

**ENVELLIMENT I MALALTIES
NEURODEGENERATIVES.
QUIN PAPER HI TENEN LES PROTEÏNES?**

Envelliment i malalties neurodegeneratives. Quin paper hi tenen les proteïnes?

Miquel Adrover Estelrich

Resum

És ben sabut per tothom que quan tenim un constipat o la grip l'agent causant és un virus; sabem que l'amigdalitis o la pneumònia són provocades per infeccions bacterianes, i que hi ha processos endògens, com les calcificacions, que són els responsables de disfuncions renals o cardiovasculars. Què sabem, però, de les malalties neurodegeneratives?, perquè les desenvolupam?, són causades per l'acció d'un virus o d'un bacteri, o bé per disfuncions del propi organisme?, què tenen en comú totes elles? I, el que és més important, perquè la gent d'edat avançada té més tendència a patir-les? Amb el que sabem avui en dia no és gens fàcil respondre de manera conclusiva cada una d'aquestes qüestions. Malgrat això, en aquest article s'intentarà oferir una visió general de les malalties neurodegeneratives que pateixen les persones d'edat avançada i del paper que hi tenen les proteïnes. Tot això es farà amb una finalitat molt concreta: establir les bases moleculars que duen al desenvolupament dels processos neurodegeneratius més comuns. Per assolir aquesta fita, partirem de conceptes bàsics: es definirà què és una proteïna, el plegament que té, les conseqüències del seu desplegament, etc., i acabarem associant les malalties neurodegeneratives més comunes a un procés molecular concret. S'espera que les dades i la informació que es presenten en aquest treball serveixin per millorar el coneixement social dels processos responsables del desenvolupament de malalties com l'Alzheimer, el Parkinson o l'esclerosi.

Resumen

Por todos es sabido que los virus son los agentes causantes del constipado o de la gripe; que la amigdalitis o la neumonía derivan de infecciones bacterianas y que procesos endógenos como las calcificaciones son responsables de disfunciones renales o cardiovasculares. ¿Pero, sabemos tanto sobre las enfermedades neurodegenerativas?, ¿por qué las desarrollamos?, ¿se deben a la acción de un virus, una bacteria o a disfunciones del propio organismo?, ¿qué tienen en común todas ellas? Y, lo más importante, ¿por qué la gente de edad avanzada tiene una mayor tendencia a presentarlas? Con los datos que se poseen hoy día no es nada fácil responder de forma conclusiva a la gran mayoría de estas preguntas. A pesar de ello, en este artículo se intentará dar una visión general de las enfermedades neurodegenerativas que presentan las personas de edad avanzada y del papel que juegan las proteínas en dichos procesos. Todo ello se enmarca en una finalidad concreta: establecer las bases moleculares que llevan al desarrollo de los procesos neurodegenerativos más comunes. Para lograr este objetivo se partirá de conceptos básicos, definiendo qué es una proteína, su plegamiento, las consecuencias de su desplegamiento, etc., y acabaremos asociando algunas de las enfermedades neurodegenerativas más comunes a un proceso molecular concreto. Se espera que los datos y la información aportada en este trabajo contribuyan

a mejorar el conocimiento social sobre los procesos responsables del desarrollo de enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson o la esclerosis.

1. Què són les proteïnes?

1.1. Proteïnes: elements essencials per a la vida

Les proteïnes són unes macromolècules biològiques que tenen tots els organismes vius. Representen una de les peces estructurals més importants i s'encarreguen d'executar la majoria dels processos cel·lulars. És per això que cada organisme viu presenta una gran col·lecció de proteïnes de grandària i propietats diverses, la qual cosa permet cobrir tots els processos necessaris per desenvolupar la vida. Per exemple, sabem que l'espècie humana té devers trenta mil proteïnes diferents, cada una de les quals pot executar una funció pròpia i diferent de la de les altres (Herczenik & Gebbink 2008). Així, podem dir, per exemple, que hi ha proteïnes que poden actuar com a transportadores de molècules més petites; n'hi ha d'altres que actuen com a missatgeres i transmeten informació entre cèl·lules, i n'hi ha que formen part del sistema immunològic i, per tant, són clau per defensar l'organisme. Les proteïnes són també les responsables de convertir l'energia química en energia mecànica, fet que permet, per exemple, la mobilitat muscular. Finalment, es pot dir que les proteïnes tenen també una funció estructural molt important, ja que són una part essencial de la composició dels tendons, ungs i cabells (Creighton 1993).

