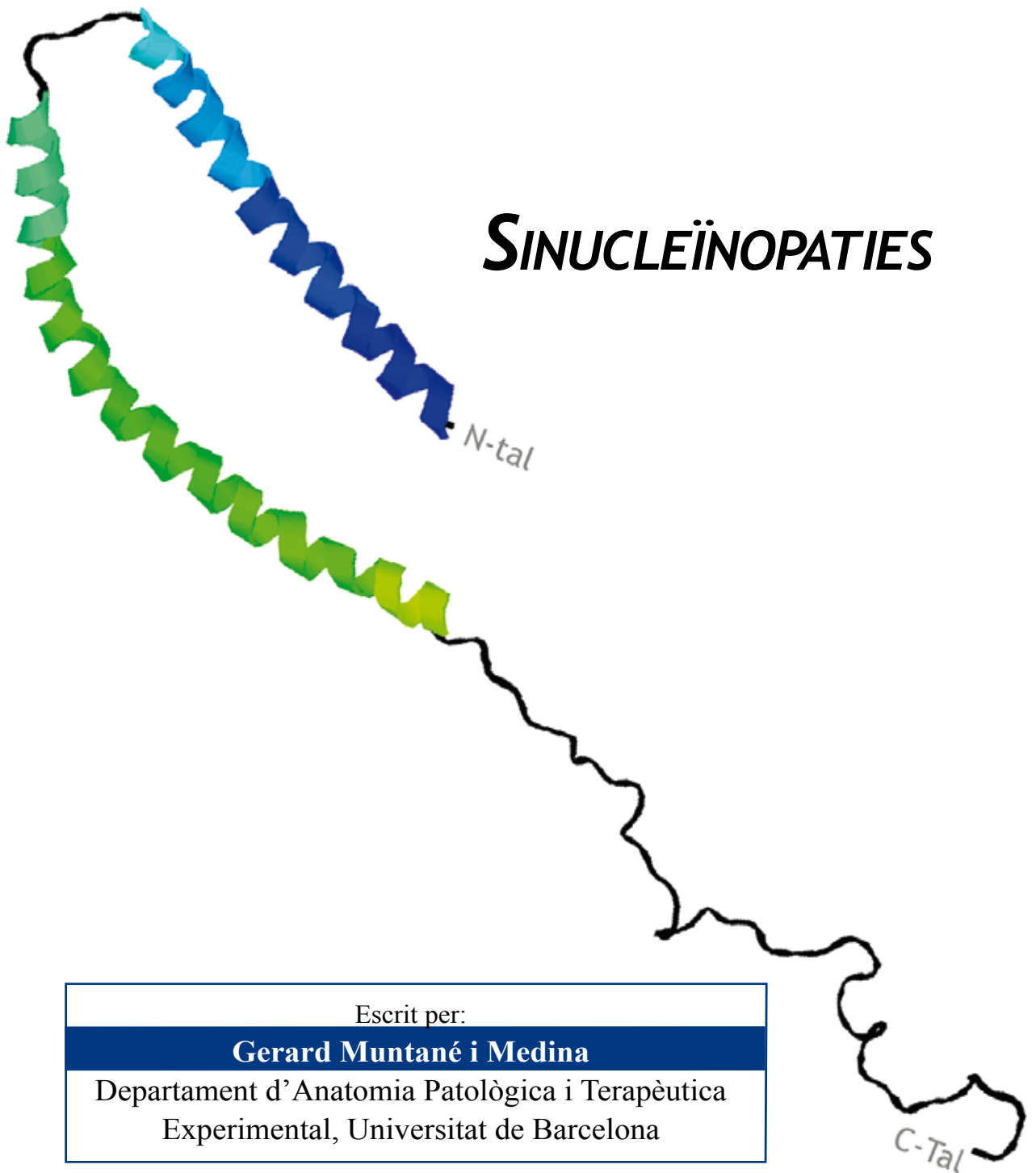


SINUCLÈINOPATIES



Escrit per:

Gerard Muntané i Medina

Departament d'Anatomia Patològica i Terapèutica
Experimental, Universitat de Barcelona

Les sinucleïnopaties són un grup divers de malalties neurodegeneratives que comprèn la demència amb cossos de Lewy (DLB), la malaltia de Parkinson (PD) i l'atròfia multisistèmica (MSA). Totes aquestes malalties comparteixen una lesió comú, produïda per formes agregades i filamentoses de diferents proteïnes, entre les quals la proteïna anomenada α -sinucleïna n'és la més abundant.

Aquests agregats proteics, que afecten diferents poblacions de neurones o glia depenent de quina sigui la malaltia, formen part dels cossos de Lewy (LB), de les neurites distròfiques de Lewy (LN) i de les inclusions citoplasmàtiques glials (GCI); tots ells marcadors en cervell post mortem d'aquestes malalties.

