de gran relevancia porque de conocer el mecanismo por el que estas proteínas son capaces de transmitirse podría permitir el desarrollo de alternativas terapéuticas que impidan la transmisión y, de tal manera, que impidan el desarrollo de la enfermedad. Actualmente existen diversas hipótesis que han permitido el desarrollo de ciertas terapias destinadas a frenar el avance de la enfermedad, de las que se hablarán más adelante. (14)

Las vías de señalización por las que se produce la acumulación de β -amiloide y que en consecuencia, favorece la hiperfosforilación de tau no están completamente definidos. La teoría de propagación de estas proteínas no define como se produce el primer plegamiento erróneo de los biomarcadores implicados ni la agregación en los primeros estadios. Esta hipótesis se limita a indicar como las distintas proteínas son capaces de alcanzar otras regiones cerebrales y considera que ambas proteínas pueden llegar a ser potencialmente infecciosas debido al hecho de que son capaces de transmitirse a distintas células y pueden inducir la agregación y el mal plegamiento de aquellas proteínas que no contienen mutaciones (15).

Las proteínas implicadas en la patogenia de esta enfermedad presentan formas no tóxicas que se presentan tanto en el cerebro sano como en el enfermo. Estas proteínas que se encuentran de manera fisiológica pueden sufrir cambios conformacionales que desencadenan en un mal plegamiento de las mismas. Por otra parte también pueden elongarse de tal manera que se llega a la concentración crítica y comienzan a formarse los agregados, como pasa con la proteína tau y β -amiloides. Los oligómeros y los agregados son resistentes a la degradación y a los procesos de desnaturalización. Las formas tóxicas de estas proteínas pueden interactuar con las formas no tóxicas, induciendo el mal plegamiento de las mismas. Una vez formados se liberan y pueden **transportarse a lo largo de los axones de manera bidireccional** (13). Tau no contiene la secuencia necesaria que permite que se pueda liberar por mecanismos tradicionales, por lo que debe transmitirse por mecanismos desconocidos hasta el momento. Hay tres mecanismos propuestos hasta el momento: formación de vesículas (**exosomas**), formación de **nanotubos membranosos** que conectan las distintas neuronas y **transmisión sináptica**. También se ha observado que cabe la posibilidad de **conexión entre elementos presinápticos y postsinápticos de varias neuronas** (fig. 6) (15).

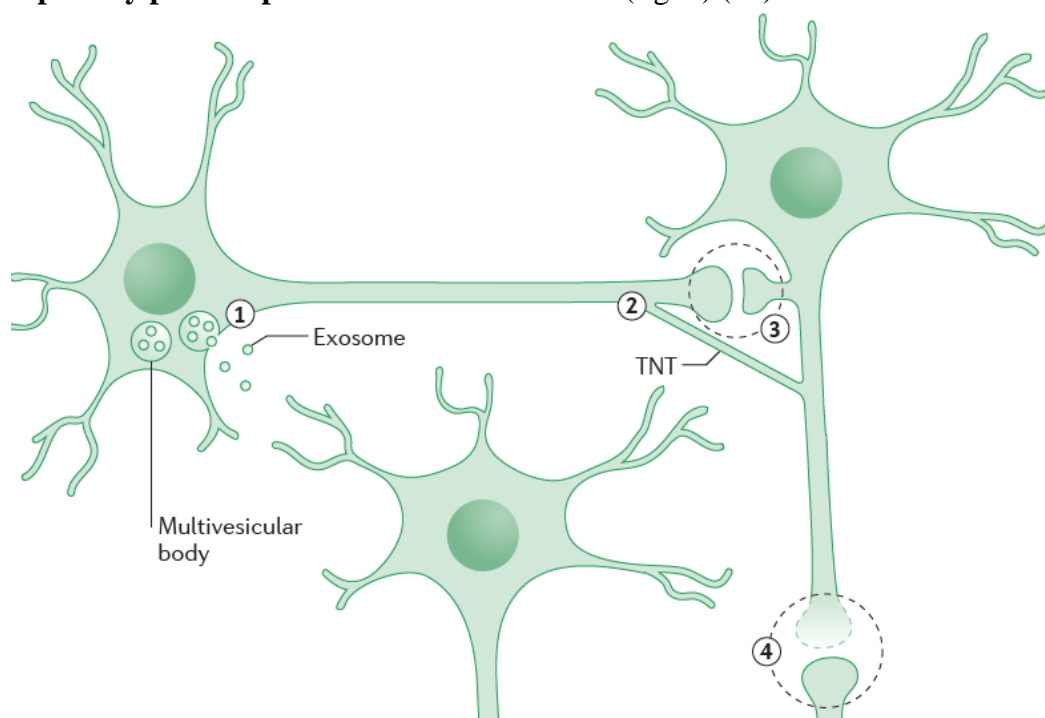


Figura 6. Principales mecanismos propuestos para la propagación de β -amiloides y tau.

