

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
LABORATORIO DE FISIOLÓGÍA

Doctorado Medicina Experimental
mención Neurociencias

ACTUALIZACIÓN
Biología de la
NEURODEGENERACIÓN

GLOSARIO

Enero 2011

4-HIDROXINONENOL (4-HNE)

Un metabolito intermediario de oxidación de lípidos que puede reaccionar con residuos cisteína, lisina o histidina dentro de proteínas para formar conjugados 4-HNE –proteína. Esto puede resultar en inhibición de la proteína. Es marcador de estrés oxidativo.

A

ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

Un ácido graso omega 6. Es el compuesto que da origen a los mediadores inflamatorios leukotrienos, tromboxanos, y prostaglandinas.

ÁCIDO ASCÓRBICO

Otra nombre para la vitamina C, un compuesto con propiedades antioxidantes que puede ayudar a proteger a las neuronas del daño de los radicales libres y de la toxicidad por glutamato.

ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Un ácido grado es un compuesto derivado de la degradación de las grasas. Los ácidos grasos esenciales son aquellos que no pueden ser producidos por el cuerpo, y por tanto deben obtenerse de la dieta.

AGREGACIÓN DE PROTEÍNAS

El proceso de formar agregados de proteínas. Las enfermedades ND tienen lesiones neuropatológicas características que implican depósitos de proteínas anormales intranucleares, citoplásmicas o extracelulares que se marcan con anticuerpos o se tiñen con plata. Cualquier asociación anormal de proteínas mal plegadas (o partes de proteína). Agregación es un proceso que comienza con la asociación anormal de dos moléculas y que tiene el potencial para formar estructuras más grandes que son visibles con microscopio. Esta definición es por tanto morfológica. Pequeños agregados puede ser solubles bajo muchas condiciones, pero grandes agregados son insolubles bajo condiciones fisiológicas. A nivel bioquímico, la agregación puede ser cualquier asociación anormal de proteínas mal plegadas (o partes de proteínas). Esta definición es importante, cuando los agregados bioquímicos pueden no ser visibles con técnicas convencionales de microscopio.

AGREGADO AMORFO

Agregados de proteínas sin fibrillas amiloide, con frecuencia con apariencia granular cuando se ve con microscopio electrónico.

AGREGADO OLIGOMÉRICO

Ensamblaje pequeño (5-10 nm) con apariencia globular, que comprende de 3 a 50 monómeros, lo que podría representar una agregación intermedio.

AGREGADO PROTEÍCO, AGRESOMA

Una región de la célula donde los agregados de proteínas se colectan. Ensamblaje de proteína anormal que resulta de la cohesión de dos o más proteínas monoméricas mal conformadas. Los agregados proteicos forman fibrillas amiloide que son a menudo resistentes a solubilización con detergentes iónicos después de hervir.

AGRESOMA

Un cuerpo de inclusión citoplasmático localizado en la región perinuclear cerca del centriolo que resulta de la colección de pequeños agregados de otras partes de la célula a través de transporte activo por microtúbulos.

AKINESIA

Carencia o pobreza de movimiento.

ALELOS

Copias del mismo gen en dos cromosomas diferentes. Los alelos pueden ser idénticos homocigotos o no idénticos heterocigotos. Una forma de un gen. Cada individuo recibe dos alelos de un gen, uno de cada padre biológico. Esta combinación es un factor entre muchos que influye en una serie de procesos en el cuerpo. En el cromosoma 19, el gen de la apolipoproteína E tiene formas comunes o alelos: ε2, ε3 y ε4.

ALOGENEICO

Un término que denota individuos, tejidos o células que son de la misma especie, pero antigénicamente distintos.

ALFA HELIX

Una estructura tridimensional de una proteína que toma una forma cilíndrica enrollada.

ALFA SINUCLEINA

Proteína asociada a la membrana de vesículas sinápticas. Mutaciones del gen SNCA en el cromosoma 6 se ha encontrado en casos de Parkinson familiar. La alfa sinucleína mutada tiene tendencia a oxidarse y a agregarse, se deposita y junto con otras proteínas como ubiquitina forma Cuerpos de Lewy característicos de Parkinson; parece estar asociada con compartimientos de membrana.

ALFATOCOFEROL

La forma de vitamina E encontrada más frecuentemente en el cuerpo humano. Actúa como un antioxidante y protege las membranas celulares y otras partes celulares que contienen grasa.

ALFATOCOTRIENOL

Una de las ocho formas diferentes de vitamina E. Se ha demostrado que protege a las neuronas del estrés oxidativo inducido por glutamato.

ALS, ver: Esclerosis lateral amiotrófica.

ALZHEIMER (ver Enfermedad de Alzheimer)

ALZHEIMER TRATAMIENTO CON DROGAS

Drogas que inhiben las enzimas de degradación de acetilcolina: **Tacrina** o Cognex en AD leve a moderada, puede ayudar a mejorar pensamientos, memoria, actividades diarias por años; **Donepezil** o Aricept en AD leve a moderada, igual a la anterior, estudios muestran que produce retardo en comienzo de síntomas por 6 meses; **Rivastigmina** o Exelon en AD leve a moderada igual a Tacrina; Galantamina o Reminil en AD leve a moderada igual a Tacrina.

Drogas que bloquean receptor NMDA de glutamato: **Memantina** o Namenda en AD moderada a severa, regula acción del glutamato. Puede ayudar a retardar pérdida de algunas funciones por un tiempo limitado. Se usan otras drogas para tratamiento sintomático de depresión, ansiedad y

alteraciones de sueño que pueden presentar los pacientes al enfrentar el destino inevitable de su enfermedad.

AMILOIDE

Agregados fibrilares insolubles compuestos de fibrillas amiloides, que pueden ser vistos con microscopio electrónico o resaltados por tinciones birefringentes usando rojo Congo.

AMILOIDE β

Fragmento de péptido formado por clivaje de proteína precursora de amiloide enlazada a la membrana, que forma grandes depósitos extracelulares dentro de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD).

AMPc

Una molécula señal sintetizada a partir del ATP. La reducción de AMPc puede ayudar a promover la autofagia en las células.

ANIÓN SUPERÓXIDO

Un tipo de radical libre que se forma por aceptar el oxígeno molecular un electrón extra en su órbita externa $^{\circ}O_2^-$.

ANTI-APOPTÓTICO

Tener la cualidad de prevenir o retardar la muerte celular programada.

ANTI-GLUTAMATO

Una propiedad de drogas que previenen la muerte neuronal por inhibir la toxicidad por glutamato.

ANTI-OXIDANTE

Una molécula que es capaz de reaccionar con radicales libres y neutralizarlos.

APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

Es una clase de apolipoproteína encontrada en el quilomión y lipoproteínas de densidad intermedia que se enlaza a un receptor específico en hepatocitos y células periféricas. Es esencial para el catabolismo normal de constituyentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Más recientemente se ha estudiado por su rol en procesos biológicos no directamente relacionados al transporte de lipoproteínas como enfermedad de Alzheimer e inmunoregulación.

APOLIPOPROTEÍNA E (APOE) GEN

Un gen en el cromosoma 19 implicado en hacer una proteína que ayuda a llevar el colesterol a la sangre. El alelo APOE ϵ_4 se considera un factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer y parece tener influencia en la edad de comienzo de la enfermedad-

La APOE es polimorfa con tres principales isoformas ApoE2, ApoE3, ApoE4, que se traducen en tres alelos del gen: ApoE- ϵ_3 normal y ApoE- ϵ_2 y ApoE- ϵ_4 disfuncional. Estas formas alélicas difieren por sustituciones de aminoácidos. Esto tiene profundas consecuencias fisiológicas: E2 está asociada con hiperlipoproteinemia tipo III. E3 se encuentra en 64% de la población, se considera el genotipo Apo E "neutral". E4 se ha implicado con aterosclerosis y enfermedad de Alzheimer, deterioro de función cognitiva y disminución de crecimiento de neuritas.

Esta variante E4 es el principal factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío. Caucásicos y japoneses que llevan los dos alelos E4 tienen entre 10 y 30 veces más chance el riesgo de desarrollar AD hasta los 75 años comparados con los que no tiene esos alelos. No se sabe exactamente cómo E4 causa esos efectos. Evidencias sugieren que hay interacción con amiloide. La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por acumular agregados de

péptido beta amiloide. Apolipoproteína E aumenta la degradación proteolítica de amiloide dentro y fuera de las células. Algunas isoformas de ApoE no son tan eficientes para catalizar esas reacciones como la isoforma ApoE, resultando en un aumento de vulnerabilidad a Alzheimer en individuos con esa variación genética. El importante papel de ApoE in AD fue identificado por análisis de *linkage* y luego por análisis de asociación que confirmaron el papel del alelo APE4. Aunque 40-65% de pacientes AD tiene al menos una copia de alelo 4, APOE4 no es determinante de la enfermedad, al menos un tercio de pacientes con AD son APOE4 negativo y algunos homocigotos APOE4 nunca desarrollan la enfermedad. Los que tienen los dos alelos E4 tiene hasta 20 veces el riesgo de AD. Así que el genotipo de más riesgo para AD es ApoE 4,4. El genotipo ApoE 3,3 es considerado de riesgo normal para AD.

APOPTOSIS

Muerte celular programada (PCD) que puede ocurrir en organismos multicelulares. Eventos bioquímicos llevan a cambios celulares morfológicos característicos y muerte. Estos cambios incluyen vesiculación de la membrana, pérdida de la asimetría y adherencia de la membrana, encogimiento de la célula, fragmentación nuclear, condensación de cromatina, fragmentación de ADN cromosomal. Apoptosis difiere de necrosis en la que los desechos celulares pueden dañar el organismo. La necrosis es una forma de muerte traumática que resulta de lesión aguda de la célula mientras que la apoptosis le confiere ventajas al organismo su ciclo de vida. Durante el desarrollo es muy importante la apoptosis. Entre 50 y 70 miles de millones de células mueren diariamente en un adulto humano. Además a su importancia como fenómeno biológico, los procesos apoptóticos han sido implicados en una serie de enfermedades. Una apoptosis excesiva causa atrofia como en un daño isquémico, mientras que una apoptosis insuficiente resulta en proliferación celular incontrolada como el cáncer. El proceso apoptótico es regulado por diversas señales celulares que pueden originarse extra o intracelularmente. Las señales extracelulares pueden ser: toxinas, hormonas, factores de crecimiento, óxido nítrico, o citoquinas que deben cruzar la membrana celular o traducirse para afectar una respuesta. Una célula inicia una señalización intracelular apoptótica en respuesta a estrés, que puede llevar a la célula al suicidio. El enlace de receptores nucleares por glucocorticoides, calor, radiación, privación de nutrientes, infección viral, hipoxia, y aumento de concentración intracelular de calcio, por ejemplo por daño de la membrana pueden todos disparar la liberación de señales intracelulares apoptóticas por una célula dañada. Antes de que el real proceso de muerte celular sea precipitado por enzimas, las señales apoptóticas puede hacer que proteínas reguladoras inicien la vía de apoptosis. Este paso permite que las señales apoptóticas causen la muerte celular o que el proceso se detenga. Hay dos principales métodos de regulación: uno que afecta la función mitocondrial y otro que directamente traduce la señal al proceso apoptótico vía proteínas adaptadoras. Otra vía extrínseca para iniciación de apoptosis es el aumento de calcio dentro de la célula causado por drogas, lo que puede llevar a apoptosis vía enlace de calcio a la proteasa calpaina.

APOPTOSIS POR REGULACIÓN MITOCONDRIAL

Las proteínas apoptóticas afectan a la mitocondria de diferentes maneras. Causan edema de la mitocondria por formar poros en la membrana, o por aumentar la permeabilidad de la membrana mitocondrial y hacer que los efectores apoptóticos salgan de la mitocondria. El óxido nítrico es capaz de inducir apoptosis por ayudar a disipar el potencial de membrana de la mitocondria y por tanto hacerla más permeable.

APOPTOSIS POR DIRECTA TRADUCCIÓN DE SEÑALES

Dos teorías de la iniciación directa de apoptosis en mamíferos son: el modelo de inducción por TNF y el modelo de Fas-Fas ligando mediado. Ambos implican receptores de la familia de receptores TNF acoplados a señales externas. TNF es una citokina producida por macrófagos activados y es el principal mediador de apoptosis. La mayoría de las células humanas tiene dos tipos de receptor:

TNF-R1 y *TNF-R2*. El enlace al primero ha mostrado que inicia la vía que lleva a la activación de caspasa vía proteínas de membrana *TNF receptor-associated death domain* (TRADD) y *Fas-associated death domain protein* (FADD). El enlace de este receptor puede también indirectamente llevar a la activación de factores de transcripción implicados en la supervivencia celular y respuestas inflamatorias. El enlace entre TNF y apoptosis muestra porqué una producción anormal de TNF juega papel fundamental en muchas enfermedades humanas como la enfermedad autoinmune. El receptor Fas (conocido como *Apo-1* or *CD95*) enlaza el ligando Fas (FasL), una proteína transmembrana parte de la familia TNF. La interacción entre Fas y FasL, resulta en la formación de *death-inducing signaling complex* (DISC), que contiene FADD, caspasa-8 y caspasa-10. En algunos tipos de célula (tipo I), caspasa-8 procesada directamente activa otros miembros de la familia de caspasas y dispara la ejecución de apoptosis de la célula. En otros tipos de célula (tipo II), el *Fas-DISC* comienza un lazo de feedback que lleva a aumentar la liberación de factores proapoptóticos de la mitocondria y a amplificar la activación de caspasa 8. Luego de la activación *TNF-R1* y *Fas* en células de mamíferos se establece un balance entre proteínas proapoptóticas: BAX, BID, BAK o BAD, y proteínas antiapoptóticas: Bcl-XI y Bcl-2 miembros de la familia *Bcl-2*. Este balance es la proporción de homodímeros proapoptóticos que en la membrana externa de la mitocondria. Estos se requieren para hacer la membrana más permeable para liberar activadores de caspasas como el citocromo c y SMAC. El control de proteínas proapoptóticas no se conoce bien pero en general Bax o Bak son activadas por la activación de BH3-only proteins, parte de la familia Bcl. También existe una vía apoptótica caspasa independiente mediada por AIF (factor inductor de apoptosis).

AP-1

Un factor de transcripción que aumenta la producción de mediadores inflamatorios. Asociación de este factor de transcripción con el complejo GR resulta en disminución de la transcripción de genes COX-2.

APP

Proteína integral de la membrana concentrada en sinapsis neuronal. Se cree regula formación de sinapsis. Se ha encontrado en casos de Alzheimer familiar mutaciones en gen APP en el cromosoma 21. Es la proteína precursora de los péptidos β amiloide, cuya forma fibrilar es el principal componente de las placas de amiloide en Alzheimer y sus oligómeros solubles se consideran la forma tóxica de $A\beta$ y sirven como marcadores diagnósticos de la enfermedad en líquido cefalorraquídeo de los pacientes.

ARIMOCLOMOL

Induce el aumento de proteína *heat shock* (HSP). En modelos de ALS disminuye la toxicidad de SOD1 mutante y enlentece la progresión de la enfermedad.

ARN DE TRANSFERENCIA (tRNA)

Un importante protagonista en la traducción del ARN mensajero (ARNm) a proteína; enlaza a un codón específico de ARNm en un extremo y un aminoácido específico en el otro.