En els últims anys hi ha una tendència a agrupar la demència amb cossos de Lewy i la malaltia de Parkinson en un espectre que formaria part de la mateixa patologia. Així doncs, la demència amb cossos de Lewy seria com un estadi avançat de la malaltia de Parkinson.

Durant molt de temps s'ha intentat explicar l'etiologia d'aquestes malalties mitjançant un sol mecanisme; tot i això, sembla ser cada cop més possible l'origen multifactorial d'aquestes malalties, amb la implicació de diversos factors.

α -SINUCLEÏNA

L' α -sinucleïna pertany a una família de proteïnes anomenades sinucleïnes, de la qual actualment es coneixen 3 membres: α , β i γ -sinucleïna. Són proteïnes solubles estretament relacionades entre elles que deriven de tres gens diferents, descrits tan sols en vertebrats.

La primera sinucleïna es va descriure el 1988 a partir d'òrgans elèctrics del peix Torpedo (Torpedo californica) i de cervell de rata, i és la que es coneix amb el nom d' α -sinucleïna. Anteriorment, però, un pèptid equivalent als residus del 61 al 95 d'aquesta proteïna s'havia aïllat també en plaques senils riques en amiloide en malalts d'Alzheimer i havia estat anomenada Component No Amiloide (NAC).

La β -sinucleïna és una proteïna altament homòloga a la primera. La seva seqüència es va aïllar en cervell boví i se la va anomenar fosfoneuroproteïna-14.

Totes dues formes es troben en el citosol de les cèl·lules i estan molt enriquides en terminals sinàptics. La forma α és ubiqüa al cervell i també s'ha caracteritzat en altres teixits com les plaquetes, mentre que la forma β es troba especialment en el telencèfal (còrtex cerebral i ganglis basals).

El tercer membre de la família, la γ -sinucleïna, es va identificar primer com a gen específic del càncer de mama. L'expressió de la proteïna s'ha identificat

predominantment en el sistema nerviós perifèric, però també en cervell, tumors d'ovari, l'epiteli olfatiu i l'epidermis.

La funció biològica d'aquestes proteïnes resta gairebé desconeguda, però diverses línies de recerca suggereixen que poden tenir una funció important en processos associats a les sinapsis. Pel que fa a la γ -sinucleïna es desconeix totalment quina podria ser la seva funció, però es creu que podria estar involucrada en tumorigènesi. Fins al moment, tots els estudis realitzats senyalen l' α -sinucleïna com la proteïna involucrada en els mecanismes neurodegeneratius en les sinucleïnopaties. L' α -sinucleïna sembla ser capaç d'interaccionar amb les vesícules sinàptiques i pot estar també implicada en les vies de transducció de senyals inhibint de manera específica la fosfolipasa D2, encarregada de dirigir les vesícules. Es creu també que pot tenir una funció regulant la transmissió dopaminèrgica, ja que els ratolins nuls per α -sinucleïna presenten una alliberació alterada de dopamina i presenten valors de dopamina més baixos a l'estriat. També, juntament, amb els altres dos membres de la família, és capaç de funcionar com a xaperonina (ajudant al plegament d'altres proteïnes). Tot i aquestes evidències, la funció de l' α -sinucleïna en condicions normals és gairebé desconeguda.

Quant a la seva estructura, és una proteïna molt dinàmica i depenent del context pot adoptar una conformació o una altra: es troba de forma desplegada en solució aquosa, com a hèlix alfa en presència de fosfolípids àcids, en conformació de fulla beta en els agregats insolubles de cossos de Lewy i possiblement en altres conformacions en nivells superiors de compactació i agregació d'agregats proteics. Aquesta plasticitat estructural de la proteïna sembla que podria tenir un paper central en la seva funció, degut a l'important conservació de la seqüència que existeix entre diferents espècies.

AGREGATS D' α -SINUCLEÏNA

Un marcador neuropatològic fonamental en el diagnòstic de les sinucleïnopaties és la formació de precipitats de fibres o de formes oligomèriques de sinucleïna, la qual cosa dona nom al grup de malalties al que ens referim: sinucleïnopaties.

La distribució neuronal i glial, així com regional d'aquests agregats d' α -sinucleïna en el cervell depèn dels diferents tipus de malalties. En neurones podem trobar les anomenades neurites de Lewy (LN) i en les neurites distròfiques i al voltant del nucli els anomenats cossos de Lewy (LB), aquests són els marcadors neuropatològics que es troben a la malaltia de Parkinson i la demència amb cossos de Lewy. En el cas de l'atròfia multisistèmica, el que trobem són inclusions citoplasmàtiques glials d' α -sinucleïna, així com inclusions neuronals nuclears i citoplasmàtiques (Figura 1).

Els cossos de Lewy, que van ser descrits per Friederich Lewy el 1912, són unes inclusions intraneuronals altament insolubles en què, com hem dit abans, α -sinucleïna n'és el component principal. Tot i així, també hi trobem un gran nombre de proteïnes, que inclouen la ubiqüitina i la sinfilina, així com enzims, lípids, etc.