La hipótesis del transporte mediado por **exosomas** surge por la presencia de diversas proteínas en la formación de placas seniles. Se ha demostrado la presencia de dos proteínas relacionadas con el tráfico de proteínas: flotilina-1 y alix. Por el contrario, no se tienen evidencias suficientes de que este mecanismo sirva para el transporte de tau. Se piensa que se libera mediante traslocación a través de la membrana plasmática (14).

Para la recaptación de β -amiloides también se requieren mecanismos de endocitosis. Se ha observado que **A β -42** ha sido capaz de internalizarse gracias a la endocitosis y posteriormente se ha fusionado con un compartimento lisosomal. El ambiente ácido de los lisosomas impide la solubilización, se forman agregados y se altera la viabilidad del lisosoma. (14).

Los **nanotubos membranosos** son unas estructuras descubiertas recientemente. Se han observado distintos tipos celulares que presentan este tipo de estructuras (células del sistema inmune, células epiteliales bajo condiciones de cultivo, neuronas). Son estructuras proteicas

formadas principalmente por actina aunque también pueden formarse gracias a los microtúbulos. Estas estructuras facilitan el transporte de sustancias e incluso de orgánulos. Además, se ha podido comprobar que son capaces de transportar virus, bacterias y agregados proteicos. El transporte se produce de manera unilateral o bilateral en el caso de que se produzcan intercambios entre las dos células conectadas. Se han realizados experimentos in vitro en los cuales se ha observado que tras la exposición de la células del cultivo a distintas concentraciones de peróxido de hidrógeno se favorece la formación de estas estructuras. Este acontecimiento hace sospechar que el estrés oxidativo favorece la formación de estas estructuras, y, por lo tanto, el mayor tránsito de β -amiloide entre las células. No se conoce el mecanismo por el cual las proteínas son capaces de atravesar los nanotubos. Una posibilidad es la formación de vesículas endocíticas que sean capaces de atravesar y transportarse a través de toda esta estructura. Por otra parte cabe la posibilidad de que las proteínas implicadas en la patogénesis de la enfermedad se incluyan en el interior de la bicapa que conforma los microtúbulos. (14)

También se piensa que las altas concentraciones de proteínas que se alcanzan en el interior de la membrana hace que la viabilidad de las neuronas se comprometa y se libere o que se libere mediante sinapsis al liberarse otras sustancias o neurotransmisores. Cuando se liberan los agregados proteicos pueden endocitarse por otras neuronas cercanas o bien migrar por el fluido intersticial y llegar otras zonas más alejadas de las neuronas afectadas. Dentro de la neurona, los agregados son capaces de inducir el plegamiento de las proteínas no mutadas, de tal manera que el daño producido se multiplica exponencialmente. (14)

La propagación de β -amiloide y tau sigue una **distribución espacial específica** (Fig. 7). Actualmente no existen las evidencias suficientes que justifiquen la diseminación espaciotemporal específica de cada una. Hay varias teorías que intentan justificar este tipo de distribución. La hipótesis de la propagación patogénica defiende que las proteínas implicadas en los mecanismos neurotóxicos de la enfermedad de Alzheimer se transmiten mediante conexiones neurona-neurona por vías cerebrales conectadas (16).