ARN PEQUEÑO DE INTERFERENCIA

ARN que puede ser usado para interferir con el procesamiento normal del ARN, causando rápida degradación del ARN endógeno y por tanto previniendo la traducción.

ASCORBATO

Una forma del ácido ascórbico o vitamina C cargada negativamente. Dentro del cuerpo humano, el ácido ascórbico existe como ascorbato y puede proteger a las neuronas contra daño de los radicales libres.

ASTROCITOS

Conocidos como astrogliosis son células gliales de forma estrellada en el sistema nervioso central. Tiene funciones bioquímicas de soporte de células endoteliales que forman la barrera hematoencefálica, provisión de nutrientes al tejido nervioso, mantenimiento del balance iónico extracelular y rol en la reparación y cicatrización luego de lesiones traumáticas. En las últimas décadas se ha mostrado que los astrocitos propagan ondas intercelulares de calcio a grandes distancias en respuesta a estimulación, y también como las neuronas liberan neurotransmisores de manera calcio dependiente. Los astrocitos están unidos entre ellos por uniones *gap* creando un sincitio eléctricamente acoplado. Un aumento de la concentración de calcio intracelular puede propagarse hacia afuera por este sincitio funcional. Los mecanismos de la onda de propagación de calcio incluyen difusión de iones de calcio y de IP3 a través de las uniones *gap* y de señalización extracelular con ATP. La elevación de calcio es signo de activación en astrocitos y es necesaria y suficiente para algunos tipos de liberación de glutamato por el astrocito. Al activarse los astrocitos liberan moléculas neuroactivas como glutamato, ATP, óxido nítrico, prostaglandinas y D serina los cuales influyen en la excitabilidad neuronal. Los astrocitos señalan a las neuronas a través de liberación de glutamato. Se ha propuesto el concepto de “sinapsis tripartita” para referirse a la estrecha relación que ocurre en la sinapsis entre un elemento presináptico, un elemento postsináptico y el elemento glial. Los astrocitos se identifican por análisis histológico por expresar la proteína ácida glial fibrilar GFAP.

ASTROGLIOSIS

Una pérdida de neuronas que resulta en aumento en el número de células gliales, que son soporte del sistema nervioso

AUTOFAGIA

Vacuolación de una porción del propio citoplasma de la célula dentro de una membrana y su subsecuente digestión después de fusión con un lisosoma. La captura y desecho de ciertos contenidos celulares como los agregados proteicos de huntingtin.

Es un proceso catabólico que implica la degradación de los propios componentes de la célula a través de la maquinaria lisosómica. Es un proceso altamente regulado que juega papel normal en desarrollo, crecimiento celular y homeostasis ayudando a mantener balance entre síntesis, degradación y reciclaje de productos celulares. El más conocido mecanismo de autofagia involucra la formación de una membrana alrededor de la región blanco de la célula, separando los contenidos del resto del citoplasma. La vesícula resultante se funde con un lisosoma y subsecuentemente degrada el contenido. Hay macroautofagia, microautofagia y autofagia mediada por chaperonas. La macroautofagia es la secuestro de organelos y proteínas en una vesícula de doble membrana llamada autofagosoma dentro de la célula. La membrana externa se fusiona con un lisosoma para formar un autolisosoma donde el contenido es degradado por hidrolasas lisosomales ácidas. La microautofagia ocurre cuando el lisosoma directamente engulle citoplasma por invaginar, protruir y/o tabicar la membrana lisosomal limitante. En autofagia mediada por chaperonas solo las proteínas con secuencia de péptido consenso es reconocida por el complejo chaperona hsp 70. Este complejo se mueve al lisosoma. La proteína es desdoblada y traslocada a través de la membrana lisosomal. El sustrato es traslocado a través de la membrana del lisosoma, mientras que en macro y microautofagia los sustratos son engullidos o secuestrados enteros. La autofagia asociada a chaperonas es muy selectiva en lo que degrada y sólo degrada ciertas proteínas y no organelos. Se ha propuesto que la autofagia que resulta en la destrucción total de la célula es uno de los tipos de muerte programada. No se sabe si la actividad autofágica en células agonizantes realmente causa la muerte o es un proceso paralelo. En muchas enfermedades neurológicas, en ciertas vías de muerte celular y luego del trauma, hay aumento de número de autofagosomas.

AUTOFAGIA MEDIADA POR LISOSOMA

Es una importante vía para degradación proteica intracelular que involucra un compartimiento celular ácido, la vacuola lisosómica. Esta vía media el grueso de degradación del citosol y organelos y podría degradar proteínas agregadas, Las chaperonas median una forma de autofagia. Vacuolación de una porción de citoplasma de la propia célula dentro de una membrana y su subsecuente digestión después de la fusión con un lisosoma.

AUTOFAGOSOMA

Una burbuja de membrana que rodea los componentes celulares destinados para la degradación y su transporte al lisosoma para ser destruidos en el proceso llamado autofagia.

B

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Un grupo de células que forman una cubierta especial impermeable en los vasos sanguíneos cerebrales. La barrera hematoencefálica está hecha de astrocitos que previene que sustancias tóxicas en la sangre entren al cerebro.

BAX

Una molécula que usualmente existe en el citosol de la célula. Juega papel en iniciar la vía apoptótica por dañar la membrana de la mitocondria.

BETA AMILOIDE (A β)

Un compuesto que tiende a acumularse en el cerebro de enfermos de Alzheimer. Consiste principalmente en proteínas que están en forma de láminas o lazos llamadas fibrillas de beta amiloide, que son responsables por las placas de beta amiloide vistas en Alzheimer. El beta amiloide se conoce también simplemente como *amiloide*.

Fragmento de péptido formado por clivaje de proteína precursora de amiloide incrustada en la membrana que forma grandes depósitos extracelulares dentro de los cerebros de pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

BETA AMILOIDE FIBRILLAS

Un grupo primariamente compuesto de proteínas que yacen planas unas sobre otra como hojas de un papel. Estas son responsables de las placas de amiloide vistas en Alzheimer. También conocidas simplemente como fibrillas amiloide.

BETA AMILOIDE PLACAS

Depósitos gruesos de proteínas en el cerebro que se creían tóxicas y causantes de neurodegeneración en Alzheimer. También llamadas placas de amiloide.

BETA SHEET O PLEGAMIENTO BETA

Una estructura de tres dimensiones de una proteína que toma una apariencia plana plegada.

Un tipo de una estructura secundaria repetida que es comúnmente encontrada en proteínas plegadas. Las *beta sheets* son tiras alternantes plegadas unidas por enlaces de hidrógeno entre aminoácidos y grupos carboxilo del enlace peptídico. La formación de *beta sheet* puede ser estabilizada por oligomerización o agregación de proteínas. El plegamiento beta es la segunda forma de la estructura regular secundaria en proteínas, sólo que menos común que la alfa hélix. Las formas beta consisten de tiras beta conectadas lateralmente por al menos dos o tres enlaces de hidrógeno, formando generalmente una hoja plegada torcida. Una tira beta es una cadena estirada de polipéptidos de 3 a 10 aminoácidos. Un nivel más alto de asociación de plegados beta se ha implicado en la formación de agregados de proteína y fibrillas observados en muchas enfermedades humanas, especialmente amiloidosis como la enfermedad de Alzheimer.

Un tipo de estructura secundaria repetida que es comúnmente encontrada en proteínas plegadas. B *sheets* son formadas de tiras plegadas alternantes enlazadas por puentes de hidrógeno entre grupos amino y carboxilo del enlace peptídico. La formación de β *sheets* puede ser estabilizada por oligomerización o agregación de proteínas.

BIOMARCADOR

Un trazador biológico específico, tal como el nivel de una cierta molécula en el cuerpo, que puede ser medida para indicar la progresión de enfermedad o condición.

BIOMARCADORES PARA ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Medición en líquido cefalorraquídeo (LCR) de péptido A β 1-42, proteína tau total y fosforilada y α sinucleína. Reportes en 2010 indican que en Alzheimer, el péptido A β está disminuido y proteína tau fosforilada está aumentada. Este patrón se ha encontrado en más del 30% de individuos cognitivamente normales. Esto permite identificar individuos a riesgo de sufrir la enfermedad muchos años más tarde. La medición de α sinucleína permite diferenciar demencia frontotemporal donde está baja de demencia por Alzheimer donde no está afectada.

C

CADENA DE POLIGLUTAMINAS EXPANDIDA

Ocurre cuando una proteína normal que tiene cierto número de glutaminas en una cadena es mutada, así que el número de glutaminas en la cadena aumenta, y se convierte en una cadena expandida. Por ejemplo, en enfermedad de Huntington (HD) una cadena normal de poliglutamina en la proteína huntingtin podría tener de 10 a 35 glutaminas, pero la poliglutamina expandida tendría más de 40 seguidas.

CADENA DE TRANSPORTE DE ELECTRONES

También conocida como cadena respiratoria. Está compuesta por enzimas mitocondriales (también conocidas como complejos I, II, III, IV) que transfieren electrones de un complejo a otro para finalmente resultar en la formación de ATP. Una cadena de transporte de electrones acopla una reacción entre un donante de electrones como NADH y un aceptor de electrones como O₂ a la transferencia de iones H⁺ a través de una membrana por una serie de reacciones bioquímicas. Estos iones H⁺ son usados para producir ATP cuando ellos se mueven de regreso a través de la membrana.

CAENORHABDITIS ELEGANS

Conocido como *Caenorhabditis elegans*. Es un gusano que pertenece a la clase de nemátodos. Tiene cerca de 1 mm de largo, *C. elegans* se usa con frecuencia como organismo modelo en biología molecular, biología del desarrollo y genética.

CALCIO ENTRADA CAPACITATIVA

Influjo de calcio que ocurre en respuesta a la depleción de depósitos de calcio intracelular. El calcio entra a la célula a través de canales de calcio en la membrana plasmática, permitiendo que los depósitos deplecidos de calcio en el retículo endoplásmico sean llenados.

CALPAINAS

Una familia de cisteína proteasas no lisosomal, dependientes del calcio. La activación de calpainas disminuye la autofagia en las células. Es importante en apoptosis y sobretodo en necrosis.

CARNITINA

Un componente vital de función mitocondrial que envía moléculas derivadas de ácidos grasos en la mitocondria para su conversión en ATP.

CASPASAS

Proteínas de la familia cisteína proteasas que está implicadas en apoptosis. Las caspasas se caracterizan por su inusual habilidad para clivar proteínas en sitios específicos. Las caspasas activas pueden a menudo activar otras caspasas, llevando a una cascada de degradación de proteínas. Las caspasas iniciadoras son la 2, 8, 9 y 10 clivan proformas inactivas de las ejecutoras por tanto activándolas; y las ejecutoras son la 3, 6, 7 que a su vez clavan otros sustratos proteicos dentro de la célula disparando el proceso apoptótico. El inicio de la cascada es regulado por inhibidores de caspasas. La glicina B activa caspasas 3 y 7. Los receptores de muerte activan caspasas 8 y 10. El apoptosoma activa caspasa 9. Algunos de los blancos finales de caspasas son: *lamins* nuclear ICAD/DFF45 (inhibidor de DNasa activada por caspasa), PARP (poly-ADP ribosa polimerasa) PAK2 (P 21-activada kinasas 2).

CASPASA-6

Un miembro de la familia de caspasas, un grupo de enzimas ejecutoras involucradas en apoptosis. Actúa sobre la proteína estructural *lamin* de la membrana nuclear afectando la estructura del núcleo.

CASPASA-3

Un tipo específico de caspasas que está involucrada en hacer que las células vayan a apoptosis. Los investigadores encontraron que puede ser inhibida por cistamina. Cliva y activa caspasas 6,7 y 9. Cliva PARP impidiendo reparación de ADN y cliva ICAD dejando libre la enzima DNasa para fragmentar ADN.

CATALASA

Enzima peroxisomal que cataliza la reducción de H_2O_2 a H_2O .

CELASTROL

Una forma más hidrosoluble y más efectiva de la droga rapamicina. Se piensa que ayuda a las células a romper los agregados de huntingtina e inducir autofagia.

CÉLULAS GLIALES (GLIA)

Células que sirven de elementos de soporte en el cerebro y que actúan como carroñeros removiendo desechos después de daño o muerte neuronal. Son responsables por mantener balance iónico y producir cubierta de grasa en las neuronas.

CÉLULAS MADRE

Células que tiene la habilidad para dividirse por tiempo indefinido y dar origen a células especializadas. Se está ensayando tratamientos experimentales con células madre para tratar enfermedades neurodegenerativas.

CHAPERONAS MOLECULARES

Proteínas dentro de la célula que enlazan y estabilizan proteínas en estados intermedios de plegamiento, ensamblaje, movimiento a través de membranas y degradación. Varias familias de proteínas altamente conservadas que median el plegamiento o ensamblaje de otras proteínas, pero que no son componentes de la estructura funcional final. Las chaperonas se dirigen a proteínas mal plegadas y evitan su agregación. Proteínas como las *heat shock proteins* que facilitan el plegamiento apropiado de proteínas por enlazarse a y estabilizar proteínas plegadas o parcialmente plegadas.

CICLO CELULAR

La serie de estadios de una célula entre una división y la siguiente.

CITOCROMO C

Una molécula liberada por la mitocondria en respuesta a daño de la membrana. Juega papel en iniciar la cascada de eventos que lleva a apoptosis, Dentro de la mitocondria, transfiere electrones del complejo III al complejo IV en la cadena de transporte de electrones.

CITOESQUELETO

Es un arreglo complejo de fibras de proteínas que le sirven a la célula para darle forma, fuerza mecánica, movimiento, para meiosis y mitosis y para transporte intracelular de organelos. Está hecho de tres clases de filamentos proteicos: actina o microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos.

CITOKINAS

Un vasto conjunto de proteínas biológicamente activas, de relativa baja masa, que son secretadas por células inmunes. Las citokinas son señales químicas involucradas en diversas vías que contribuyen a la respuesta inflamatoria.

CITOKINAS PROINFLAMATORIAS

Citokinas producidas predominantemente por células inmunes activadas como la microglia y que están involucradas en la amplificación de reacciones inflamatorias. Estas incluyen IL-1, IL-6, TNF- α , y TGF- β .

c-Jun

Un factor de transcripción que lleva a muerte celular o apoptosis.

C-JUN N-TERMINAL KINASAS

Kinasas activadas por estrés (SAPKs) que son miembros de la familia de proteínquinas activadas por mitógeno (MAPK). Ellas actúan como sustratos de fosforilación para kinasas de MAP kinasas (MKKs), y la fosforilación resulta en activación del factor de transcripción c-Jun

C-TERMINUS

El extremo de la cadena de aminoácidos que hacen una proteína que termina en un grupo carboxilo libre (-COOH).

CCI-779

Una forma más hidrosoluble y más efectiva de la droga rapamicina. Se piensa que ayuda a las células a romper los agregados de huntingtina e inducir autofagia.

CLONA

Una célula, grupo de células o un organismo que es descendiente de y genéticamente idéntico a un solo ancestro común.

CO-CHAPERONA

El role que una chaperona molecular juega en asistir a otra, por ejemplo, la proteína *heat shock* 40 es co-chaperona de *heat shock* 70 porque la asiste en hacer enlaces directos entre *heat shock* 70 y su proteína blanco.

CODON

Una secuencia de tres bases de ARN o ADN que codifica para un aminoácido específico; una “huella digital química” para construir proteínas a partir del ADN.