La raó i el mecanisme pels quals es formarien aquests agregats proteics romanen encara bastant desconeguts. Sembla ser que la interacció aberrant d' α -sinucleïna amb d'altres proteïnes podria ser la causant de la precipitació d'aquestes en agregats filamentosos que s'ubiqüitarrien i donarien lloc als cossos de Lewy típics. Podria ser també una resposta relacionada amb l'agresoma, per tal de facilitar l'eliminació d'aquestes proteïnes potencialment citotòxiques. Aquesta teoria explicaria el fet de trobar sinucleïna al voltant del nucli ja que la seva localització normal és al terminal sinàptic.

En els últims anys, l'estrès oxidatiu està guanyant importància a l'hora d'explicar fenòmens neurodegeneratius, i sembla ser que podria provocar l'agregació de sinucleïna.

Quan es formen aquests agregats s'inicien processos secundaris associats al dany cel·lular, entre els quals podem trobar l'exitotoxicitat, la generació de radicals lliures (oxidació) i una resposta inflamatòria que porten a la mort neuronal.

MALALTIA DE PARKINSON

L'any 1817, un metge londinenc anomenat James Parkinson va publicar el seu assaig: *Essay on the shaking palsy*, on descriu la malaltia que ell va denominar

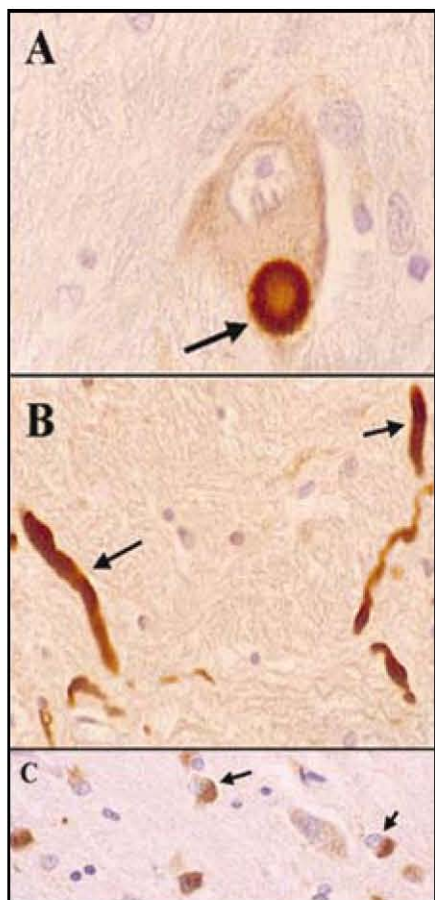


Figura 1. Marcatge amb α -sinucleïna d'un cos de Lewy (A) i neurites distròfiques (B) en la substància negra. Inclusions citoplasmàtiques gials en el tronc de l'encèfal, positives per α -sinucleïna (C). Imatges extretes de www.tlmed.com

paralís agitats i que actualment porta el seu nom: la malaltia de Parkinson. És un trastorn que, clínicament, es caracteritza per rigidesa, bradiquinèsia (lentitud de moviments), tremolor basal i inestabilitat postural, causades per la pèrdua de neurones dopaminèrgiques en la pars compacta de la substància negra i l'aparició més o menys estesa de cossos de Lewy i neurites distròfiques. És una malaltia extesa per tot el món que afecta tant a homes com a dones, tot i que amb una petita predominància sobre el sexe masculí. És una malaltia crònica i progressiva. Molts investigadors pensen i defensen que la malaltia és conseqüència d'una combinació de susceptibilitat genètica i exposició a diferents factors ambientals (pesticides, toxines,...), la qual cosa explicaria les diferències racials que es donen pel que fa a la preva-

lència de la malaltia, que varia segons la distribució geogràfica. Aquest fet es suma a la possibilitat de que l'origen de la malaltia estigui en els radicals lliures d'oxigen que es formen a la cèl·lula com a resultat de l'activitat normal i danyen la maquinària cel·lular. Tot i així, encara queda molt camí per tal de conèixer quins són els mecanismes mol·leculars que condueixen a la malaltia de Parkinson.

ETIOLOGIA DE LA MALALTIA

La malaltia de Parkinson és un desordre crònic i degeneratiu de les parts del cervell que controlen el sistema motor i es manifesta amb una pèrdua progressiva de la capacitat de controlar els moviments, i la podem trobar de forma esporàdica o hereditària, essent molt poc comú la forma hereditària. Fins al moment es desconeixen quins són els factors que causen les formes esporàdiques, tret d'alguns casos induïts per traumatismes, drogodependències i medicaments. En canvi, ja hi ha molt camí avançat pel que fa a l'estudi de les formes familiars; es co-

neixen ja diferents alteracions genètiques lligades a la malaltia, que ofereixen la possibilitat d'esbrinar quines podrien ser les vies a través de les quals es produeix aquesta degeneració de les vies dopaminèrgiques. Les formes familiars però, tan sols expliquen menys d'un 10% dels casos de Parkinson i acostumen a iniciar-se abans dels 50 anys d'edat.