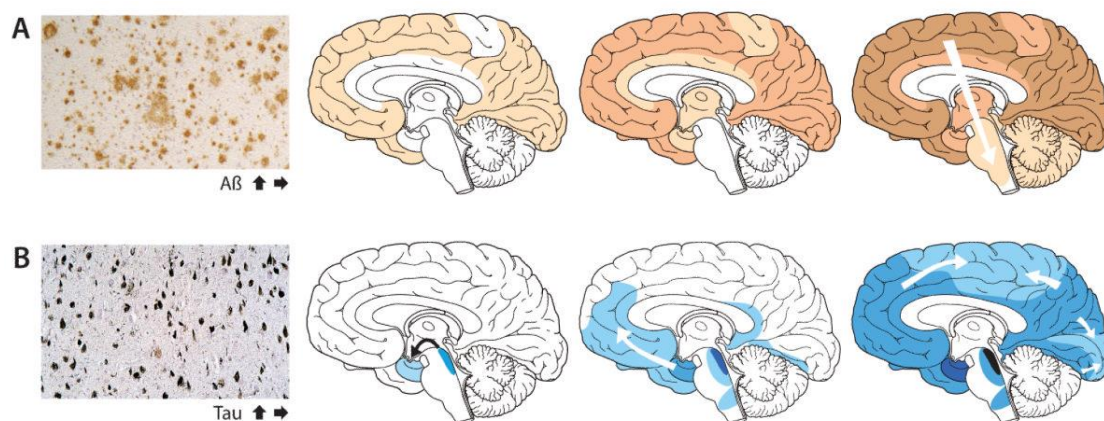


Figura 7. Modelo de propagación espaciotemporal de β -amiloide (A) y tau (B).

En el caso de la proteína tau, hay estudios que muestran que los agregados de tau pueden ser capaces de propagarse mediante sinapsis. Se han hecho experimentos en ratones transgénicos en los cuales se ha podido determinar la presencia de una forma mutante de tau humana, en concreto la mutación P301L por toda la corteza entorrinal. Además se ha podido comprobar la inmunoreactividad de esta proteína en distintos circuitos neuronales que se encuentran neuronalmente conectados. Además, estos datos se respaldan por numerosos ensayos in vitro que han demostrado que la proteína tau es capaz de transmitirse por conexiones

interneuronales en cultivos de células neuronales C17.2. Por otra parte también hay estudios tanto in vivo como in vitro que avalan la transmisión interneuronal de esta proteína. Se ha visto que la inoculación intraperitoneal de extractos ricos en β -amiloide puede desencadenar en amiloidosis cerebral. Tras la inyección intraperitoneal, el tiempo que tarda en desarrollarse la patología es bastante extenso, por lo que sería indicativo de que no es una vía muy eficiente en cuanto a la propagación de la enfermedad. Por otra parte se han realizado estudios in vitro que demuestran la posible diseminación de la proteína entre células de distinta naturaleza. Tras realizar un cultivo primario con astrocitos y neuronas de ratas se ha visto que es posible la transmisión de la proteína de unas células a otras. (14)

También existe la hipótesis de la **vulnerabilidad selectiva** que indica que la propagación se produce en ciertas poblaciones neuronales que por diversos motivos celulares o genéticos presentan mayor vulnerabilidad ante la toxicidad de estos biomarcadores. Según esta hipótesis, la agregación de las proteínas implicadas en los mecanismos neurotóxicos de las principales enfermedades neurodegenerativas se produce en situaciones desfavorables para la neurona, como en casos de **alta tasa metabólica** o **estrés oxidativo**, que desencadena en mayor daño neuronal y por ende se favorece la agregación. En un principio los agregados solo aparecen en las neuronas más susceptibles, y con el transcurso de la enfermedad estos agregados van migrando a otras regiones menos susceptibles. Estas dos hipótesis no son exclusivas, es decir, es muy probable que la propagación de las proteínas implicadas en las enfermedades neurodegenerativas se produzca por una combinación de estas dos teorías. (5,16)

La hipótesis de vulnerabilidad selectiva surgió al observar que en las enfermedades neurodegenerativas, de todos los tipos neuronales existentes solo un núcleo específico se veía afectado en todas ellas, como en el caso del Alzheimer, que se ven afectadas mayoritariamente las neuronas colinérgicas de la corteza cerebral o las neuronas dopaminérgicas en el caso de la enfermedad de Párkinson. También se ha observado que las neuronas GABAérgicas se ven afectadas en este tipo de patologías. Esta hipótesis también es extrapolable a las enfermedades priónicas ya que su propagación sigue rutas espaciotemporales concretas para cada tipo de cepa priónica. Hay factores que determinan la vulnerabilidad de los núcleos celulares como por ejemplo la presencia de **iones metálicos** y alteraciones en los sistemas de ubiquitinación y de chaperonas. Los iones metálicos se encuentran de manera fisiológica en el cerebro, pero no están distribuidos de manera uniforme. Además se ha descubierto que PrP^C es responsable de la regulación de los niveles de iones metálicos en el cerebro y, a su vez los cationes presentes en las neuronas son capaces de modificar la actividad de PrP^C en función de la concentración de los mismos. Por otra parte la distribución no heterogénea de **mRNA** por todos los tipos celulares presentes en el cerebro hace que determinadas regiones presenten distintas configuraciones ribosomales que se traducen en modificaciones en la traducción del RNA a proteínas. Las situaciones de **estrés oxidativo** hacen que la traducción y las modificaciones post-traduccionales que se producen en los distintos tipos celulares presentes en el cerebro se vean alterados y que en consecuencia que la zona sea más vulnerable a la toxicidad mediada por los biomarcadores implicados en las distintas enfermedades neurodegenerativas (17).