COMPLEMENTO

Un gran grupo de proteínas activadas en secuencia cuando las células son expuestas a una sustancia extraña. Una vez activado, ellas forman el complejo de ataque de la membrana, resultando en la muerte celular

COMPLEJO ENZIMATICO MITOCONDRIAL I

El complejo más grande de la cadena de transporte de electrones. Acepta electrones de NADH y los pasa al siguiente transportador de electrones, la coenzima Q. También se llama el complejo *NADH deshidrogenasa*.o NADH ubiquinona oxidoreductasa. Es una bomba de protones.

COMPLEJO ENZIMATICO MITOCONDRIAL II

Una de las proteínas de la cadena transportadora de electrones. Transfiere electrones de FADH₂ al coenzima Q. También se llama el complejo *succinato-Q reductasa* o succinato deshidrogenasa.

COMPLEJO ENZIMATICO MITOCONDRIAL III o complejo citocromo b-c₁

Una de las proteínas de la cadena de transporte de electrones. Acepta electrones de ubiquinona y los pasa al citocromo c. Es una bomba de protones.

COMPLEJO ENZIMATICO MITOCONDRIAL IV o complejo citocromo c oxidasa

Una de las proteínas de la cadena transportadora de electrones. Acepta electrones de citocromo c y los pasa al oxígeno para formar agua. Es una bomba de protones.

COMPLEJO ENZIMATICO MITOCONDRIAL V o ATP sintasa

Una enzima que puede sintetizar ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico por usar una forma de energía. Esta energía a menudo en la forma de protones que se mueven por gradiente electroquímico a través de la membrana desde el espacio intermembranas a la matriz de la mitocondria.

CREB-binding protein (CBP)

Una enzima acetiltransferasa que regula genes por activar la transcripción.

CUERPOS DE LEWY

Inclusiones intracelulares proteínicas características que son formadas en cerebros de individuos con enfermedad de Parkinson. Contiene altos niveles de α sinucleína. Alteración histológica patognomónica de la enfermedad de Parkinson, son depósitos de agregados de α sinucleína y ubiquitina.

CUERPOS DE INCLUSIÓN ver inclusiones neuronales.

Estructuras celulares encontradas dentro de neuronas y que están compuestas de: fibrillas amiloide, chaperonas moleculares y componentes de la vía ubiquitina-proteasoma. Algunos estudios indican que la formación de inclusiones se correlaciona con la sobrevivencia neuronal y es una respuesta de protección.

Un gran acúmulo de material agregado en una célula, visible con microscopio de luz, con frecuencia bien demarcado de otros constituyentes celulares. Puede contener fibrillas amiloide y agregados amorfos, así como otro material. Los ejemplos clásicos son: cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson y las inclusiones de la Enfermedad de Huntington.

CIBRIDOS

Líneas celulares híbridas de ADN de pacientes con citoplasma normal.

D

DAÑO OXIDATIVO (ver ESTRÉS OXIDATIVO)

DARDARINA ver LRRK2

DEMENCIA

Una progresiva declinación de la función mental. Deterioro de la mente caracterizado por marcada declinación del nivel intelectual previo del individuo, con frecuencia con apatía emocional.

DETENCIÓN CICLO CELULAR

El alto del ciclo celular.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Técnica que implica el uso de rayos X para determinar la estructura casi atómica de una fibra proteica. Aunque la longitud de onda de los rayos X está cerca al tamaño de los átomos, las imágenes no son reconstruidas directamente de los rayos X sino de los patrones de difracción. La difracción resulta de la interferencia constructiva y destructiva de los rayos X cuando ellos son reflejados fuera de los electrones.

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

Alteraciones en la función mitocondrial tienen serias consecuencias para la supervivencia de la célula. En humanos es la causa subyacente de amplio rango de enfermedades degenerativas, en células con alta demanda de energía como las del sistema nervioso central y endocrino, corazón, músculo, riñón que son los más severamente afectados.

Las enfermedades mitocondriales con frecuencia son causadas por mutaciones en el ADN mitocondrial, con frecuencia son heredadas. La subclase de estas enfermedades que tiene síntomas neuromusculares se llaman miopatía mitocondrial.

DISKINESIA

Movimientos y posturas involuntarios anormales distónicos e hiperkinéticos.

DISREGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL

Un mecanismo de enfermedad que altera la expresión de ciertos genes, lo que afecta a la producción de proteínas esenciales de la célula. Una desregulación de la transcripción juega un papel importante en la enfermedad de Huntington.

DIVISIÓN CELULAR

Un breve intervalo de tiempo durante el cual una célula se reproduce por dividirse en dos; durante este período, el ADN en los cromosomas se hace muy condensado, haciendo a los cromosomas fácilmente visibles.

DJ1

Proteína que se parece a HSP31 como chaperona, si está mutada puede dar enfermedad de Parkinson heredada. Es un coactivador transcripcional neuroprotector que junto con otros factores regula la expresión del programa genético neuroprotector. Se acumula cuando hay estrés oxidativo lo que hace pensar en su papel protector en estas condiciones. Mutaciones que deterioran la función DJ1 hacen a las neuronas dopaminérgicas vulnerables a apoptosis y puede contribuir a la

patogénesis de Parkinson. Se ha encontrado mutaciones genéticas DJ1 en casos de Parkinson familiar autosómico recesivo de comienzo precoz.

DOCOSAHEXANOICO ÁCIDO (DHA)

Un miembro de la familia omega 3 de ácidos grasos. Es uno de los productos de la degradación del ácido alfa linoleico (ALA) y es esencial para el desarrollo y mantenimiento del sistema nervioso.

DOMINANTE NEGATIVO

Una molécula que puede formar un complejo heteromérico con la proteína normal, eliminando la actividad del complejo entero.

DOMINIO DE UNA PROTEÍNA

Una región de una cadena polipeptídica que independientemente se dobla en una unidad estructural dentro de una proteína. Una parte de secuencia y estructura de la proteína que puede evolucionar, funcionar y existir independientemente del resto de la cadena proteica. Cada dominio forma una estructura tridimensional y con frecuencia puede ser plegada y estable independientemente. Muchas proteínas consisten de varios dominios estructurales.

DROGAS HUÉRFANAS

Una droga identificada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a ser desarrollada para una enfermedad que afecta menos de 200,000 personas en U.S. Este *status* ayuda a incentivar la investigación y desarrollo de estas drogas para enfermedades menos comunes.

E

EICOPENTANOICO ÁCIDO

Un ácido graso omega 3 encontrado en aceite de pescado y pescado graso que es el precursor de las prostaglandinas beneficiosas conocidas como prostaglandinas de la serie 3.

EICOSANOIDES

Cualquier producto derivado del ácido araquidónico. Incluyen las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Los eicosanoides pueden colectivamente mediar casi todos los aspectos de la respuesta inflamatoria.

ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME TRANSMISIBLE

Enfermedades causadas por proteína priones infecciosas; caracterizadas por la apariencia esponjosa del cerebro, son las enfermedades por priones.

ENFERMEDAD DE ALEXANDER

Es una enfermedad neurodegenerativa fatal lentamente progresiva. Es enfermedad muy rara que afecta en infancia que produce retardo del desarrollo y alteraciones físicas como macro e hidrocefalia y demencia. Producida por mutación en el gen que codifica la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) proteína específica para astrocitos. Los mecanismos celulares de la enfermedad es la presencia de acúmulos citoplásmicos conocidos como fibras Rosenthal que contienen GFAP y proteínas *heat shock*.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (AD)

Una enfermedad neurodegenerativa que causa pérdida progresiva de la memoria y severa demencia en casos avanzados. La AD está asociada con ciertas anomalías en tejido cerebral, involucrado una proteína particular, el amiloide beta. El gen que codifica esta proteína amiloide ha sido localizado y clonado del cromosoma 21.

Enfermedad neurológica del cerebro progresiva que lleva a pérdida irreversible de neuronas y demencia. Las características clínicas son deterioro progresivo de la memoria, juicio, toma de decisiones, orientación al ambiente que le rodea, y lenguaje. Un diagnóstico de trabajo se hace en base al examen neurológico. El diagnóstico definitivo puede hacerse sólo por autopsia. A nivel celular, se caracteriza por filamentos proteicos helicoidales dentro de las neuronas. Estos raros filamentos se llaman ovillos neurofibrilares. A nivel funcional, hay degeneración de las regiones corticales, especialmente el lóbulo frontal y el temporal del cerebro. Es la más común de las enfermedades neurodegenerativas. Es responsable de los dos tercios de casos de demencia, el resto es demencia por causas vasculares y otras enfermedades neurodegenerativas. El promedio de supervivencia desde el inicio del diagnóstico es de unos 4-6 años. Alois Alzheimer psiquiatra y patólogo alemán fue el primero en describir esta forma de demencia presenil en 1907 y luego el psiquiatra alemán Emil Kraepelin dio el nombre en su honor.

Una demencia progresiva fatal que generalmente ataca tarde en la vida. Las formas genéticas pueden tener un comienzo precoz. Las lesiones características son las placas extracelulares de amiloide, compuestas de agregados del péptido β amiloide (un fragmento de la proteína precursora amiloide (APP), y ovillos neurofibrilares, que contiene acúmulo de formas hiperfosforiladas de la proteína tau asociada a neurofilamento.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HD)

Una alteración neurológica hereditaria caracterizada por síntomas psiquiátricos, cognitivos y de movimiento.

Es una alteración genética neurodegenerativa que afecta la coordinación muscular y lleva a declinación cognitiva y demencia. Es la causa genética más común de movimientos anormales involuntarios llamados corea. La enfermedad es causada por una mutación autosómica dominante en una de las dos copias de un gen llamado Huntington, que está en cromosoma 4. Cualquier hijo con un padre afectado tiene 50% riesgo de heredar la enfermedad. Los síntomas usualmente comienzan a los 35-44 años. El médico americano Huntington describió la enfermedad en 1872. El defecto genético causa que una parte de ADN llamada repetición CAG ocurra muchas veces más de lo esperado. Normalmente esta sección de AND es repetida 10 a 35 veces, Pero en enfermos se repite entre 36 y 100 veces. Cuando el gen pasa de una generación a otra, el número de repeticiones CAG expansión tiende a ser más grande. Mientras más grande más chance de presentar la enfermedad a edad más temprana.

Es una enfermedad progresiva y fatal causada por degeneración de las neuronas del estriado con moderada degeneración de otras regiones del cerebro. Es causada por expandida repetición dCAG en el gen Huntington, y la enfermedad se manifiesta cuando 38 o más glutaminas consecutivas están presentes en la proteína huntingtina. El largo umbral de repeticiones CAG para la enfermedad es 36-40. Inclusiones neuríticas, citoplásmicas e intranucleares que contiene agregados de la proteína huntingtina es la característica patológica de la enfermedad.

ENFERMEDAD DE PARKINSON (PD)

Una enfermedad neurodegenerativa que afecta primariamente la habilidad de ejecutar movimientos finos. La enfermedad está asociada con una pérdida de neuronas que producen dopamina en la sustancia negra en el cerebro.

Una enfermedad neurológica lentamente progresiva caracterizada por facies inexpresiva, temblor en reposo, movimientos voluntarios lentos, marcha con pasos cortos acelerados. Postura peculiar y debilidad muscular, causada por degeneración de un área de los ganglios basales, y por baja producción de dopamina. La mayoría de los pacientes está por encima de los 50 años. Se conoce también como parálisis agitante. Drogas usadas son levodopa y carbidopa para aumentar la cantidad del neurotransmisor dopamina. Un aparato implantado por cirugía ayuda a controlar el temblor es ahora disponible. En algunos casos la cirugía en *globus pallidum* o tálamo puede ser útil. Desde el punto de vista genético esta enfermedad es heterogénea, no es una sola sino varias. Se han encontrado varias mutaciones genéticas para proteínas de diversa función.

Una progresiva alteración del movimiento caracterizada por temblor en reposo, bradikinesia y rigidez con síntomas cognitivos y emocionales. El Parkinson esporádico comienza tarde en la vida, mientras que las formas genéticas pueden tener comienzo temprano. La lesión característica es el Cuerpo de Lewy que es una inclusión citoplásmica eosinófila que contiene depósitos fibrilares de la proteína α sinucleína y puede incluir también neurofilamentos, la proteína asociada a α sinucleína sinfilina1, y parkina. La enfermedad familiar puede ser causada por mutaciones genéticas en α sinucleína, parkina, DJ-1, PINK1 y LRRK2.

ENFERMEDADES DE REPETICIÓN DE TRINUCLÉOTIDOS

Una enfermedad en la cual hay un número anormalmente alto de repeticiones de un específico codón de ADN, Además de la enfermedad de Huntington, otras enfermedades por repetición de trinucleótidos son el síndrome del cromosoma X frágil y la atrofia muscular espinobulbar. En Huntington el codón repetido es CAG, que codifica para el aminoácido glutamina.

ENVEJECIMIENTO

El proceso ininterrumpido del desarrollo normal que lleva a una progresiva declinación en la función y finalmente a la muerte. El proceso orgánico de hacerse viejo y mostrar los efectos del aumento de edad. Es la acumulación de cambios en un organismo con el tiempo. En humanos se refiere a un proceso multidimensional de cambios físicos, psicológicos y sociales. Es un factor de riesgo para las enfermedades neurodegenerativas.

ENZIMAS RESTRICCIÓN

Proteínas producidas por bacterias que rompen moléculas de ADN extraño en sitios muy específicos; enzimas que cortan ADN. Diferentes enzimas de restricción cortan a diferentes secuencias de nucleótidos. Por ejemplo, una enzima de restricción cortará el ADN siempre que vea la secuencia ACGGT, mientras otra cortará cuando vea CCTAT.

EPIGENÉTICA

El estudio de cómo los genes producen su efecto en el fenotipo del organismo.

EPITOPE

Parte del antígeno enlazada por anticuerpo o receptor de células T (TCR) molécula de la membrana que enlaza péptido antigénico más MHC.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA O ENFERMEDAD DE LOU GEHRIG (ALS)

Una enfermedad neurológica progresiva que implica la degeneración de neuronas motoras de la médula espinal y corteza cerebral que controlan el movimiento voluntario; conocida también como enfermedad Lou Gehrig, por el famoso beisbolista de los Yankees de New York que fue diagnosticado con la enfermedad en 1939.. Esta pérdida de neuronas causa la debilidad y atrofia muscular llevando a parálisis. Actualmente el físico Stephen Hawking es uno de los más conocidos pacientes vivos.

Una alteración neuromuscular debilitante progresiva que generalmente ataca de la mitad a tarde en la vida y que puede rápidamente progresar a la muerte. La mayor parte son casos esporádicos, aunque formas familiares autosómicas dominantes pueden surgir debido a la mutación en la dismutasa superóxido (SOD1). La agregación de proteínas es reconocida como característica de ALS.

ESPECIES OXÍGENO REACTIVAS (ROS)

Son moléculas químicamente reactivas que contienen oxígeno. Por ejemplo, aniones superóxido, peróxido de hidrógeno, y radicales hidroxilo. ROS son altamente reactivas debido a la presencia de una valencia no pareada de la cubierta de electrones. La reducción total de oxígeno produce agua. Sin embargo, la reducción parcial produce ROS. Se forman como un producto natural intermediario del metabolismo normal del oxígeno y tienen importantes roles en la señalización celular a bajos niveles. Sin embargo, durante tiempos de estrés celular como exposición a radiación ultravioleta o calor, los niveles de ROS pueden aumentar dramáticamente. Esto causa una situación conocida como estrés oxidativo que puede resultar en daño significativo a estructuras celulares. A altos niveles, estas especies pueden dañar macromoléculas celulares como lípidos, proteínas y ADN y participar en apoptosis.