Fins al dia d'avui s'han mapejat diverses mutacions, algunes de les quals estarien relacionades de forma directa amb la forma familiar de la malaltia i d'altres podrien augmentar la susceptibilitat de patir-la. La troballa de mutacions en el gen que codifica la proteïna α -sinucleïna va demostrar que la mateixa proteïna que es trobava formant part dels cossos de Lewy i neurites distròfiques, tenia una indiscutible importància genètica. A hores d'ara, s'han descrit 3 mutacions d' α -sinucleïna que generen formes autosòmiques dominants de la malaltia de Parkinson: a les posicions 30, 46 i 53. Aquestes mutacions, sembla ser, que per si soles ja són capaces de generar una proteïna mal plegada que promou la seva agregació. De la mateixa manera,

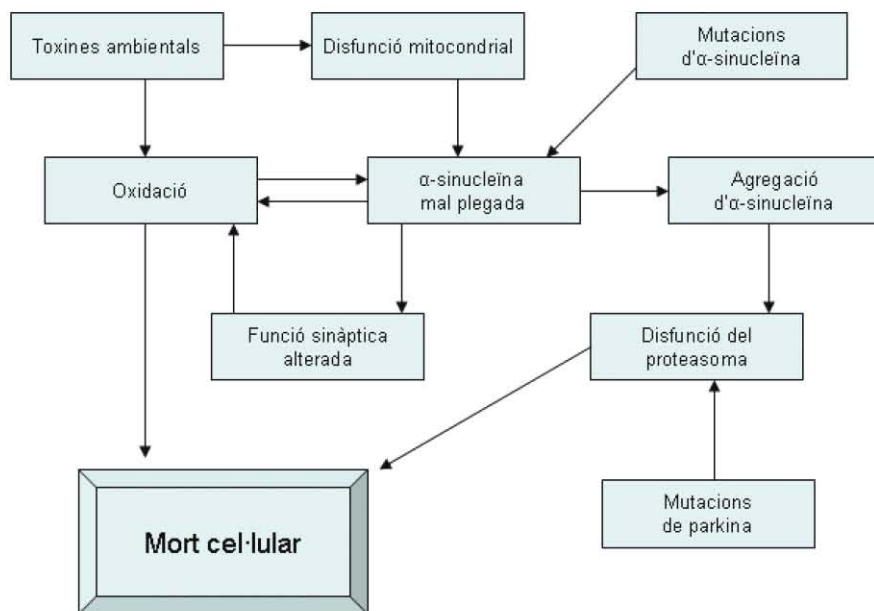


Figura 2. Model integrador dels factors proposats, que duen a la mort cel·lular en la malaltia de Parkinson i en la demència amb cossos de Lewy. Modificat a partir de J.L. Cummings