El estudio de las vías de propagación de las distintas proteínas implicadas en esta enfermedad es de gran utilidad para la **investigación de dianas terapéuticas** que permitan obtener un tratamiento que impida la progresión de la enfermedad (5, 12, 15) (Fig. 8). La similitud de estas enfermedades con las enfermedades priónicas hace que tengan características similares a las enfermedades infecciosas, de tal manera que se puedan desarrollar terapias inmunológicas dirigidas a epítomos específicos de las proteínas involucradas en estas neuropatías. Hay

estudios que han demostrado la efectividad de la inmunoterapia, ya que hay evidencias de que es capaz de frenar el avance de la enfermedad y puede proteger frente a la enfermedad en muchos modelos animales. (12, 18)

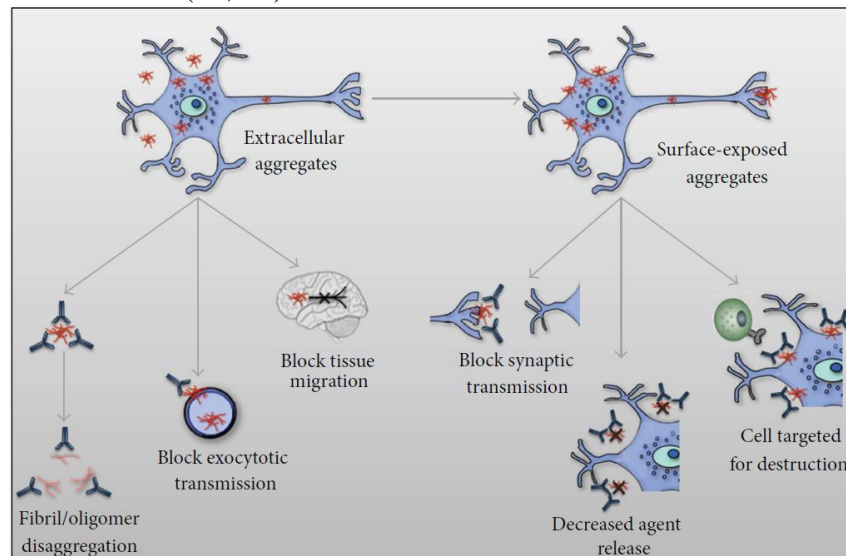


Figura 8. Principales dianas terapéuticas para frenar la propagación de la enfermedad de Alzheimer. Los anticuerpos son desarrollados pueden ser capaces de unirse a las proteínas liberadas, de tal manera que se impida la propagación de la misma. Por otra parte también pueden unirse a las proteínas asociadas a tejido enfermo, de tal manera que estas células quedan marcadas y son destruidas por el sistema inmune (12)

El desarrollo de este tipo de terapias sigue siendo complicado porque se basan en desencadenar **respuestas inmunes** frente a proteínas que se expresan de manera fisiológica. Además, los anticuerpos administrados deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. El biomarcador más característico del Alzheimer es la proteína β -amiloide y la consecuente formación de placas neuríticas. Este hecho convierte a esta proteína en la diana terapéutica por excelencia más usada para desarrollo de nuevos tratamientos basados en la **inmunización activa y pasiva**. (12, 18) Los resultados que se han obtenido hacen que este tipo de terapia sea la más efectiva en cuanto a la prevención de la enfermedad. La mayor parte de anticuerpos en estudio están enfocados en el **A β -42**, que se cree que es el principal oligómero implicado en la formación de las placas seniles. Se ha testado la administración pasiva de anticuerpos frente a A β -42 es capaz de mejorar las regiones encargadas del aprendizaje y la memoria pero no tiene efectos frente a la formación de las placas seniles. Además, al no ser específico de las isoformas tóxicas la administración de estos anticuerpos desencadenan reacciones cruzadas con las isoformas no tóxicas y en consecuencia efectos adversos a nivel cerebral. (12,19).