ESTRÉS OXIDATIVO

Estrés fisiológico sobre el cuerpo por el daño acumulado causado por radicales inadecuadamente neutralizados por antioxidantes y que se ha asociado con el envejecimiento. Una condición de aumento de la producción de oxidación en células animales que se caracteriza por liberación de radicales libres y una resultante degeneración celular. Una perturbación en el balance prooxidante-antioxidante en favor del primero, llevando a daño potencial. Indicadores de estrés oxidativo incluyen bases ADN dañadas, productos de oxidación de proteínas, productos de peroxidación de lípidos. El daño a tejidos biológicos es causado por superóxido y otros radicales libres generados por muchos factores, incluyendo exposición a alcohol, medicamentos, trauma, frío, toxinas, y radiación o por inmunidad celular antimicrobial, anormalidad metabólica o envejecimiento normal. El estrés oxidativo promueve un rango de enfermedades degenerativas incluyendo cáncer, diabetes,

envejecimiento prematuro, AD y muchos otros. La condición dañina que ocurre cuando hay un exceso de radicales libres, una disminución en niveles de antioxidantes, o ambos.

EXCITACIÓN

Una de las respuestas causadas por neurotransmisores específicos que enlazan a receptores neuronales. La excitación aumenta la probabilidad que los neurotransmisores sean liberados por la neurona.

EXCITOTOXICIDAD

Excesiva estimulación de una neurona por un neurotransmisor, que envenena la célula y la degrada o la mata.

Es proceso patológico por el cual las neuronas se dañan y mueren por excesiva estimulación de neurotransmisores como glutamato y sustancias similares. Esto ocurre cuando receptores como NMDA y AMPA son sobrestimulados por glutamato. Excitotoxinas como NMDA y ácido kainico que enlazan esos receptores así como niveles altos patológicos de glutamato pueden causar excitotoxicidad por permitir que altos niveles de calcio entren a la célula. El influjo de calcio activa una serie de enzimas, incluyendo fosfolipasas, endonucleasas, y proteasas como la calpaina. Estas enzimas van a dañar estructuras celulares como componentes del citoesqueleto, membrana y ADN. La excitotoxicidad puede estar implicada en enfermedades neurodegenerativas la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington.

EXPRESIÓN GENÉTICA

El proceso en el cual un gen es leído y su proteína producida. Así el gen es “expresado”.

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE TODO EL GENOMA (GWAS)

Un estudio que implica marcadores que escanean rápidamente completos conjuntos de ADN o genomas de muchos individuos para encontrar variaciones genéticas asociadas con una enfermedad en particular.

F

FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)

El primer miembro descubierto de la superfamilia de NGF. El NGF ha mostrado promover el crecimiento y desarrollo nervioso. Se ha mostrado que tiene un importante rol en AD.

FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO SUPERFAMILIA

También conocidas como neurotrofinas, esta superfamilia consiste de cuatro factores neurotróficos: factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT-3) y neurotrofina 4 (NT-4).

FACTOR DE RIESGO GENÉTICO

Una variante en el ADN de una célula que no causa enfermedad por si misma pero que puede aumentar el chance de que un individuo desarrolle una enfermedad o alteración.

FACTOR NEUROTRÓFICO

Una proteína en el sistema nervioso que promueve el crecimiento de neuronas.

FACTOR NEUROTRÓFICO CILIAR (CNTF)

Sintetizado por astrocitos, CNTF se cree juega papel clave en la respuesta del sistema nervioso a la lesión y ha demostrado proteger *in vitro* a las neuronas dañadas.

FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN

Una proteína que ayuda a la transcripción.

FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)

Una proteína que hace que cierto tipo de neuronas sobrevivan y crezcan. BDNF está ubicado primariamente en el sistema nervioso central, donde actúa sobre células en cerebro y ojo. En el sistema nervioso periférico, promueve el crecimiento de neuronas sensoriales y motoras.

FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DE LA GLIA (GDNF)

GDNF ha mostrado tener efectos neuroprotectores en el estriado.

FIBRILLAS AMILOIDES

Estructuras formadas en muchas enfermedades causadas por agregación de proteínas. Las fibrillas amiloides comparten características bioquímicas tales como insolubilidad con detergentes, alto contenido de beta *sheet*, resistencia a proteasas y habilidad por pegarse a colorantes lipofílicos como rojo congo.

Un agregado proteico filamentoso altamente insoluble, organizado estructuralmente y termodinámicamente estable. La fibrilla amiloide está compuesta de unidades repetidas de β *sheets* alineadas perpendicularmente a l eje de la fibra, con patrón característico con difracción de rayos X y consistente con alto contenido de β *sheet*.

FISIÓN/FUSIÓN MITOCONDRIAL

Las mitocondrias se fusionan antes de dividirse. Este es un proceso dinámico regulado y debe mantenerse en balance fusión y fisión. Recientemente se ha descubierto que la fusión permite a la mitocondria tolerar altos niveles de mutaciones de ADN mitocondrial. Si se bloquea la fusión la mitocondria se hace cada vez más pequeña y se reducen los niveles de ADN mitocondrial.

FLAVONOIDES

Un constituyente de extracto de *Ginkgo biloba* que se ha encontrado reduce el nivel de radicales libres por disminuir la peroxidación de lípidos de la membrana celular.

FOLATO

La versión natural de ácido fólico.

FÓLICO ÁCIDO

Una vitamina B esencial para la producción de nuevas células y es importante para el metabolismo de homocisteína.

FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Se refiere al acoplamiento de la cadena de transporte de electrones a la síntesis de ATP vía el gradiente de protones y la sintasa del ATP. Esto ocurre primariamente en presencia de oxígeno. Acopla remoción de protones de una molécula y dar fosfato a otra. La cadena de transporte de electrones en la mitocondria es el sitio de fosforilación oxidativa en eucariotas. El NADH y el succinato generados en el ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs) son oxidados liberando energía para mover la enzima de síntesis de ATP.

G

GANGLIOS BASALES

Un grupo de neuronas localizadas en la base del cerebro. Están compuestos por: putamen, caudado, *globus pallidum* y sustancia negra.. (El putamen y caudado constituyen el estriado). Los ganglios basales participan en la regulación de la actividad motora entre otras cosas.

GEL ELECTROFORESIS

Una técnica de investigación usada para separar moléculas (o fragmentos de moléculas) de acuerdo a su tamaño. Por estimulación eléctrica, fragmentos pequeños de una molécula se moverán más rápido a través del gel que los fragmentos más grandes. El proceso es típicamente hecho para separar fragmentos de ADN después que el ADN ha sido cortado con enzimas de restricción.

GELDANAMICINA

Una droga que es producida naturalmente por microorganismos. Actúa por enlazar HSP90, la que entonces permite que el factor 1 *heat shock* active la respuesta *heat shock* con aumento de chaperonas protectoras Hsp70/Hsp40.

GEN

Una sección de ADN que codifica para un producto funcional específico, tal como una proteína. Por ejemplo, el gen Huntington codifica para la proteína huntingtin.

GENOMA

El conjunto completo de ADN de un organismo.

GENOMICS

Una rama de la biotecnología concerniente, con la aplicación de técnicas de genética y biología molecular a mapeo genético y secuenciación de ADN de un conjunto de genes o los genomas completos de organismos seleccionados, con organización de los resultados en base de datos y con aplicación de los datos (como en medicina o biología). Término usado por primera vez en 1987.

GINKGO BILOBA

Una planta que ha sido mostrada tener ciertas propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y antiinflamatorias. En estudios epidemiológicos recientes no hay evidencias de su efecto en mejorar la memoria.

GLUTAMATO

Un aminoácido precursor. Es el neurotransmisor excitador más común en el cerebro y médula espinal. Un exceso de glutamato en la sinapsis es responsable de excitotoxicidad.

GLUTAMINA

El aminoácido clave en la HD. En la mayoría de la gente, hay entre 10 y 35 glutaminas secuenciales en la proteína Huntington. En pacientes con HD, hay 40 o más copias. Algunas personas con 36-39 copias desarrollan síntomas de GHD mientras que otros no.

GLUTATHION (GSH)

El más abundante agente tiol reductor en las células. GSH es un tripéptido que consiste de glutamato, cisteína y glicina. Un antioxidante soluble en agua, antitoxina y cofactor enzimático

encontrado en animales, plantas y microorganismos. GSH protege a la mitocondria contra el daño oxidativo.

GLUTATION PEROXIDASA

Una enzima encontrada en el citoplasma y mitocondria, que actúa en concierto con GSH para reducir H_2O_2 a H_2O . Durante este proceso, GSH es oxidada para producir glutathione oxidado.

GLUTATION REDUCTASA (GSHRd)

Una enzima dependiente de NADPH que reduce el glutathione oxidado (GSSG) a GSH.

GRANZIMAS o FRAGMENTINAS

Enzimas presentes en gránulos de células T citotóxicas y células *natural killer* que inducen apoptosis en las células blanco. La grazima B activa caspasa 3 y 7.

GRP78

Una proteína chaperona que, junto con HSP70, puede regular el plegamiento y degradación de proteínas, así como ayudar a balancear el nivel de calcio en las células.

GSSG

Una enzima conocida por sus efectos antioxidantes contra peróxidos. Su elemento central es el selenio.

GYRO DENTADO

Parte de la formación hipocampal.

H

HAP1

Proteína 1 asociada a huntingtina. Una proteína citoplásmica (asociada con la membrana del citoesqueleto) que es expresada predominantemente en el cerebro. HAP-1 es expresada en muchas neuronas. Repeticiones CAG expandida en la proteína huntingtina muestra aumento de enlace a HAP-1.

HEAT REPETICIONES

Una serie de tres a cuatro aminoácidos a lo largo de una proteína. Acrónimo HEAT viene de cuatro proteínas en las cuales secuencias repetidas se han encontrado. La proteína huntingtina normal contiene 36 repeticiones como HEAT, que se pliega en estructura espiral y puede servir de sitios de anclaje para otras proteínas. También se refiere como dominios *HEAT*.

HEAT SHOCK

Estrés que resulta en la célula luego de temperaturas fuera de su rango tolerable. Sobrecalentar la célula usualmente causa que las proteínas se doblen mal por la agresión ambiental, y disparará la respuesta *heat shock*.

HEAT SHOCK FACTOR 1 (HSF-1)

Una proteína que ejecuta diversas actividades celulares mientras está asociada con la proteína *heat shock* 90 (Hsp 90). HSF-1 inicia la producción de proteínas *heat shock* 40 y 70 cuando se disocia de Hsp 90.

HEAT SHOCK PROTEÍNAS (HSP)

Proteínas que son sintetizadas en organismos en respuesta a diversos estresores ambientales (tales como extremos en temperatura). Hay varias clases de proteínas *heat shock*, cada una ejecuta diferentes funciones.

Una familia de proteínas altamente conservadas que son sintetizadas en respuesta a hipertermia, hipoxia, u otros estreses que parecen incrementar la tolerancia celular térmica y capacita a la célula para recuperarse del estrés. Algunas de estas proteínas pueden proteger otras proteínas de la desnaturalización, degradación o ejecutan funciones esenciales para la supervivencia de la célula bajo estas condiciones.

HEAT SHOCK RESPUESTA

Un mecanismo que las células usan para mantener estabilidad cuando son sometidas a estrés. La respuesta *heat shock* con frecuencia implica la producción de proteínas *heat shock*.

HIPOCAMPAL REGIÓN

Un área del cerebro relacionada al hipocampo, una estructura compleja implicada con ciertos tipos de funciones de memoria.

HIPOCAMPO

Una parte del cerebro que juega un papel en el establecimiento de nuevas memorias. Es especialmente vulnerable a excitotoxicidad.

HOMOCISTEÍNA

Un aminoácido que contiene sulfuro. Considerado un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y posiblemente neurodegeneración.

HTRA2 (High temperature requirement factor A)

Serina proteasa mitocondrial que se libera durante apoptosis e inhibe a inhibidores de apoptosis. Se ha encontrado mutaciones del gen en casos de Parkinson familiar.

HSP 70 Y HSP 40

Proteínas *heat shock* que enlazan y asocian con la proteína huntingtin mal plegada y previene su agregación. La producción de chaperonas Hsp 70 y Hsp 40 es estimulada por HSF-1 libre. La estimulación de expresión estas proteínas neuroprotectoras reduce toxicidad en modelos de Huntington y ALS.

HSP 90

Una proteína *heat shock* que actúa como una chaperona molecular a proteínas implicadas en la progresión de cáncer. También se enlaza y asocia con HSF-1. Geldamicina enlaza a e inhibe Hsp90, lo que trimeriza el factor de transcripción HSF-1 que estimula la expresión de Hsp 70 y Hsp40 que puede prevenir la agregación de huntingtina mal plegada y ayudar a su degradación.

HUNTINGTON GEN (HTT)

El gen y su producto la proteína huntingtina son parte de intensa investigación en la Enfermedad de Huntington. El gen está ubicado en el brazo corto del cromosoma 4 y se descubrió como agente causal de la enfermedad en 1993. Hay muchos polimorfismos del gen lo que lleva a un variable número de residuos glutamina presentes en la proteína. En la forma normal contiene entre 6 a 35 residuos glutamina, pero en enfermos de Huntington contiene mucho más de 36 glutaminas, se ha reportado hasta 250.

HUNTINGTINA

La normal tiene 3144 aminoácidos, La función exacta se desconoce, pero es importante en neuronas. Dentro de la célula está implicada en señalización, transporte de materiales, enlace a proteínas y otras estructuras, y protege contra la apoptosis. La huntingtina tiene su más alta expresión en el cerebro. Una proteína clave en la enfermedad de Huntington. Existe en todos los humanos pero tiene una forma química diferente en pacientes de HD.

HUNTINGTINA AGREGADOS

Grumos rígidos de proteína que se forman cuando una célula produce la forma alterada de huntingtin que causa HD. Los agregados de huntingtin pueden también secuestrar otras proteínas, y las neuronas con acumulación de agregados de huntingtin a menudo mueren. ..

HUNTINGTINA MUTANTE

La forma alterada de la proteína huntingtina causada por tener el gen de HD.

HUNTINGTON (ver enfermedad de Huntington).

HUNTINGTON GEN

La sección de ADN que codifica para la proteína huntingtin.

I

INCLUSIONES NEURONALES

Grupos de proteína formados por agregación de proteínas mutantes. Estas proteínas mutantes tienen segmentos anormalmente expandidos de poliglutamina en alteraciones hereditarias de repeticiones de trinucleótidos. También referidas como inclusiones neuronales intranucleares o cuerpos de inclusión.

INFLAMACIÓN

La reacción que ocurre en las células afectadas y tejidos adyacentes en respuesta a la lesión o estimulación anormal causada por sustancia biológica o química o física. Respuesta al daño local que se caracteriza por dilatación capilar, infiltración de leucocitos, enrojecimiento, edema, calor, dolor y con frecuencia pérdida de función, sirve como mecanismo que inicia eliminación de agentes nocivos y tejidos dañados. En el sistema nervioso central la inflamación es local al principio beneficiosa para limitar el daño, pero crónica es uno de los mecanismos patogénicos que llevan a neurodegeneración. La glia (microglia y astroglia) se activa y produce factores pro y antiinflamatorios.