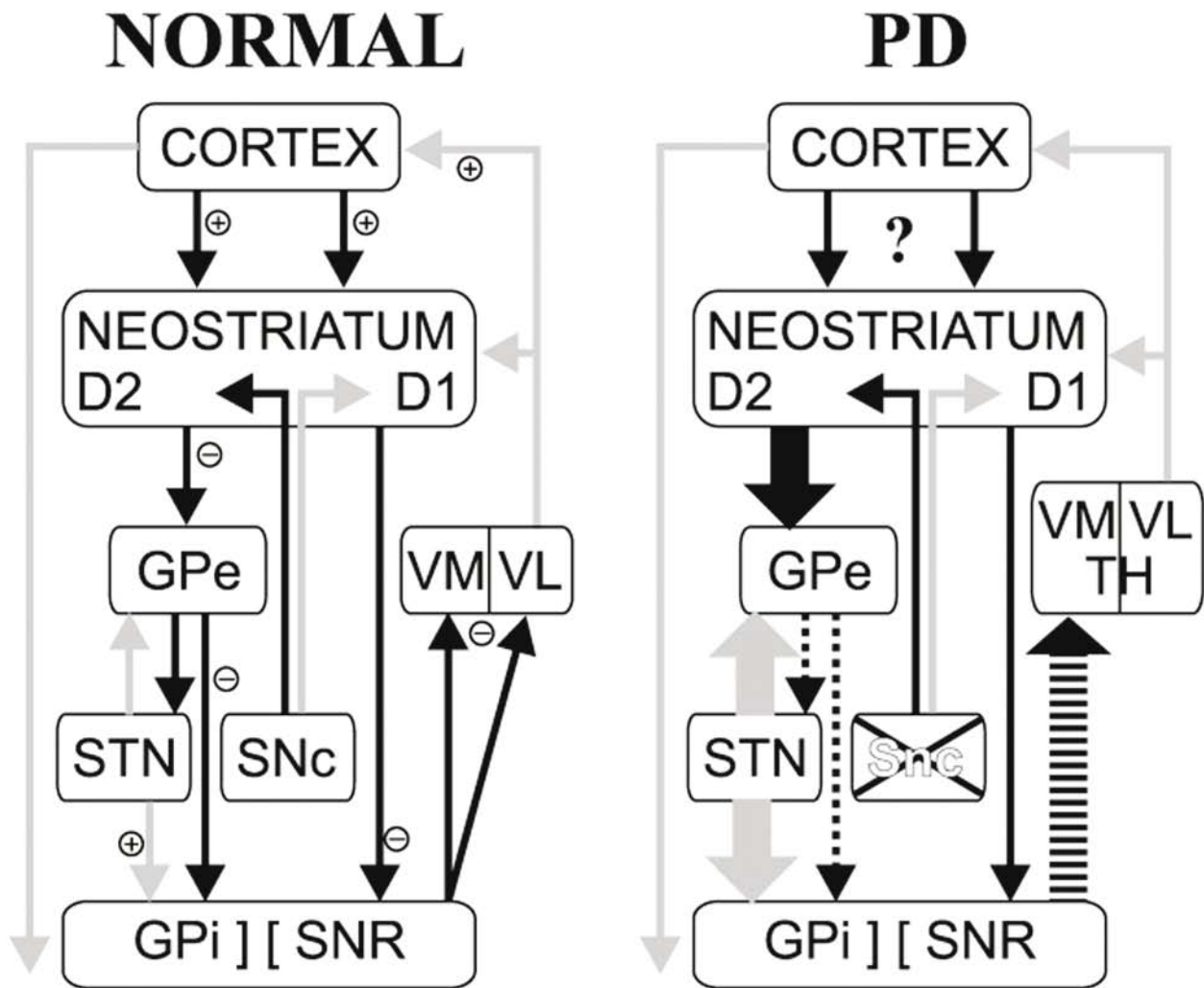


Figura 3. Diagrama esquemàtic del circuit establert a nivell de ganglis basals per mantenir el control motor, comparant la situació normal enfront la malaltia de Parkinson. En condicions normals l'alliberament de Dopamina en la substància negra, posa en marxa dues vies de senyalització motores sobre el còrtex: estimulant la via directa per mitjà dels receptors D1, i inhibint la via indirecta per mitjà dels receptors D2. Modificat a partir de K.A. Jellinger

casos de duplicacions i triplicacions en el mateix gen generen formes dominants de la malaltia.

Curiosament, la gran majoria de casos de malaltia Parkinson familiar no són deguts a mutacions en el gen de l' α -sinucleïna. Han estat descrites mutacions en el gen de la parkina (recessiva), de l'UCHL-1 (dominant), de la DJ-1 (recessiva) i de l'LRRK2 (dominant). D'altres mutacions en els gens que codifiquen el Nurr1, la sinfilina-1 i el complex I del mitocondri han estat descrites com a factors de susceptibilitat per a patir la malaltia. Totes aquestes troballes suggereixen la variabilitat genètica com el contribuent més gran a la malaltia del Parkinson.

La gran majoria de casos però, que s'inicien a partir dels 60 anys, són formes

idiopàtiques de la malaltia, o sigui, que se'n desconeix la causa que les generen. Tot sembla indicar, que en aquests casos, l'agent causant podrien ser tòxics ambientals que generarien un dany oxidatiu a la cèl·lula, la qual cosa produïria un mal plegament de l' α -sinucleïna, amb la conseqüent acumulació, disfunció del proteasoma i mort neuronal (Figura 2). La veritat però, és que encara queda molt camí per avançar i poder trobar una resposta a tot aquest enteranyinat de factors que predisposen a cada persona a patir la malaltia.

NEUROPATOLOGIA DE LA MALALTIA

La lesió fonamental en aquesta malaltia la trobem en la pars compacta de la substància negra (SN) que forma part dels

ganglis basals del cervell. Els ganglis basals estan formats per la substància negra, el cos estriat, el globus pàlid i el nucli subtalàmic de Luys i tenen una xarxa complexa d'intercomunicació entre ells i amb altres zones del cervell, com el còrtex motor. Aquesta complexa xarxa controla els moviments i és la que trobem alterada en la malaltia de Parkinson (Figura 3). La SN està situada en el mesencèfal i el seu tret distintiu és la presència de grans de melanina en l'interior de les neurones, consta de dues parts, en la pars compacta les neurones amb melanina estan molt juntes i, en canvi, en la pars reticulata estan molt més separades. En la malaltia de Parkinson, el que es produeix és una desaparició progressiva de les neurones dopaminèrgiques amb la conseqüent despigmentació de la