Se han desarrollado anticuerpos dirigidos a los **fragmentos N-terminal de A β -42** y han demostrado reducir el avance de la enfermedad en modelos transgénicos animales. La administración pasiva de estos anticuerpos han supuesto una mejora en cuanto a la formación de placas neuríticas, disminución de la activación de la astrogliosis reactiva y el deterioro cognitivo en ratones transgénicos. Por otra parte también tiene efectos sobre la actividad de las neuronas, ya que en los estadios más avanzados de la enfermedad mejora el funcionamiento neuronal y mantiene la plasticidad sináptica. Otra posible terapia estudiada es la administración pasiva de **IgG por vía intravenosa**. Esta terapia consiste en administrar anticuerpos policlonales que son capaces de inhibir la oligomerización y la toxicidad en cultivos celulares. Aunque impida la oligomerización no se ha visto una mejoría de los síntomas ni alteración de los niveles de los biomarcadores involucrados en la enfermedad (12, 19, 20).

Otra terapia en desarrollo es la obtención de anticuerpos y/o **anticuerpos intracitoplasmáticos** que sean capaces de secuestrar la proteína β - amiloide. Los anticuerpos intracitoplasmáticos tienen actividad enzimática, y su unión a β -amiloide supone su inactivación, por lo que se consigue que la enfermedad no siga progresando. Actualmente cabe destacar el desarrollo de c23.5, con actividad serin proteasa y hk14, con actividad carboxilpeptidasa. Ambos intracuerpos son capaces de degradar β -amiloide en fragmentos no tóxicos. En definitiva son capaces de reducir la producción y agregación de β -amiloide. También están en desarrollo terapias que frenan la propagación y agregación de la proteína tau. En cuanto a la inmunización activa consta de una vacuna conjugada con residuos N-terminal de β -amiloide. También se ha empleado como terapia terapéutica la proteína tau. Se ha conseguido la inmunización activa con los epítomos hiperfosforilados de tau y pasiva con anticuerpos específicos. Estas dos últimas terapias han demostrado reducir el deterioro cognitivo y la agregación de tau hiperfosforilada en modelos animales (12).

6. CONCLUSIONES.

La dificultad de estudio del cerebro humano hace que la información que se tiene acerca de la enfermedad de Alzheimer se base en hipótesis basadas en estudios realizados en tejidos cerebrales de personas que han sufrido la enfermedad o modelos animales. Las principales biomarcadores de la enfermedad son las proteínas β -amiloide y tau hiperfosforilada.

Las alteraciones que pueden surgir en el metabolismo de ambas proteínas hacen que se produzcan proteínas anómalas, de tal manera que se forman agregados que se van extendiendo por todas las regiones del cerebro. Las principales hipótesis indican que estas proteínas tienen la capacidad de propagarse por las distintas regiones cerebrales por diversos mecanismos no convencionales, aunque hay teorías de que la transmisión podría ser por vía sináptica. Los estudios realizados hasta el momento indican que las regiones afectadas coinciden para las distintas proteínas de las distintas proteinopatías. La ruta de distribución de las distintas proteínas puede deberse a la vulnerabilidad de distintos núcleos neuronales ante la toxicidad de los agregados.