INHIBIDOR COMPETITIVO

Una sustancia de similar estructura al sustrato de una enzima, que enlaza al sitio activo e inhibe una reacción.

INTERLEUKINA -1

Una citokina que media diversas actividades inflamatorias. Producción de IL-1 madura requiere actividad de caspasas.

INTERLEUKINA B

Una citokina que es sobreexpresada en diversas enfermedades inflamatorias. IL.1 beta active las células gliales y es responsable por otras actividades implicadas en la respuesta inflamatoria.

ISOGÉNICO

Un término que indica individuos, tejidos o células que tiene idéntico genotipo. Es sinónimo de singénico.

JK

KNOCK-IN

Se refiere a un organismo que tiene un gen particular o rasgo que a propósito se ha insertado por cruce selectivo o técnicas de laboratorio (Por ejemplo, un ratón huntingtina *knock-in*).

KNOCK-OUT

Se refiere a un organismo que tiene un gen o rasgo que a propósito ha sido removido por cruces selectivos o técnicas de laboratorio (Por ejemplo, un ratón huntingtina *knock-out*).

KNOCKING OUT

El proceso con el propósito quitar de un organismo un gen o rasgo particular.

La interrupción genética de un gen de modo que la proteína que codifica no se exprese y su ausencia pueda ser observada para dar luces como sobre la función de la proteína.

KINASAS C-JUN N-TERMINAL

Kinasas activadas por estrés (SAPKs) que son miembros de la familia de proteínas proteíncinas activadas por mitógeno (MAPK). Ellas actúan como sustratos de fosforilación para kinasas MAP kinasa (MKKs), y la fosforilación resulta en activación de la transcripción ADN de factor c-Jun.

KINESINA

Es una proteína que pertenece a la clase de proteínas motoras de las células eucariotas. Se mueven a lo largo de los microtúbulos gracias a la hidrólisis de ATP, ellas son ATPasas. El movimiento activo de kinesinas permite funciones celulares como mitosis, meiosis y transporte de carga como el transporte axónico. La mayoría de kinesinas caminan hacia el extremo positivo del microtúbulo que en la mayoría de células lleva la carga del centro a la periferia de la célula. Esta forma de transporte es el transporte anterógrado en las neuronas. Este transporte parece afectarse en enfermedades ND como Alzheimer por proteína tau anormal.

L

LAMIN

Proteína de la matriz nuclear. Proteínas intranucleares que mantienen la forma del núcleo y median interacción entre membrana nuclear y cromatina.

LEWY CUERPOS DE

Inclusiones proteináceas intracelulares características que son formadas en los cerebros de individuos con enfermedad de Parkinson. Contiene altos niveles de la proteína alfa sinuclein.

LÍNEAS CELULARES

Células crecidas en cultivo de tejido, representando generaciones de una colonia primaria original. Estas células son “inmortalizadas” bioquímicamente de modo que ellas continúan reproduciéndose ellas mismas.

LINKAGE

El concepto que cuando dos segmentos de ADN están muy cerca uno de otro en un cromosoma, ellos se heredarán juntos con más frecuencia que si están lejos.

LINOLEICO ÁCIDO

Un ácido graso esencial. Es un ácido graso omega 6 que sirve como el compuesto padre en la síntesis de otros ácidos grasos omega 6 como el ácido araquidónico.

LIPID RAFTS

Microdominios de membrana formados por altas concentraciones de esfingolípidos y colesterol inmersos en un ambiente rico en fosfolípidos que están involucrados en vías especializadas de transporte de proteínas-lípidos y señalización.

LISOSOMA

Un organelo que actúa como la cesta de basura de la célula por degradar los componentes celulares que no se necesitan más como moléculas o incluso bacterias que son ingeridas por la célula. Tiene pH ácido y una serie de enzimas proteolíticas para degradar proteínas. Aquí terminan organelos y proteínas llevados por autofagosoma, proteínas llevadas por chaperonas y por endocitosis.

LOCUS COERULEUS

Un núcleo del tallo cerebral que es el principal proveedor de noradrenalina para el cerebro.

LONG-TERM POTENTIATION (LTP)

Un aumento sostenido en la amplitud de potenciales postsinápticos excitadores como resultado de estimulación de alta frecuencia (tetánica) de las vías aferentes. Se mide tanto la amplitud de potenciales postsinápticos excitatorios como la magnitud de las espigas de la población celular postsináptica. LTP se estudia con más frecuencia en el hipocampo y es a menudo considerada ser las bases celulares del aprendizaje y memoria en los vertebrados.

LOCUS DEL GEN

Lugar sobre un cromosoma donde un gen se localiza. Un gen particular está localizado en el mismo lugar sobre el mismo cromosoma en cada uno. Plural: *loci*.

LRRK2 (*Leucine-rich repeat kinase 2*) o DARDARINA

Proteína kinasa presente en citoplasma pero también asociada con la membrana externa de la mitocondria. Variantes del gen que la codifica están asociadas con Enf. Parkinson y Enf. Crohn.

M

MAL PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

Las proteínas tienen cierta forma, o estructura que deberían tener en la célula, y esta estructura con frecuencia es muy importante para una función correcta de la proteína. Bajo diversas condiciones, una proteína puede plegarse mal o tomar la forma incorrecta, lo que puede deteriorar la función de la proteína, hacerla inútil o incluso dañina.

MAPA DEL GEN

Una representación del genoma que muestra la localización de genes conocidos. La secuencia completa de esos genes no siempre se conoce. El mapa del gen puede también referirse al mapa detallado de un solo gen. Un mapa del gen se distingue del mapa genético que muestra marcadores genéticos conocidos.

MAPA GENÉTICO

Una representación del genoma que muestra marcadores genéticos conocidos. Se distingue de mapa de un gen que muestra la ubicación de genes conocidos.

MARCADOR

Un segmento variable de ADN, con frecuencia localizado cerca de un gen. Un alelo en los marcadores es típicamente heredado junto con el correspondiente alelo cerca del gen de la enfermedad.

MARCADORES GENÉTICOS

Segmentos de ADN que son fáciles de reconocer. Pueden ser parte de ADN codificador o no codificador. Los estudios de *linkage* usan estos para descubrir la ubicación general de genes de interés. Así fue como el gen de HD fue descubierto. Los marcadores genéticos pueden ser usados en medicina forense para identificar una persona particular según su ADN.

MELATONINA

Un compuesto que se cree disminuye en presencia de fibrillas beta amiloide, pero tiene efecto en inhibir agregación de proteína huntingtina.

MEMANTINA

Antagonista del receptor NMDA, por tanto disminuye la transmisión glutamatérgica evitando la toxicidad del glutamato. Droga indicada en la Enfermedad de Alzheimer de moderada a severa. Causa moderada reducción en la declinación clínica de la enfermedad. Tiene pequeño efecto positivo en actividad cognitiva, estado de ánimo, conducta y habilidad para realizar tareas de la vida diaria. Actúa también como antagonista no competitivo de receptores 5-HT3 de serotonina y receptores nicotínicos de acetilcolina. Y agonista de receptores D2 de dopamina. Puede hacer lenta la progresión de enfermedades ND.

METILACIÓN

Un modo de silenciar genes por añadir un grupo metilo a histonas causando que el ADN se enrolle dentro del cromosoma y evitando que la transcripción continúe.

METILO GRUPO

Un grupo químico compuesto de átomo de carbono y tres átomos de hidrógenos que se añade a histonas para silenciar genes por hacer que el ADN se enrolle. La metilación de histonas evita continuar la transcripción.

METILTETRAHIDROFOLATO

Junto con la sintasa de metionina, el metiltetrafolato es una enzima responsable de la adición de un grupo metilo al sulfuro de la homocisteína para formar metionina.

METIONINA CICLO

El ciclo de metionina a SAM, homocisteína y vuelta a metionina.

METIONINA SINTASA

Junto con tetrahidrofolato la sintasa de metionina es una enzima responsable por la adición de un grupo metilo al átomo de sulfuro de la homocisteína para formar metionina.

MICROGLIA

Un tipo de célula glial que se activa en la respuesta inflamatoria, son los “macrófagos cerebrales”. Células pequeñas con pocas prolongaciones, distribuidas en el sistema nervioso central (SNC), con función fagocítica y de origen mesotelial derivadas de monocitos y que invaden el tejido nervioso antes del nacimiento, son capaces de agrandarse para volverse macrófagos, son parte de la respuesta inflamatoria local al daño en el SNC.

MICROGLIA EN NEURODEGENERACIÓN

Muchas de las funciones tróficas de la glia se pueden perder o ser insuficientes cuando las células están crónicamente activadas en enfermedades neurodegenerativas. Hay evidencias que la glia activada juega papel destructivo por ataque inflamatorio directo e indirecto (ver neuroinflamación crónica).

MICRO ARN (miRNA)

Un grupo de pequeñas moléculas de ARN, diferentes pero relacionadas con ARM pequeños de interferencia. (siRNA), que pueden prevenir la expresión de ciertos genes.

MICROSATÉLITES

Una pequeña serie de ácidos nucleicos de ADN que funciona como una unidad. Estas unidades pueden replicar en largas tiras de copias repetidas. Estas copias repetidas pueden a veces ser dañinas, como en el caso de las repeticiones CAG en la HD.

MICROSCOPIO DE FUERZA ATÓMICA

Una forma de microscopio en la cual la sonda es seguida sobre la superficie de interés en una serie de barridos x-y. La fuerza encontrada en cada coordenada es medida con sensores piezoeléctricos dando información sobre la naturaleza química de la superficie.

MICROTÚBULOS

Son unos de los componentes del citoesqueleto. Tienen un diámetro de 25 nanómetros y largo de 200 nanómetros a 25 micrómetros. Son polímeros de dímeros de alfa y beta tubulina que polimerizan en protofilamentos y estos en filamentos cilíndricos. Sirven como componentes estructurales dentro de la célula y están implicados en mitosis, citokinesis y transporte de vesículas.

MICROTÚBULOS INESTABILIDAD DINÁMICA

Durante la polimerización, las subunidades alfa y beta de dímero de tubulina se enlazan a molécula de GTP. El enlace GTP a alfa tubulina es estable pero el enlace GTP a beta tubulina se hidroliza rápidamente a GDP. GDP-tubulina tiene tendencia a despolimerización.. Una subunidad GTP-tubulina en la punta del microtúbulo caerá. La tubulina se añade en el extremo del microtúbulo solo en estado GTP, hay generalmente un cubierta de GTP enlazado a tubulina protegiendo al

microtúbulos de desensamblaje. Cuando la hidrólisis agarra al microtúbulo comienza una rápida despolimerización y se acorta el microtúbulo esto se llama catástrofe. Cuando tubulina enlazada a GTP reañade a la punta del microtúbulo da una nueva cubierta para proteger al microtúbulo. Esto es el rescate. En vivo la dinámica de microtúbulos varía considerablemente, Ensamblaje, desensamblaje y tasas de catástrofe dependen de las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) que estén presentes. La proteína tau es una MAP.

MINI MENTAL EXAMEN

Un test de despistaje diseñado para medir las habilidades cognitivas en adultos. Puede ser usado para probar si una persona está cognitivamente afectada, para seguir el deterioro o progreso en funcionamiento cognitivo en el tiempo, o para medir el grado de deterioro cognitivo. Se mide en una escala de 30, con 0 profundamente deteriorado y 24-30 normal para la mayoría de adultos. Como un test de despistaje, el MMSE está diseñado para producir resultados falsos positivos (i.e. problemas cognitivos cuando no hay ninguno) como opuesto a resultados falsos negativos (i.e. no problemas cuando de hecho existen). Por esto un resultado bajo es seguido de evaluaciones cognitivas más profundas para propósito de diagnóstico clínico.

MINOCICLINA

Un antibiótico comúnmente usado para tratar artritis y acné. Antibiótico que inhibe la permeabilidad mitocondrial que media la liberación del citocromo C. Bloquea la actividad de la enzima sintasa del óxido nítrico, evita generación de radicales libres y prevendría neurodegeneración. Hay estudios que indican que la minociclina puede tener efectos benéficos en personas con ND debido a la disminución de la actividad de caspasas que resulta del tratamiento con esta droga. En ALS por mutación de SOD1 la minociclina inhibe la permeabilidad de mitocondrias que media la liberación de citocromo C y aumenta por tanto la sobrevida.

MIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Un grupo de enfermedades neuromusculares causadas por daño a la mitocondria en las células.

MPTP

Una molécula tóxica, producto intermediario en la síntesis ilegal de meperidina (demerol) que causa daño selectivo a neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso central, resultando en parkinsonismo. Causa inhibición del complejo enzimático I de la respiración celular. Se usa para construir modelos animales y celulares de la Enfermedad de Parkinson.

MITOCONDRIAL CREATINKINASA (mtCK)

Una proteína encontrada en la mitocondria que existe en dos formas. La primera previene que la membrana mitocondrial se desestabilice. Cuando mtCK es inactivada por radicales libres, se transforma en su segunda forma, haciendo a la membrana menos estable.

MITOCONDRIÓN (singular) (MITOCONDRIA plural)

Organelo de células eucariotas que produce energía para la célula a través de la respiración celular, rico en grasa, proteínas y enzimas. Parte de la célula responsable del proceso de fosforilación oxidativa con producción de energía: moléculas de ATP. La mitocondria se ocupa de tareas especializadas, incluyendo convertir nutrientes en energía.

m-TOR (mammalian target of rapamicina)

Es una proteína quinasa que inhibe la autofagia. Es el blanco de la rapamicina, antibiótico que estimula el proceso de autofagia.

MUERTE CELULAR EN NEURODEGENERACIÓN

La definición de neurodegeneración implica muerte neuronal. Las enfermedades ND tienen principalmente 1. pérdida focal de neuronas con gliosis reactiva. 2. Las neuronas restantes pueden exhibir un rango de cambios desde apariencia casi normal a severa distorsión con combinación de características anormales como: reducción de prolongaciones, alteraciones de forma y tamaño del cuerpo y núcleo, fragmentación de organelos, vacuolización citoplásmica, condensación de cromatina. 3. En algunas neuronas puede haber inclusiones proteínicas intracelulares, las cuales en ausencia de ningún rol patogénico conocido son útiles para diferenciar las enfermedades ND.

MUTACIÓN GENÉTICA

Un cambio permanente en un gen. Una vez que ocurre este cambio pasa a la descendencia. La Enfermedad de Alzheimer familiar, relativamente rara de comienzo temprano, está asociada con mutaciones en cromosomas 1, 14 o 21.

Cualquier cambio heredable en el ADN. Tales cambios pueden causar que el cuerpo funcione en modos nuevos y diferentes, que pueden ser útiles o dañinos para el individuo. Estadísticamente hablando, la mayoría de las mutaciones son dañinas.

MUTACIÓN *MISSENSE*

Una mutación que resulta en la sustitución de un aminoácido en una proteína.

MUTACIONES EN ALZHEIMER

Se han descrito tres mutaciones genéticas en Alzheimer familiar en los siguientes *loci*:

APP, gen **APP**, cromosoma 21. Con proteína precursora de amiloide beta (APP) mutada hay aumento de A β 40, A β 42, acumulación, agregación de placas.

PRESEN1, gen **PRESEN1**, cromosoma 14, proteína presenilina 1, subunidad catalítica del complejo γ secretasa que cliva APP para dar péptidos A β .