MALALTIA	TRACTAMENT	OBJECTIU
<i>Parkinson</i>	- Anticolinèrgics, amantadina, sel eginina (inici malaltia) - Levodopa (casos avançats) Cirurgia sobre la part danyada (5% dels casos)	Reduir la velocitat de progressió de la malaltia. Controlar els símptomes i els efectes secundaris dels fàrmacs que s'utilitzen.
<i>Demència amb cossos de Lewy</i>	Inhibidors de la colinesterasa	Reduir l'apatia, l'ansietat i les al·lucinacions
<i>Atròfia multisistèmica</i>	- Anticolinèrgics (transtorns lleus) - Vasoconstrictors, inhibidors de la MAO,..(controlar pressió arterial)	Controlar els símptomes
<i>Malaltia de Haller-vorden-Spatz</i>	- No existeix un tractament específic - Vitamines, pantotenat, coenzim Q	Controlar els símptomes

Taula 1. Tractaments actuals: Avui en dia, encara no existeix curació per cap dels trastorns neurodegeneratius provocats per l'agregació d' α -sinucleïna. Fins al moment l'estratègia es dirigeix a controlar-ne els símptomes i intentar que el pacient no empitjori, tot i així molts cops el resultat del tractament és decepcionant, empitjorant o manifestant efectes secundaris. Una de les grans esperances, que encara es troba en estadis experimentals, són els transplants de cèl·lules amb la intenció de restablir les pèrdues de funcionalitat dels diferents tipus cel·lulars

zona, mentre s'observa en les neurones encara vives les incursions anomenades cossos de Lewy. La degeneració axonal d'aquestes cèl·lules explica la disminució de dopamina en l'estriat i l'error en la transmissió dopaminèrgica típiques de la malaltia.

Quan la dopamina que arriba en condicions normals a l'estriat es redueix un 60%, es comencen a presentar els primers símptomes de la malaltia, fins llavors el malalt no manifestava els aspectes clínics, però les seves neurones ja patien els canvis de la malaltia; són el que s'anomenen els estadis primerencs. L'estadiatge actualment acceptat, és el proposat pel doctor Braak, en el qual els primers símptomes motors, no apareixerien fins a l'estadi 3, així, quedarien dos estadis inicials amb afectació, però sense manifestacions clíniques, que són de gran utilitat per als científics per estudiar els processos patològics inicials lligats a la malaltia (Figura 4).

La malaltia de Parkinson, és un trastorn en què es pot observar una clara correlació entre la neuropatologia i la clínica, ja que els ganglis basals tenen com a funció el manteniment de la postura del cos i extremitats i la generació de moviments espontanis i automàtics.

PATOGENÈSI DE LA MALALTIA

La malaltia de Parkinson, com hem dit abans, pot tenir un origen multifactorial. Entre ells trobaríem els factors ambientals que intervindrien sobre individus susceptibles genèticament, enmarcats en un terreny disposat per l'envelliment neuronal, el qual seria un factor clau i desencadenat de la malaltia.

En la malaltia de Parkinson podem trobar diferents processos desencadenants de mort cel·lular. Entre ells hi ha: deficiències mitocondrials, alteracions en l'homeostasi del calci intracel·lular, l'agregació de l' α -sinucleïna i conseqüent formació dels cossos de Lewy, activació

de caspases i canvis inflamatoris promoguts per la microglia. Aquests factors desencadenen una cascada de processos que inclouen la generació de radicals lliures, trastorns oxidatius, agregació d' α -sinucleïna i anomalies en la funció mitocondrial.

En la malaltia de Parkinson, tots els sistemes segrestadors de radicals lliures i el glutatí es troben a nivells subòptims, mentre que s'indueix encara més el cicle de l'estrès oxidatiu, concluint aquest procés amb l'oxidació de proteïnes, lípids i ADN.

En la figura 4 podem veure un model esquemàtic dels múltiples factors que es veuen involucrats en la mort neuronal en la malaltia de Parkinson.

DEMÈNCIA AMB COSSOS DE LEWY

La demència amb cossos de Lewy és, actualment, la segona forma més comuna de demència progressiva després de la malaltia d'Alzheimer. És una forma de