Las teorías de propagación hasta el momento han sido de vital importancia para el desarrollo de terapias que sean capaces de frenar el avance de la enfermedad o de prevenir su aparición. Actualmente están en ensayos diversas terapias de inmunización, tanto activa como pasiva que detectan los oligómeros de β -amiloide e impiden la propagación de los mismos. La dificultad del desarrollo de las mismas radica en que las proteínas que se atacan se presentan de manera fisiológica en el cerebro sano, por lo que se deben buscar las isoformas implicadas en la enfermedad para evitar reacciones cruzadas y en consecuencia reducir la incidencia de reacciones adversas.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización mundial de la salud. OMS. Demencia. [Internet]. [Consultado 1 mar 2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Confederación española del Alzheimer. CEAFA. El Alzheimer: la enfermedad. [Internet]. [Consultado 2 mar 2019]
3. Alzheimer's association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer & dementia. 2019 [Consultado 27 feb 2019] 15 (3): 321-387. Disponible en [https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260\(19\)30031-7/fulltext](https://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260(19)30031-7/fulltext)
4. Takeda, S. Progression of alzheimer disease, tau propagation and its modificable risk factors. Neuroscience Research [Internet] 2018 [Consultado 23 Mar 2019]. 36-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010218301883>.
5. Zhong-Yue Lv et all. Spreading of Pathology in Alzheimer's Disease. Neurotoxicity Research [Internet] 2017 [Consultado 27 feb 2019]. 36(4):707-722. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-017-9765-2>.
6. Dubal, D. The way of tau secretion and synaptic dysfunction. Trends in molecular medicine. [Internet] 2018 [Consultado 1 mar 2019] 24(7): 595-597. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491418301035>
7. Cox, K. et all.. Analysis of isoform-specific tau aggregates suggests a common toxic mechanism involving similar pathological conformations and axonal transport inhibition. Neurobiology of aging [Internet] 2016 [Consultado 3 Mar 2019] 47:113-126. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019745801630152X>
8. Antón-González, C et all. Cronopatología de las enfermedades priónicas. Rev Neurol [Internet] 2004 [Consultado 15 mar 2019] 39 (10): 962-965. Disponible en <https://www.neurologia.com/articulo/2004239>.
9. Das, A.S, Zou W. Prions. Beyond a single protein. Clinical Microbiology Reviews. [Internet] 2016 [Consultado 5 Mar 2019]. 29(3): 633-658 Disponible en <https://cmr.asm.org/content/cmr/29/3/633.full.pdf>
10. Budka, H, Kovacs, G. Molecular Pathology of Human Prion Diseases. Int. J. Mol Sci [Internet] 2009 [Consultado 2 Mar 2019]. 10: 976-999. Disponible en <https://www.mdpi.com/1422-0067/10/3/976/pdf>
11. Diamond, M, Frost, B. Prion-like Mecanism in Neurodegenerative Diseases. Nat Rev Neurosci [Internet] 2010 [Consultado 1 abr 2019. 11(3): 155-159. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648341/>
12. Marciniuk, K et all. Evidence for Prion-Like Mechanisms in Several Neurodegenerative Diseases: Potential Implications for Immunotherapy. Clinical and Developmental Immunology [Internet] 2013 [Consultado 1 Mar 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228054>
13. Jucker, M, Walker. L. Pathogenic Protein Seeding in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders, Ann Neurol. [Internet] 2011 [Consultado 1 May 2019] 70(4): 532-540. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3203752/>
14. Constanzo, M, Zurzolo, C. The cell biology of prion-like spread of protein aggregates: mechanism and implication in neurodegeneration. Biochem J. [Internet] 2013 [Consultado 6 May 2019] 452: 1-17. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/a4f0/2a7a5f45fe7466e7671fc53953ba8ebd8bd7.pdf>

15. Walsh, D., Selkoe, J. A critical appraisal of the pathogenic protein spread hypothesis of neurodegeneration. *Nature review Neuroscience*. [Internet] 2016 [Consultado 1 May 2019] 17: 251-260. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrn.2016.13>
16. Braak, H., Del Trecidi K. Alzheimer's pathogenesis: is there neuron –to-neuron propagation? *Acta Neuropathol*. [Internet] 2011. [Consultado 1 may 2019] 121: 589-595. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Kelly_Del_Trecidi/publication/51073537_Alzheimer%27s_pathogenesis_Is_there_neuron-to-neuron_propagation/links/550013320cf260c99e8f2aaf.pdf
17. Jackson, W. Selective vulnerability to neurodegenerate disease: the curious case of Prion Protein. *The Company of biologists*. [Internet] 2014 [Consultado 1 May 2019] 7: 21-29. Disponible en: <http://dmm.biologists.org/content/dmm/7/1/21.full.pdf>
18. Rovis, T., Legname, G. Prion protein-specific antibodies-development, modes of action and therapeutics application. *Viruses*. [Internet] 2014. [Consultado 1 may 2019] 6: 3719-3737. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/6/10/3719/pdf>
19. Lemere, C., Masliah, E. Can Alzheimer disease be prevent by amyloid- β immunotherapy? *Nature Review Neurology*. [Internet] 2010 6(2): 108-119 [Consultado 1 May 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2864089/>
20. Schenk, D. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beggining. *Nature*. [Internet] 2002. [Consultado 1 May 2019] 3: 824-828. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Dale_Schenk/publication/11097969_Amyloid-immunotherapy_for_Alzheimer%27s_disease_The_end_of_the_beginning/links/54d8cd8e0cf24647581c0e09/Amyloid-immunotherapy-for-Alzheimers-disease-The-end-of-the-beginning.pdf