PRESEN2, gen **PRESEN2**, cromosoma 1, presenilina 2, subunidad catalítica del complejo γ secretasa que cliva APP para dar péptidos A β .

MUTACIONES EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ALS)

En locus ALS1, gen **SOD1**, cromosoma 21, proteína enzima antioxidante SOD Cu-Zn que convierte anión superóxido a oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno. Alteraciones en la Cu-Zn superóxido dismutasa 1 (SOD1).

MUTACIONES EN HUNTINGTON

En locus HTT, gen **HTT**, cromosoma 4, proteína huntingtina función no clara todavía, implicada en señalización celular, transporte de vesículas, protección contra muerte celular programada.

La mutación consta de repeticiones de nucleótidos CAG (poliglutamina). La proteína mutada Htt se agrega y forma inclusiones intracelulares.

MUTACIONES EN PARKINSON

Se han descrito al menos ocho mutaciones genéticas en Parkinson familiar en los siguientes *loci*:

PARK1/4, gen **SNCA**, proteína α sinucleína implicada en la formación de vesículas sinápticas. La acumulación y agregación de esta proteína lleva a disfunción de proteasas y muerte celular.

PARK2, gen **PARKIN**, cromosoma 6, proteína Parkina, ligasa del sistema Ubiquitina proteasoma. Parkina mutada, hay dificultad en manejar la disfunción proteasoma.

PARK 5, gen **UCLH1**, proteína UHCL1 componente de UPS.

PARK6, gen **PINK1**, proteína PINK1 implicada en función mitocondrial.

PARK7, gen **DJ1**, proteína DJ1 chaperona, protectora de estrés oxidativo. DJ1 mutada, dificultad en manejar disfunción proteasomal.

PARK8, gen **LRRK2**, proteína dardarin proteinkinasa.

PARK 9, gen **ATP13A2**, proteína ATPasa tipo 13^a2 ATPasa lisosomal.

PARK 13, gen **HTRA2**, proteína Hra2 serina proteasa mitocondrial. Inhibidora de inhibidores de apoptosis.

N

NÚCLEO BASAL DE MEYNERT

Una estructura telencefálica que provee la mayor parte de acetilcolina a la corteza cerebral.

NECROSIS

Muerte localizada de tejido vivo que se acompaña de inflamación. Es la muerte prematura de células y tejidos vivos donde la célula no quiere morir. Es causada por factores externos a la célula o tejido tales como infección, toxinas o trauma. Esto contrasta con apoptosis que es una causa natural programada de muerte celular. Mientras que la apoptosis ofrece efectos beneficiosos al organismo, la necrosis casi siempre es dañina y puede ser fatal. Las células que mueren por necrosis generalmente no envían las mismas señales químicas al sistema inmune que envían las células que van a apoptosis. Esto previene que los fagocitos cercanos localicen y engullan las células muertas, llevando a acumulación de tejido muerto y restos celulares en el sitio o cerca de la célula muerta. Estudios recientes 2010 dan evidencias también de una forma de necrosis programada. En neurodegeneración también hay muerte neuronal por necrosis.

NEURODEGENERACIÓN (ND)

Muerte de neuronas. El deterioro o pérdida de la función de las neuronas. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen Alzheimer, Huntington, Parkinson, Esclerosis y muchas más. Síntomas de daño neurológico difuso: pérdida de memoria, deficiencias motoras, cambios conductuales.

NEUROESFERA

Agregados esféricos libres flotantes de células madre nerviosas. Células en las neuroesferas pueden proliferar en cultivo mientras retienen la potencia para diferenciarse en neuronas y glia, lo que las hace particularmente útiles para estudios de trasplante.

NEUROGÉNESIS

Formación de sistema nervioso; el proceso a través del cual las neuronas se producen. Proceso más activo durante el período prenatal. Es responsable de poblar de neuronas el cerebro en crecimiento. Aparecen nuevas neuronas continuamente en la vida adulta en dos regiones del cerebro: la zona subventricular que tapiza el ventrículo lateral, donde las células migran al bulbo olfatorio vía el caudal migratorio rostral.; y la zona subgranular, parte del *gyro* dentado del hipocampo. Muchas de las células recién nacidas mueren poco después, pero una serie de ellas se integran funcionalmente al tejido cerebral circundante. La primera demostración de su existencia fue en 1962 por J. Altman.

NEUROGLIA

El tejido de soporte del sistema nervioso; constituido de células neurogliales. Astrocitos (células en araña) es un tipo de glia.

NEUROINFLAMACION CRÓNICA

Daño sostenido crónico por efectos de la microglia que contribuyen a expandir los efectos neurodestructivos empeorando el proceso de enfermedad. Esto tiene importancia en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson donde la microglia está activada. Cuando la microglia esta activada toma forma de amiba y aumenta su expresión genética, que lleva a la producción de numerosos mediadores potencialmente neurotóxicos. En la inflamación crónica la microglia permanece activada por largo tiempo durante el cual se mantiene la producción de

mediadores. En la neuroinflamación se producen sustancias como: citokinas, quimoquinas, proteasas e incluso la proteína precursora de amiloide APP. Esto contribuye a muerte neuronal.

NEUROKINA SUPERFAMILIA

Un grupo de factores neurotróficos similares que incluyen el factor ciliar neurotrófico (CNTF).

NEUROMELANINA

Un pigmento marrón oscuro presente en neuronas de la sustancia negra *pars compacta*, *locus coeruleus*, núcleo dorsal motor del X par y núcleos del rafe en la protuberancia. Formado como un producto intermediario de la oxidación de dopamina dentro de las neuronas. Se cree actúa como un depósito para hierro. En Parkinson hay disminución de pigmento con la pérdida masiva de neuronas y hay pigmento fuera de las células dañadas.

NEUROPLASTICIDAD

La habilidad natural del cerebro de formar nuevas conexiones a fin de compensar la injuria o cambios en el ambiente. La habilidad del cerebro de reorganizar vías entre neuronas como resultado de nuevas experiencias.

NEUROPROGENITORAS CÉLULAS

Células indiferenciadas capaces de dar lugar a neuronas y glia en el sistema nervioso central.

NEUROPROTECCIÓN

Un proceso que implica proteger a las neuronas del deterioro debido a enfermedad neurodegenerativa.

NEUROPROTECTORAS DROGAS

Drogas que evitan que iones dañinos de calcio destruyan las mitocondrias de las neuronas, lo que lleva a muerte celular. Un ejemplo de droga neuroprotectora es la ciclosporina A.

NEUROPROTECTOR

La propiedad de prevenir daño y degeneración a neuronas.

NEUROTÓXICO

Una sustancia que daña o destruye el tejido nervioso.

NEUROTRANSMISIÓN EXCITADORA

Proceso fisiológico normal mediado por glutamato. Demasiada liberación de glutamato puede ser destructiva y literalmente excitar a una neurona hasta matarla en un proceso llamado excitotoxicidad. Bloquear este proceso puede ser neuroprotector y puede evitar enfermedades neurológicas mediadas por excitotoxicidad.

NEUROTRANSMISOR

Un mensajero químico producido y liberado por una neurona. Un neurotransmisor puede excitar o inhibir otra neurona.

NÚCLEO BASAL DE MEYNERT

Una estructura telencefálica que provee la mayor parte de acetilcolina a la corteza cerebral.

HIPÓTESIS FACTOR NEUROTRÓFICO

Una hipótesis sugiere que una sola neurona llegando aun órgano blanco debe competir con sus neuronas vecinas por proteínas específicas conocidas como factores neurotróficos. La hipótesis

del factor neurotrófico ha sido extendida en biología no neuronal - se cree ahora que casi todas las células dependen de sus interacciones con células vecinas para su supervivencia.

NEUROTROFINA 4 (NT-4)

Otro miembro de la superfamilia NGF. NT-4 actúa sobre neuronas sensoriales y neuronas del sistema nervioso autónomo. NT-4 también ha mostrado promover la supervivencia y desarrollo de ciertas neuronas en el estriado.

NEURTURIN

Un miembro de la familia GDNF, neurturin ha mostrado regular y proteger neuronas del estriado y del sistema nervioso simpático. En modelos animales, la terapia génica usando neurtutin ha mostrado mejorar la función motora por proteger de la muerte a neuronas dopaminérgicas dañadas o muriendo en el estriado. Actualmente en marcha ensayos clínicos con terapia génica en fase II en pacientes con Parkinson.

O

OLIGÓMEROS

Los diferentes agregados de proteínas que se encuentran en AD, PD, HD y enfermedades por priones parecen causar estas enfermedades. Pequeños intermediarios-oligómeros solubles- en el proceso de agregación puede causar disfunción sináptica, mientras depósitos grandes insolubles podrían funcionar como reservorios de los oligómeros bioactivos. Estos conceptos emergentes son ejemplificados por AD, en la cual los oligómeros proteicos de beta amiloide afectan negativamente la estructura sináptica y la plasticidad. En otras enfermedades ND indican que un proceso similar de disfunción neuronal es inducido por oligómeros difusibles de proteínas mal plegadas.

OLIGÓMEROS ESFÉRICOS Y ANULARES

Estructuras no estables observadas en muchas proteínas que forman amiloide que podrían estar en una vía de formar fibrillas. Estas estructuras han sido propuestas ser las principales entidades tóxicas que median la disfunción neuronal.

OLIGÓMEROS TÓXICOS SOLUBLES

Moléculas pequeñas dañinas que se cree disparan el daño celular en enfermedades ND.

OVILLOS NEUROFIBRILARES (*TANGLES*)

Son agregados de tau hiperfosforilada que es una de las marcas patognomónicas de la Enfermedad de Alzheimer. Se han encontrado también en otras enfermedades conocidas como tauopatías. Se forman por hiperfosforilación de una proteína asociada a microtúbulos (MAP) llamada tau que se agrega en una forma insoluble. Estos agregados se llaman "*paired helical filaments*". La kinasa 5 dependiente de ciclina (CDK5) se cree contribuye a patologías tau. Silenciar CDK5 reduce la fosforilación de tau en cultivos neuronales primarios y en modelos animales en ratones. Además el silenciamiento reduce marcadamente el número de ovillos.

OXIDACIÓN

Pérdida de electrones de un átomo, más comúnmente adición de oxígeno o remoción de hidrógeno de una molécula. El proceso por el cual una molécula o átomo pierde un electrón. La oxidación de componentes celulares por radicales libres puede acelerar la muerte celular y jugar papel en los procesos neurodegenerativos.

ÓXIDO NÍTRICO

Un gas donde cada molécula está hecha de un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno; se encuentra en cerebro y muchos tejidos del cuerpo, y juega papel en muchas funciones corporales.

ÓXIDO NÍTRICO SINTASA

Una familia de enzimas responsables de la síntesis de óxido nítrico (NO). El NO puede volverse mutado en algunas enfermedades ND como en Alzheimer, causando estrés oxidativo y neurodegeneración.

P

P53

Es una proteína supresora de tumores codificada por el gen TP53. P53 es importante en organismos multicelulares donde regula el ciclo celular y funciona como un supresor de tumor que está implicado en la prevención del cáncer. P53 juega papel en apoptosis, estabilidad genética e inhibición de angiogénesis. En su rol anticancer, p53 actúa por varios mecanismos: activa las proteínas que reparan ADN cuando ADN tiene daño sostenido. Induce paro del crecimiento por detener el ciclo celular en el punto de regulación G1/S sobre el reconocimiento de daño de ADN (si se mantiene aquí la célula por largo tiempo, las proteínas que reparan ADN tendrán tiempo suficiente para arreglar el daño y se le permitirá a la célula continuar con el ciclo celular). Puede iniciar apoptosis, si el daño de ADN es irreparable. P53 se activa en respuesta a una serie de tipos de estrés que incluye el daño de ADN (inducido por radiaciones ionizantes, ultravioleta o agentes químicos como peróxido de hidrógeno) pero no limitado a esto, estrés oxidativo y otros. La huntingtina mutada interactúa con p53 para inducir apoptosis.

PACLITAXEL o TAXOL

Interfiere con la función normal de la degradación de microtúbulos. Hiperestabiliza los microtúbulos. Esto evita la habilidad de la célula de usar el citoesqueleto de manera flexible. Se enlaza a la subunidad β de tubulina. La tubulina es el ladrillo para hacer microtúbulos, paclitaxel tranca estos ladrillos en su lugar. Este complejo tubulina-paclitaxel no tiene la habilidad de desensamblarse. Esto afecta la función celular ya que el acortamiento o alargamiento de microtúbulos es necesario para el transporte de otros componentes celulares. Paclitaxel induce apoptosis en células cancerosas por enlazarse a proteínas antiapoptóticas Bcl-2 (B-cell leukemia 2) y detener su función.

PARKINA

Proteína E3 ligasa 3 del sistema ubiquitin que presenta sustrato a ubiquitin. Se ha encontrado mutación en el gen PARKIN en casos de Parkinson familiar. La proteína mutada lleva a falla del sistema Ubiquitin-proteasoma que lleva a muerte celular. Es la principal causa de enfermedad de Parkinson autonómica recesiva, no hay cuerpos de Levy.

PARKINSON (ver enfermedad de Parkinson)

PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS

El proceso por el cual radicales libres *roban* electrones de los lípidos en las membranas celulares resultando en daño celular y aumento de la producción de radicales libres.

PERÓXIDO DE HIDRÓGENO

Un producto de desecho de la célula que es un peligroso radical libre, pero que también sirve para matar microorganismos en las infecciones.

PERÓXIDOS

Químicos capaces de causar daño oxidativo a las membranas celulares y otras moléculas.

PEROXISOMA

Organelo citoplásmico que contiene enzimas como la catalasa que actúa en la producción y descomposición de peróxido de hidrógeno

PG1 Y PG3

Clases de prostaglandinas que son conocidas por tener efectos anti-inflamatorios tales como disminuir el dolor, aumentar el flujo de oxígeno, dilatar vías aéreas, y disminuir la inflamación.

PG2

Una clase de prostaglandina que es conocida por tener efectos proinflamatorios como aumentar dolor, disminuir flujo de oxígeno, constreñir las vías aéreas, e incrementar la inflamación.

PINK1

Es una proteinkinasa 1 inducida por PTEN, es una serina treonina kinasa mitocondrial. Se cree protege las células del estrés inducido por disfunción mitocondrial. Se ha encontrado mutación del gen PINK1 en casos de Parkinson familiar autonómico recesivo de comienzo precoz.

PLÁSMIDO

Una pequeña pieza de ADN que se replica independientemente y que puede ser tomada de un organismo e insertada en otro.

PLEGAMIENTO BETA ver *BETA SHEET*

PLEGAMIENTO DE PROTEÍNAS

El proceso por el cual una cadena de aminoácidos es modificada para alcanzar la forma final correcta de la proteína.

POLIGLUTAMINA ENFERMEDADES

Enfermedades que surgen de copias extra de codón CAG en ciertos segmentos del ADN. El codón CAG codifica para el aminoácido glutamina. También referida como alteraciones de expansión de poliglutamina.

POLIMERASE CHAIN REACTION (PCR)

Una técnica usada para producir millones de copias de una tira particular de ADN. Procedimiento que produce múltiples copias de un segmento corto de ADN a través de ciclos de: 1. Desnaturalización: separación inducida por calor de la doble cadena de ADN en tiras separadas; 2. *Annealing*: enlace de *primers* específicos en cada extremo del segmento blanco; 3. Elongación; extensión de las secuencias del primer sobre el segmento blanco con ADN polimerasa. El producto amplificado, doblado en cada ciclo por 30 o más ciclos puede ser analizado.