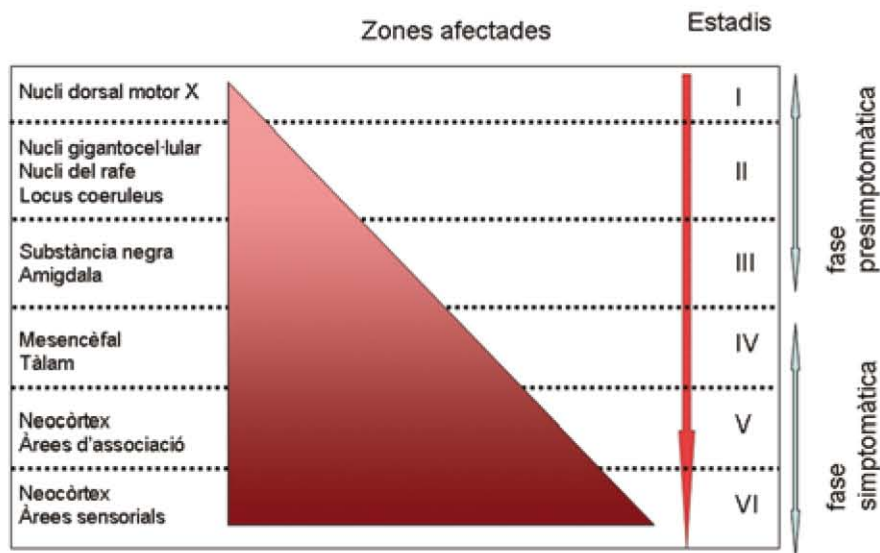


Figura 4. Estadiatge proposat per Braak en les sinucleïnopaties

demència descrita recentment a partir de mètodes de marcatge desenvolupats a partir de finals dels anys 80. A partir de llavors aquesta malaltia, abans classificada erròniament com malaltia d'Alzheimer, de Parkinson o una superposició d'ambdues, i que representa el 10 o el 15% dels casos de demència, va passar a ser una entitat pròpia relacionada amb dipòsits de Lewy. Les principals característiques clíniques d'aquesta malaltia són deteriorament mental, parkinsonisme d'intensitat variable, trets psicòtics amb al·lucinacions visuals i fluctuacions cognitives.

Fins al dia d'avui no hi ha una clara definició per a la demència amb cossos de Lewy, i es debat si aquesta malaltia és una entitat diferent de la malaltia de Parkinson o, en canvi, n'és una continuació. L'any 1998, el Dr. Daniel Perl va proposar que els trastorns degeneratius majors havien d'estar interrelacionats. Suggestia que formarien part d'un continu on la demència amb cossos de Lewy estaria al mig, la malaltia de Parkinson es situaria en una banda i la malaltia d'Alzheimer en l'altra. A favor d'aquesta hipòtesis, cal dir que, al voltant del 50% dels casos de malaltia de Parkinson acaben presentant símptomes de demència en presència, molts cops, de plaques senils; i al voltant del 50% dels casos

d'Alzheimer van acompanyats de cossos de Lewy en el còrtex.

Aquesta teoria però, encara que vistosa, és una mica confosa, tot i que són aquests treballs, junt amb l'estadiatge proposat per Braak (figura 3), els que fan que cada cop més s'intenti englobar la demència amb cossos de Lewy i la malaltia de Parkinson dins d'un mateix espectre.

ETIOLOGIA DE LA MALALTIA

Es desconeixen totalment quines són les causes que porten a aquesta malaltia. Tot i que la major part dels casos de demència amb cossos de Lewy són esporàdics, hi ha unes quantes famílies en les que la malaltia està causada per anomalies genètiques en el gen de l' α -sinucleïna, la proteïna que, com hem dit abans, està implicada en la formació dels cossos de Lewy. S'ha descrit també, una mutació en el gen de l' α -sinucleïna (en la posició 46) que provocaria la malaltia, a més a més de duplicacions o triplicacions d'aquest mateix gen. En aquestes famílies els casos es poden presentar tant en forma de malaltia de Parkinson com en forma de malaltia amb cossos de Lewy, la qual cosa aporta una forta evidència de què aquests dos trastorns degeneratius comparteixen una base comú.

S'ha observat també, la sobreexpressió

de l'al·lel 4 del gen de l'ApoE en un alt percentatge de malalts, la qual cosa el situa com un candidat factor de risc en aquesta malaltia.

NEUROPATOLOGIA

La demència amb cossos de Lewy i la malaltia de Parkinson comparteixen una gran quantitat de característiques. Però, a diferència de la malaltia de Parkinson, en la demència amb cossos de Lewy, s'observen els cossos de Lewy de manera difusa en el cervell. En la malaltia de Parkinson es troben els cossos de Lewy sobretot en neurones monoaminèrgiques de la substància negra i altres nuclis del tronc de l'encèfal i el diencèfal, són els anomenats: cossos de Lewy clàssics. En la demència amb cossos de Lewy, trobem el que en diem: cossos de Lewy de tipus cortical. Aquests, presenten una immunoreactivitat un xic diferent, per la qual cosa han estat molt difícils de detectar mitjançant tècniques convencionals. Es distribueixen pel sistema límbic, àrees d'associació del neocòrtex, diencèfal i pel tronc encefàlic. Sembla ser que es presenten en poblacions de neurones piramidals i interneurons gabaèrgiques.

Només el 20% dels casos de demència amb cossos de Lewy, es presenten de forma "pura", és a dir, que no van acompanyats d'altres histopatologies. Tot i així, acostumen a presentar tots els símptomes de la demència, el que fa pensar que la patologia causada pels cossos de Lewy per si sola, és suficient per patir la malaltia completa. A part dels cossos de Lewy, trobem també, en tots els casos, neurites de Lewy, que es troben en regions com són el nucli caudat, el putamen, el claustr, el tàlem i l'amígdala.