POLIMORFISMO

Múltiples alelos (versiones) de un gen dentro de una población, usualmente expresando diferentes fenotipos.

POLIMORFISMO DE UN SÓLO NUCLEÓTIDO

Una variación de un gen que difiere por un par de bases. Un ejemplo sería sustituir una A donde usualmente va una C en el código genético.

POLI (ADP-ribosa) POLIMERASA (PARP1)

Una enzima implicada en una serie de procesos celulares incluyendo reparación de ADN y apoptosis.

POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO (LTP)

Un incremento sostenido de la amplitud de los potenciales postsinápticos excitatorios como resultado de estimulación tetánica de alta frecuencia de vías aferentes. Es medido por amplitud de

los PPSE y como la magnitud de las espigas de la población celular postsináptica. LTP es más frecuentemente estudiado en el hipocampo y es con frecuencia considerado ser la base celular de aprendizaje y memoria en vertebrados.

PPAR-gamma

Proteínas que inhiben la expresión de genes que codifican para proteínas implicadas en inflamación.

PPAR- gamma activadores

Compuestos que activan proteínas PPAR gamma, llevando a una disminución de la respuesta inflamatoria.

PRESENILINAS 1 y 2

Proteínas que forman parte del complejo enzimático y secretasa que cliva la proteína APP para dar origen a péptidos amiloidogénicos. Presenilinas son la subunidad catalítica del complejo. Se han descrito mutaciones PSEN1 y PSEN 2 en casos de Alzheimer familiar.

PRIMER

Es una tira de ácido nucleico que sirve como punto de comienzo para la síntesis de ADN. Se necesitan porque las enzimas que catalizan la replicación, las polimerasas de ADN pueden añadir nuevos nucleótidos sólo a una tira existente de ADN. La polimerasa comienza la replicación en el extremo 3' del primer y copia la tira opuesta. En la mayoría de casos de replicación natural de ADN, el primer para la síntesis y replicación de ADN es una tira corta de ARN. Muchas de las técnicas de biología molecular como secuenciación de ADN y reacción en cadena de polimerasa (PCR), requieren *primers* de ADN. Estos *primers* son generalmente oligonucleótidos cortos químicamente sintetizados con una longitud de cerca de veinte bases. Ellos son hibridizados a un ADN blanco, que es copiado por la polimerasa.

PRION

Una partícula proteica infecciosa. Los priones se piensa que son agentes infecciosos responsables de ciertas enfermedades neurodegenerativas como la encefalopatía espongiforme o enfermedad de las vacas locas.

PROGRANULINA

Proteína de 563 aminoácidos rica en cisteína originalmente identificada como precursora de pequeños péptidos granulinas que fueron aislados de exudados inflamatorios y más tarde se encontró que eran productos de leucocitos activados. Se expresa en tejido nervioso en corteza e hipocampo. *In vitro* parece tener efecto neurotrópico e importancia durante el desarrollo. Últimamente se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas. La expresión de progranulina está aumentada en enfermedades neurodegenerativas con microglia activada. Se ha descrito mutaciones de progranulina en demencia frontotemporal asociada a cromosoma 17 con tau negativa.

PROTEASOMAS

Son complejos muy grandes de proteínas que en eucariotas se encuentran en núcleo y citoplasma. La principal función es degradar por proteólisis proteínas no dañadas o innecesarias. La proteólisis es llevada a cabo por enzimas proteasas. Los proteasomas son parte de un mecanismo principal por el que las células regulan la concentración de proteínas particulares y degradan las proteínas mal plegadas. El proceso de degradación produce péptidos de siete a ocho aminoácidos que pueden ser degradados a aminoácidos y ser usados en nueva síntesis de proteínas. Las proteínas son marcadas para degradación por una pequeña proteína, la ubiquitina. La reacción de marcaje es catalizada por enzimas llamadas ubiquitina ligasas. Una vez que una proteína es marcada con una sola molécula de

ubiquitina, es una señal para otras ligasas que peguen moléculas adicionales de ubiquitina. El resultado es una cadena de poliubiquitina que es enlazada por el proteasoma, permitiendo que se degrade la proteína marcada.

El proteasoma es un complejo cilíndrico que tiene un centro de 4 anillos superpuestos alrededor de un poro central. Cada anillo está compuesto de siete proteínas individuales. La parte interna de dos anillos está hecha de siete subunidades β que contienen seis sitios activos proteasa. Estos sitios están ubicados en la superficie interior de los anillos, de manera que la proteína marcada debe entrar por el poro central antes de ser degradada. El exterior de dos anillos contienen siete subunidades α cuya función es mantener una puerta a través de la cual entran las proteínas entran al barril. Estas subunidades α son controladas por enlaces a estructuras “cap” o partículas reguladoras que reconocen las etiquetas de poliubiquitina pegadas a los sustratos proteicos e inician el proceso de degradación. Todo este sistema de ubiquitinización y degradación proteasomal se conoce como el sistema ubiquitina-proteosoma. La vía de degradación proteasomal es esencial para muchos procesos. La vía de degradación proteasoma les esencial para muchos procesos celulares: ciclo celular, regulación expresión genética, y respuestas al estrés oxidativo. La importancia de la degradación proteolítica dentro de las células y el papel del ubiquitina en vías proteolíticas fue reconocida con el Premio Nobel en Química 2004 a Aaron Ciechanover, Avram Hershko e Irwin Rose.

PROTEASOMA 26S

Una proteasa multicatalítica que se encuentra en el citosol, regiones perinucleares y núcleo de célula eucariota.

PROTEASOMAS Y NEURODEGENERACIÓN

El mal funcionamiento del sistema ubiquitina –proteasoma puede contribuir a varias enfermedades neurológicas. En algunas enfermedades neurodegenerativas de comienzo tardío que tienen en común la agregación de proteínas mal plegadas como la Enf. de Alzheimer y de Parkinson, se pueden formar grandes agregados insolubles de proteínas mal plegadas que luego resulten en neurotoxicidad por mecanismos aun desconocidos. Se ha sugerido que una disminución de la actividad proteosomal puede llevar a agregación y formación de cuerpos de Lewy en Parkinson, que es soportado por resultados en modelos de Parkinson en levaduras donde hay mayor susceptibilidad a la toxicidad por α sinucleína cuando hay condiciones de baja actividad proteosomal.

PROTEÍNA

Una importante clase de molécula en el cuerpo humano, que consiste de una cadena de aminoácidos. La forma de la proteína depende del número y secuencia de aminoácidos que la forman.

PROTEÍNA ÁCIDA GLIAL FIBRILAR (GFAP)

Es una proteína filamento intermediario que se creía específico para astrocitos en el sistema nervioso central. Se ha demostrado también en otras células del SNC como las células endocelulares. Está relacionada con otras proteínas como vimentina, desmina que tienen que ver con estructura y función del citoesqueleto de la célula. GFAP se cree ayuda a mantener la fuerza mecánica del astrocito.

PROTEÍNA AGREGADO

Un agrupamiento de proteínas rígidas y mal plegadas. En HD, los agregados de proteínas resultan de exceso de glutaminas.

PROTEÍNAS CHAPERONAS

Moléculas que discriminan entre proteínas mal plegadas y lentamente plegadas y se localizan con agregados para inhibir su formación. Si no pueden replegarlas envían a las proteínas a los sistemas de degradación por autofagia o al sistema ubiquitina proteasoma.

PROTEÍNAS COMPLEJO

Un grupo de dos o más proteínas asociadas que funcionan juntas para ejecutar una tarea específica o hacer cierta estructura.

PROTEÍNAS ENLAZADAS A MICROTÚBULOS O MAPs

Son proteínas que interactúan con los microtúbulos del citoesqueleto celular. MAPs se enlazan a las subunidades de tubulina que forman microtúbulos para regular su estabilidad. MAPs enlazan directamente a los dímeros de tubulina. El enlace puede ocurrir con tubulina polimerizada o despolimerizada y en la mayoría de casos lleva a estabilización del microtúbulos fomentando la polimerización. Son tipos I: MAP1 y tipo II: MAP2, MAP4 y tau que se encuentran principalmente en axones de neuronas. La hiperfosforilación de MAPs causa que se despeguen de los microtúbulos. La proteína tau se ha relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. En estos pacientes tau forma agregados anormales en su mayoría por hiperfosforilación. Así la hiperfosforilación de tau lleva a que se despegue de los microtúbulos lo que reduce grandemente su estabilidad afectando el transporte de organelos en neuronas.

PROTEÍNA MAL PLEGADA

Proteínas que tiene cierta forma, o estructura que deberían tener en la célula, y esta estructura a menudo es importante para la correcta función de la proteína. Bajo varias condiciones, una proteína puede plegarse mal o tomar la forma incorrecta, lo que puede deteriorar la función de la proteína, y volverse inútil o dañina.

PROTEÍNA PRECURSORA DE AMILOIDE ver APP

PROTEÍNAS TAU

Son proteínas que estabilizan los microtúbulos. Interactúan con la tubulina para estabilizar microtúbulos y promover el ensamblaje de tubulina en microtúbulos. Tienen dos formas de controlar la estabilidad por 6 isoformas y por fosforilación. Son abundantes en neuronas en el sistema nervioso central, y son menos comunes en otros sitios. Cuando estas proteínas son defectuosas, y no estabilizan los microtúbulos pueden producir demencias como la enfermedad de Alzheimer. Tau es una proteína altamente soluble asociada a microtúbulo (MAP). En humanos, estas proteínas son encontradas principalmente en neuronas. La hiperfosforilación de tau (inclusiones de tau pTau) puede resultar en autoensamblaje de ovillos de filamentos pareados helicoidales y filamentos rectos, los que están implicados en la patogénesis de Alzheimer y otras tauopatías. Todas las seis isoformas con frecuencia están hiperfosforiladas en filamentos helicoidales en los cerebros con Alzheimer. En otras enfermedades ND se ha reportado el depósito de agregados de las isoformas de tau. Estas proteínas que son muy solubles cuando están mal dobladas pueden formar agregados extremadamente insolubles, que contribuyen a una serie de enfermedades ND.

PROTEÍNA VERDE FLUORESCENTE (GREEN FLUORESCENT PROTEIN GFP)

Una proteína producida por medusas que brillan cuando son vistas bajo una luz de longitud de onda específica. Usada como herramienta para marcar y visualizar proteínas específicas dentro de una célula.

PROTEOMICS

Una rama de la biotecnología concerniente, con la aplicación de técnicas de biología molecular, bioquímica y genética para analizar la estructura, función e interacciones de las proteínas producidas por los genes de una célula particular, tejido u organismo, con organizar la información en base de datos y con aplicaciones de los datos. Usada por primera vez en 1997.

PROTOFIBRILLA

Estructura agregada corta con forma fibrilar, soluble, usualmente más delgada y más corta que una fibrilla madura, lo que podría representar un agregado intermedio.

PROTOFIBRILLA ANULAR (AGREGADO OLIGOMÉRICO ANULAR)

Una especie anular que ha sido sugerido que forma un poro patogénico en membranas biológicas.

PROTOFILAMENTO

Una sola tira de una fibrilla amiloide madura de múltiples tiras.

QR

QUINOLÍNICO ÁCIDO

Una excitotoxina usada por los investigadores para inducir degeneración de neuronas y estrés oxidativo en los cerebros de animales para simular enfermedades como HD.

RADICALES LIBRES

Átomos o moléculas que son altamente reactivas con otras estructuras celulares porque contienen electrones no apareados; los radicales libres pueden ser dañinos a las células.

RASAGILINA

Inhibidor irreversible de MAO_B, protege las neuronas de daño neurotóxico por MPTP que pasa por acción de MAO_B a MMP⁺ en la glia. Neuroprotector y anti-apoptótico en PD y AD.

RATÓN TRANSGÉNICO

Ratón con un gen extraño en sus células, ya que el gen insertado dentro de un huevo fertilizado está presente en todas las células del ratón, pero puede no ser expresado en todas las células.

RECEPTOR NMDA

Es un receptor de glutamato importante en el control de la plasticidad sináptica y memoria. Este receptor es un específico receptor ionotrópico. NMDA (N-metil D-aspartato) es el agonista selectivo que se enlaza a este receptor y no a otros receptores de glutamato. La activación del receptor NMDA resulta en la apertura de un canal iónico que no es selectivo a cationes. Una propiedad única del receptor NMDA es su activación dependiente de voltaje, resultado de bloqueo del canal iónico por iones extracelulares de magnesio. Esto permite un flujo dependiente de voltaje de sodio y pequeñas cantidades de calcio dentro de la célula y salida de potasio. Este receptor es importante en la excitotoxicidad por glutamato que induce aumento de calcio intracelular con sus efectos deletéreos.

REDUCCIÓN

Lo opuesto a la oxidación: pérdida de oxígeno, ganancia de hidrógeno, ganancia de electrones.

REMACEMIDA

Una droga que actúa como antagonista del receptor de NMDA. Puede ser útil en combatir la toxicidad por glutamato en pacientes con HD.

RAPAMICINA o SIROLIMUS

Es el macrólido que inhibe mTOR (complejo proteinkinasa que inhibe autofagia) estimulando la autofagia. Se usa en enfermedades neurodegenerativas, cáncer y como inmunosupresor. Una droga que ha sido mostrada que promueve la degradación de agregado de huntingtina por inhibir el complejo enzimático mTOR e inducir autofagia.

REPETICIÓN DE CODONES

Una secuencia de bases de tres letras (codón) que se repite consecutivamente en una sección de ADN. En HD, el codón repetido es C-A-G. También se refiere como repeticiones de triplete o repetición de trinucleótido.

RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL fMRI

Esta técnica de imágenes usa campos magnéticos para medir el oxígeno usado por neuronas en el cerebro. Permite a los investigadores determinar cuáles áreas específicas del cerebro son más activas durante una tarea.

RESPIRACIÓN CELULAR

También conocida como metabolismo oxidativo es un conjunto de reacciones metabólicas y procesos que tiene lugar en las células para convertir energía bioquímica de los nutrientes en ATP y luego liberar productos de desecho. Las reacciones involucradas en la respiración son reacciones catabólicas que implican la oxidación de una molécula y la reducción de otra. Los nutrientes comúnmente usados por células animales y vegetales en la respiración son glucosa, aminoácidos y ácidos grasos y un agente oxidante común (aceptor de electrones) es el oxígeno molecular (O₂). Los organismos que usan oxígeno como aceptador final de electrones en la respiración se llaman aeróbicos mientras que los que no lo usan se llaman anaeróbicos. La energía liberada en la respiración se usa para sintetizar ATP para guardar esta energía. La energía guardada en ATP puede ser luego usada para dirigir procesos que requieren energía como biosíntesis, locomoción o transporte de moléculas a través de las membranas celulares.

RESPUESTA AL ESTRÉS

Un conjunto de respuestas nerviosas y endocrinas que son producidas en respuesta a estresores para ayudar a restaurar la homeostasis

RESVERATROL

Una fitoalexina encontrada principalmente en vino rojo que exhibe tanto propiedades antioxidantes como anti-inflamatorias.

RIFAMPICINA

Un antibiótico bactericida que puede disminuir la presencia de fibrillas de beta amiloide, y evitar o reducir la agregación de amiloide, pero tiene poco o ningún éxito en inhibir la agregación de huntingtina.