La gran majoria dels casos de demència amb cossos de Lewy, solen presentar en el cervell canvis típics de la malaltia d'Alzheimer, a part de la sinucleïnopatia en si. Es troben abundants plaques d'amiloide en el neocòrtex i en l'hipocamp, però en canvi escassos cabdells neurofibril·lars (NFT). És el que s'anomena la forma "comú" de la malaltia, degut a la seva elevada incidència respecte la forma "pura".

Diversos estudis suggereixen que la severitat de la demència es correlaciona perfectament amb el nombre de cossos de Lewy que es troben en el còrtex frontal dels malalts. Així doncs, podríem dir que la malaltia és resultat del dany provocat per l'agregació de proteïnes en cossos de Lewy i neurites de Lewy.

Sembla que existeix una vulnerabilitat diferencial de subtipus cel·lulars a partir d'una desregulació de proteïnes concretes. Això s'ha observat estudiant cervells de malalts de Parkinson en els que s'ha pogut comprovar que hi ha una evolució gradual en la patologia de tipus de Lewy (Figura 2).

ALTRES SINUCLEÏNOPATIES

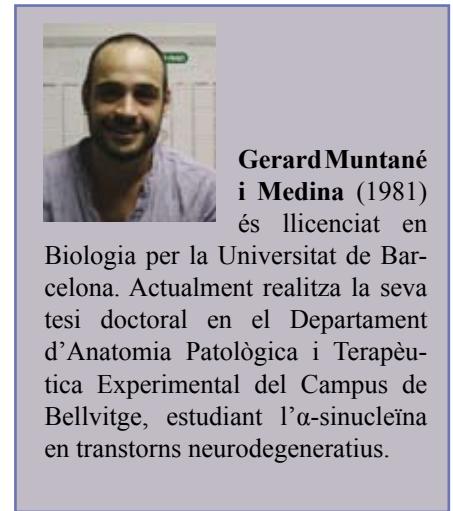
- **Atròfia Multisistèmica (MSA):** L'atròfia multisistèmica és una malaltia molt enigmàtica i desconeguda encara avui dia. Es tracta d'una malaltia neurodegenerativa esporàdica que es manifesta amb parkinsonisme, ataxia cerebel·lar i disfunció del sistema autònom. Es caracteritza per la pèrdua neuronal i astrocitosi en la substància negra i l'estriat, i pèrdua de neurones en el sistema autònom.

En aquesta malaltia no es troben cossos de Lewy neuronals com en les anteriors, sinó que presenta inclusions citoplasmàtiques glials en el tronc de l'encèfal, així com inclusions nuclears i citoplasmàtiques, on α -sinucleïna n'és la proteïna dominant.

Es desconeix totalment quin és el mecanisme molecular que dóna lloc als dipòsits d' α -sinucleïna en les cèl·lules glials, però sembla que podria estar causat per una expressió ectòpica o anormal d' α -sinucleïna, ja que és una proteïna neuronal i relacionada amb les terminacions sinàptiques, que sorprenentment es troba formant dipòsits en la cèl·lula glial.

Pel que fa a l'aspecte genètic, no s'han descrit mutacions lligades a la malaltia, la qual cosa en complica el seu estudi. Hi ha evidències però, d'alteracions en el sistema oxidatiu, ja que s'han trobat alteracions en el ferro i la ferritina a la substància negra i l'estriat de pacients amb atròfia multisistèmica.

- **Malaltia de Hallervorden-Spatz:** Actualment anomenada Neurodegeneració amb Acúmul de Ferro al Cervell de tipus I (NBIA I), és una malaltia que encara resta molt poc estudiada, es caracteritza per dipòsits de ferro en



Gerard Muntané i Medina (1981)

és llicenciat en Biologia per la Universitat de Barcelona. Actualment realitza la seva tesi doctoral en el Departament d'Anatomia Patològica i Terapèutica Experimental del Campus de Bellvitge, estudiant l' α -sinucleïna en trastorns neurodegeneratius.

els ganglis basals. Els afectats presenten tremolors, rigidesa de les extremitats, debilitat, convulsions i canvis en la visió. La gran majoria dels casos es deuen a alteracions en el gen que produeix la proteïna Pantotenat Cínasa 2. És un trastorn que encara resta molt poc estudiat, que alguns autors classifiquen dins de la família de les sinucleïnopaties i d'altres no, ja que en la majoria dels casos presenta dipòsits anormals d' α -sinucleïna, però no en tots i se'n desconeix totalment quin podria ser el mecanisme que conclou amb l'agregació d'aquesta proteïna.

REFERÈNCIES

Dickson DW i altres, *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. The International Society of Neuropathology (ISN) *Neuropathology Press*, 2003.

Braak H. i altres. *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. *Cell Tissue Research* 2004:318

Cristian Lavedan, *The Sinuclein Family*. *Genome Research* 1998:8

Cummings J.L., *Dementia with Lewy Bodies: Molecular Pathogenesis and Implications for Classification*, *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004:17