RILUZOLE

Antagonista del glutamato. Inhibe la liberación presináptica del glutamato en el sistema nervioso central. Droga con modesto beneficio en la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) para prolongar la supervivencia. Bloquea los canales de sodio sensibles a tetrodotoxina TTX, que están asociados con neuronas dañadas. Esto reduce la entrada de iones de calcio, inhibe la liberación de glutamato o indirectamente evita la estimulación de receptores de glutamato. Junto con el bloqueo directo de receptores de glutamato, el efecto del glutamato sobre motoneuronas es grandemente reducido.

S

SECUENCIACIÓN

El proceso de determinar el orden de las letras de nucleótidos para hacer un segmento de ADN.

SELENIO

Un mineral esencial para la dieta de mamíferos y el elemento central en la glutathione peroxidasa (GPx). Tiene propiedades antioxidantes y es normalmente obtenido a través de comida como levaduras, granos enteros y mariscos.

SILENCIAMIENTO DEL GEN

Dirigiéndose o interfiriendo a un gen específico y previniendo su expresión es decir, evitar que se sintetice la proteína.

SPLICING DEL GEN

Pegar juntos o insertar segmentos de ADN y ARN para formar nuevas combinaciones genéticas o cambiar una estructura genética.

STAUROSPORIN

Es un antibiótico con su principal acción biológica como inhibidor de proteinkinasa por evitar que ATP se pegue a la kinasa. Es inductor de apoptosis mediada por mitocondria, una manera es por activar a la caspasa 3.

SUBSTANTIA NIGRA

Una parte del mesencéfalo que contiene neuronas productoras de dopamina y que está implicada en la regulación del movimiento voluntario.

SUMOILATION

La adhesión de SUMO, una proteína modificadora semejante a ubiquitin. Pero a diferencia de ubiquitin que marca proteínas para degradación, SUMO parece afectar la localización subcelular de proteínas y aumentar su estabilidad.

SUPERFAMILIA *TRANSFORMING GROWTH FACTOR b* (TGFb)

Un grupo de factores neurotróficos que incluyen tres subfamilias, la principal estudiada es la familia de factor neurotrófico derivado de la glia (GDNF).

SUPERÓXIDO ANIÓN

Una molécula inestable que es muy reactiva y que tiene el potencial de dañar neuronas; $\bullet\text{O}_2^-$ es un superóxido común.

SUPEROXIDO DISMUTASA (SOD)

Enzima antioxidante implicada en la reducción de $\bullet\text{O}_2^-$ a H_2O_2 . Formas de la enzima incluye formas de SOD citoplásmicas que contienen cobre y zinc (SOD1), y SOD (SOD2) mitocondrial que contiene manganeso y SOD (SOD3) extracelular. Mutación del gen SOD1 se ha encontrado en un pequeño porcentaje de enfermos con ALS familiar. No se conoce bien cómo la mutación causa la enfermedad, pero no es debido a pérdida de actividad enzimática sino por ganancia tóxica, actúa como una peroxidasa para producir peroxinitrito a partir del óxido nítrico.

SUSTANCIA NEGRA

Una parte del mesencéfalo que contiene cuerpos de neuronas pigmentadas productoras de dopamina que terminan en estriado y está involucrada en la regulación de movimiento motor voluntario. La pérdida masiva de estas neuronas produce la clínica de la Enfermedad de Parkinson.

T

TAUOPATIAS

Son una clase de enfermedades neurodegenerativas que resultan de la agregación patológica de la proteína tau en los llamados ovillos neurofibrilares (NFT) en el cerebro humano.

Algunas tauopatías son: Alzheimer, demencia frontotemporal, parálisis progresiva supranuclear degeneración corticobasal, degeneración lobar frontotemporal, también conocida como enfermedad de Pick. Las tauopatías no Alzheimer se agrupan como complejo de Pick. Enfermedades neurodegenerativas relacionadas con problemas con la proteína tau encontrada en las neuronas.

TÉCNICA DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Técnica que involucra el uso de rayos X para determinar la estructura cuasi atómica de una fibra proteica. Aunque la longitud de onda de los rayos X es cercana al tamaño de los átomos, las imágenes no son reconstruidas directamente de los rayos X sino de patrones de difracción. La difracción resulta de las interferencias constructivas y destructivas de rayos X cuando ellos son reflejados fuera de electrones.

TERAPIA GENÉTICA

La inserción de genes normales o genéticamente alterados dentro de células para reemplazar genes defectuosos. Algunas veces usada en el tratamiento de alteraciones genéticas. Un modo de tratar enfermedades por cambiar el material genético para codificar una proteína diferente; un tratamiento potencial para enfermedades por cambiar el código genético a un código para una proteína prion ligeramente cambiada que sería resistente a cambios de conformación por priones infecciosos.

TIOFLAVINA S

Es un colorante fluorescente usado para teñir placas de amiloide en Alzheimer. Como la tioflavina T se enlaza a fibrillas de amiloide pero no a monómeros y da un característico color espectral al enlazarse.

TIOFLAVINA T

Es un colorante fluorescente usado para ver placas de amiloide β encontrado en cerebros de pacientes con Alzheimer así como otras proteínas amiloides. Cuando se enlaza a estructura secundaria beta sheets tales como las que están en oligómeros de amiloide, el colorante da una característica luz azul en su espectro de emisión. No hay el cambio de color en si se enlaza a precursores monómeros o pequeños oligómeros, o material no agregado con alto contenido de beta sheets y que el color azul solo se observa si las fibrillas amiloides están presentes.

TIROSIN KINASA RECEPTORES

Esta familia de receptores es necesaria para la transmisión de señales en muchos diferentes procesos corporales, incluyendo el enlace de factores neurotróficos de la superfamilia NGF.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE EMISIÓN DE UN SOLO FOTÓN O SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY (SPECT)

Un método en el que las imágenes son generadas por usar radionúclidos que emiten fotones de una energía dada. Las imágenes son capturadas en múltiples posiciones por rotar el sensor alrededor del sujeto; la distribución en tres dimensiones del radionúclido es luego usada para la reconstrucción de las imágenes. SPECT puede ser usada para observar procesos bioquímicos y fisiológicos, así como el tamaño y volumen de estructuras. A diferencia de la tomografía de emisión de positrones, SPECT

requiere la alineación física de los fotones para su detección, resultando en la pérdida de muchos fotones disponibles y la degradación de la imagen.

TOMOGRAPÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Una técnica usada para medir actividad neural por monitorear cambios en el flujo regional de sangre, PET tiene buena resolución espacial pero relativamente pobre resolución temporal.

TRADUCCIÓN

El proceso por el cual la molécula proteica es formada de la huella digital del ARNm.

TRANSCRIBIR

Ir al proceso de transcripción. A fin de que el código de ADN de un gen resulte en la producción de una proteína específica, el gen debe ser primero transcrito

TRANSCRIPCIÓN

Una parte del proceso que usa el código de ADN para hacer una proteína.

TRANSCRIPTO

Una secuencia de ARN producida por la transcripción de un patrón (molde) de ADN.

TRANSFECCIÓN o TRANSFERENCIA

Transferencia de ADN extraño (no propio) a una célula.

TRANSFORMACIÓN

Transferencia de un plásmido vector recombinante dentro de una bacteria, o conversión de una célula normal en cancerosa.

TRANSGEN

Un pedazo extraño de ADN que ha sido insertado en la línea germinal del organismo. Ya que las células germinales dan origen a las células reproductoras, un organismo que contiene un transgén lo pasará a todos sus descendientes. Un organismo que contiene un transgén se conoce como “transgénico”. Gen extraño clonado insertado dentro de una célula.

TRANSGÉNESIS *KNOCK-IN*

La inserción de un gen mutante en el sitio exacto del genoma donde el gen normal correspondiente está ubicado. Este enfoque es usado para asegurar que el efecto del gen mutante no es afectado por la actividad del locus endógeno

TRANSGÉNICO

Un organismo que tiene ADN de otro organismo que le ha sido introducido. Por ejemplo, si el ADN de una medusa es introducido a un ratón, este se llama ratón transgénico. Los animales transgénicos son generados por introducir el ADN de afuera dentro del embrión en desarrollo y luego implantar el embrión en una madre huésped hasta que el animal nazca. .

TRANSGLUTAMINASA

Una enzima que ayuda a producir agregados de huntingtin.

TRANSGLUTAMINASA 2

Una enzima que ayuda a crear enlaces entre proteínas

TRANSLATIONAL RESEARCH O TRANSLATIONAL MEDICINE

Investigación médica que tiene que ver con facilitar la aplicación práctica de descubrimientos científicos al desarrollo e implementación de nuevos modos de prevenir, diagnosticar y tratar enfermedad. Términos usados por primera vez en 1986.

TRIPLETE DE REPETICIÓN

Una secuencia de bases de tres letras (codón) que es repetida consecutivamente en una sección de ADN. En Huntington, la secuencia repetida es CAG. También se llama repetición de trinucleótidos o repetición de codón.

U

UBIQUITINA (Ub)

Es una pequeña proteína reguladora que se ha encontrado en casi todos los tejidos de eucariotas, de ahí su nombre. Entre otras funciones, dirige las proteínas a reciclarse, La ubiquitina se enlaza a proteínas y las marca para destrucción. Las proteínas ubiquitinadas son dirigidas al proteasoma que es un organelo en la célula que degrada y recicla las proteínas que no son necesarias. Este descubrimiento ganó el premio Nobel de Química en 2004. La ubiquitinización también sirve para dirigir proteínas a otros sitios en la célula donde controlan otras proteínas y mecanismos celulares. Una molécula pequeña que está junto con proteínas dañadas o mutadas en la célula. La ubiquitina actúa como bandera indicando que estas proteínas pueden ser destruidas por proteasomas. Anticuerpos contra ubiquitina se han usado en histología para identificar acumulaciones anormales de proteínas dentro de la célula que son marcadores de enfermedad. Estos acúmulos son los llamados cuerpos de inclusión. Ejemplos de tales inclusiones anormales en las células son: ovillos neurofibrilares en Enf. Alzheimer, Cuerpos de Lewy en Enf. de Parkinson, Cuerpos de Pick en Enf. de Pick, inclusiones en enfermedad de neurona motora y en Enf. de Huntington.

UBIQUITINA HIDROLASA 1 UCHL1

Ubiquitina carboxy terminal hidrolasa L1 (UCH-L1) es una enzima que desubiquitina. UCHL1 es miembro de una familia de genes cuyos productos hidrolizan pequeños anexos de ubiquitina en terminal C para agenerar el monómero de ubiquitina. La expresión de UCHL1 es altamente específica a las neuronas y a las células del sistema neuroendocrino difuso y sus tumours, Está presente en todas las neuronas. Se ha encontrado mutaciones del gen en casos de Parkinson familiar.

UBIQUITINA-PROTEASOMA SISTEMA (UPS)

Un sistema celular de control de calidad que señala las proteínas para replegamiento o degradación. Este sistema interviene en una serie de procesos celulares como: apoptosis, biogénesis de organelos, ciclo celular y división, transcripción y reparación de ADN, respuesta inmune e inflamación, degeneración neural, morfogénesis de redes neurales, modulación de receptores de superficie, canales, respuesta al estrés y a moduladores extracelulares.

UBIQUITINA PROTEASOMA VÍA

Es una vía principal para el catabolismo de proteínas que es importante para el mantenimiento celular y recambio de muchas proteínas reguladoras. La degradación ocurre por la conjugación de múltiples moléculas de ubiquitin al sustrato y la degradación de la proteína marcada por el complejo 26S proteasoma. Las chaperotas cooperan en esta vía para mediar la degradación de proteínas mal plegadas.

V

VECTOR

Molécula de ADN autónomamente replicante la cual puede ser usada para clonar y mover ADN insertado de célula a célula. Los vectores comúnmente usados son plásmidos bacteriales y virus.

VIRUS

Un parasite intracelular que depende de la maquinaria de la célula huésped para manufacturar copias de él mismo.

VITAMINA A

Una vitamina liposoluble con propiedades antioxidantes que también puede jugar papel en aprendizaje y memoria.

VITAMINA B3

Otro término para nicotinamida.

VITAMINA B11

Otro nombre para ácido fólico.

VITAMINA C

Una vitamina con propiedades antioxidantes que puede ayudar a proteger neuronas del daño de los radicales libres y de la toxicidad por glutamato. También conocida como ácido ascórbico.

VITAMINA D

Una hormona, sintetizada a partir del colesterol, la cual promueve la captación de calcio.

VITAMINA E

Un antioxidante liposoluble que protege las membranas celulares y otros componentes lípidos del daño de radicales libres.

WXYZ

WESTERN BLOT o INMUNOBLOT

Es una técnica analítica usada para detectar proteínas específicas en una determinada muestra de homogenizado o extracto de tejido. Se usa gel electroforesis para separar proteínas nativas o desnaturalizadas por la longitud del polipéptido (condiciones desnaturalizantes) o por la estructura 3D de la proteína (condiciones nativa /no desnaturalizante). Luego las proteínas son transferidas a membrana (típicamente nitrocelulosa o PVDF), donde son detectadas usando anticuerpos específicos a la proteína blanco. Este método se originó en Stanford y el nombre se le dio por imitar al de *Southern blot* para detección de ADN desarrollado por Edwin Southern. La detección de ARN es llamada *northern blotting* y la detección de modificación post traducción de proteínas se llama *eastern blotting*.

Adaptado de las siguientes fuentes:

- Merriam-Webster Dictionary
<http://www.merriam-webster.com/dictionary> Acceso 12/10/10.
- Wikipedia the free encyclopedia
<http://en.wikipedia.org/wiki/> Acceso 13/10/10.
- MedicineNet.com
<http://www.medicinenet.com> Acceso 13/10/10.
- WordNet Search 3.0 Princeton University
wordnetweb.princeton.edu/perl/webwn Acceso 13/10/10.
- Dict.md Medical dictionary
<http://de.dict.md/definicion/Stress> Acceso 13/10/10
- Neurodegeneration Glossary. *Nature Medicine* y *Nature Review Neuroscience* 2004.
<http://www.nature.com/focus/neurodegen/glossary/index.html> Acceso: 12/11/10
- Medterms Medical Dictionary. <http://www.medterms.com/script/main/hp.asp>
Acceso: 12/11/10.
- The Free Dictionary by Farlex
<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/> Acceso 12/01/11
- C. Haass, D. J. Selkoe. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8, 101–112, 2007.
<http://www.nature.com/nrm/journal/v8/n2/execsumm/nrm2101.html> Acceso 13/10/10.
- Alzheimer 's Disease Genetics fact sheet. NIH Publication N° 08-6424, 2008.
<http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/geneticsfs.htm> Acceso: 31/10/010.
- Huntington outreach project for education at Stanford HOPES
<http://hopes.stanford.edu/gloss> Acceso: 10/10/2010
- C. A. Ross, M. A. Poirier. *What is the role of protein aggregation in neurodegeneration?* *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 6; 891-898, 2005.
http://www.nature.com/nrm/journal/v6/n11/box/nrm1772_BX1.html Acceso:20/11/2010.
- M. Baker et al. *Mutations in progranulina caused tau-negative frontotemporal dementia linked to cromosoma 17.* *Nature* 442: 916-19, 2006.
<http://www.nature.com/nature/journal/v442/n7105/abs/nature05016.html> Acceso 7/12/10.

X. Páez, enero 2011.