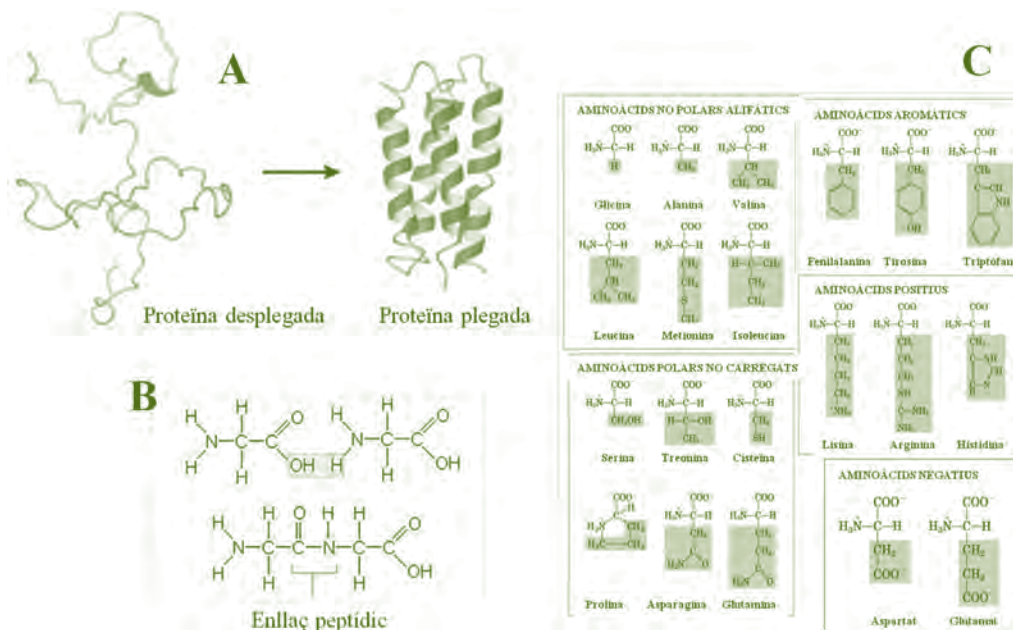
Malgrat tot això, les proteïnes no són funcionals per si mateixes. Necessiten tenir un plegament i una arquitectura tridimensional que els dona una estructura única, i això és necessari i indispensable perquè desenvolupin la seva funció. Aquesta estructura —que és diferent en cada proteïna— és coneguda amb la denominació d'estat natiu i, a més, dona estabilitat a la proteïna (figura 1A). Si aquest plegament s'altera, ja sigui a causa de reaccions químiques, mutacions, etc., la proteïna no solament deixarà de desenvolupar la seva funció, sinó que també presentarà una tendència elevada a l'agregació,¹ fenomen que tindrà conseqüències fatals per a la integritat cel·lular (Chiti & Dobson 2006).

Però, de què estan fetes les proteïnes? Segur que qualche vegada hem sentit a parlar dels aminoàcids i de la importància biològica que tenen. Són tan importants perquè constitueixen els blocs estructurals que formen les proteïnes. Cada aminoàcid connecta amb l'anterior i amb el següent mitjançant un enllaç químic, anomenat enllaç peptídic (figura 1B), i es forma així la cadena polipeptídica o proteïna. Totes les proteïnes naturals estan formades per combinacions de vint aminoàcids (figura 1C), que són de grandària diferent i

¹ Procés mitjançant el qual diverses formes monomèriques d'una mateixa proteïna (agregació homogènia) o de diverses proteïnes (agregació heterogènia) que generalment presenten un plegament defectuós s'uneixen i formen partícules insolubles de pes molecular elevat, com són les fibres, els oligòmers o els agregats amorfs.

tenen propietats químiques diferents. Malgrat això, les característiques d'una proteïna són molt més complexes que la simple suma de les propietats dels aminoàcids que la formen (Creighton 1993). De fet, avui en dia encara és impossible preveure el plegament i les propietats químiques d'una proteïna basant-se únicament en la seqüència d'aminoàcids.

Figura 1 | Estructura proteica



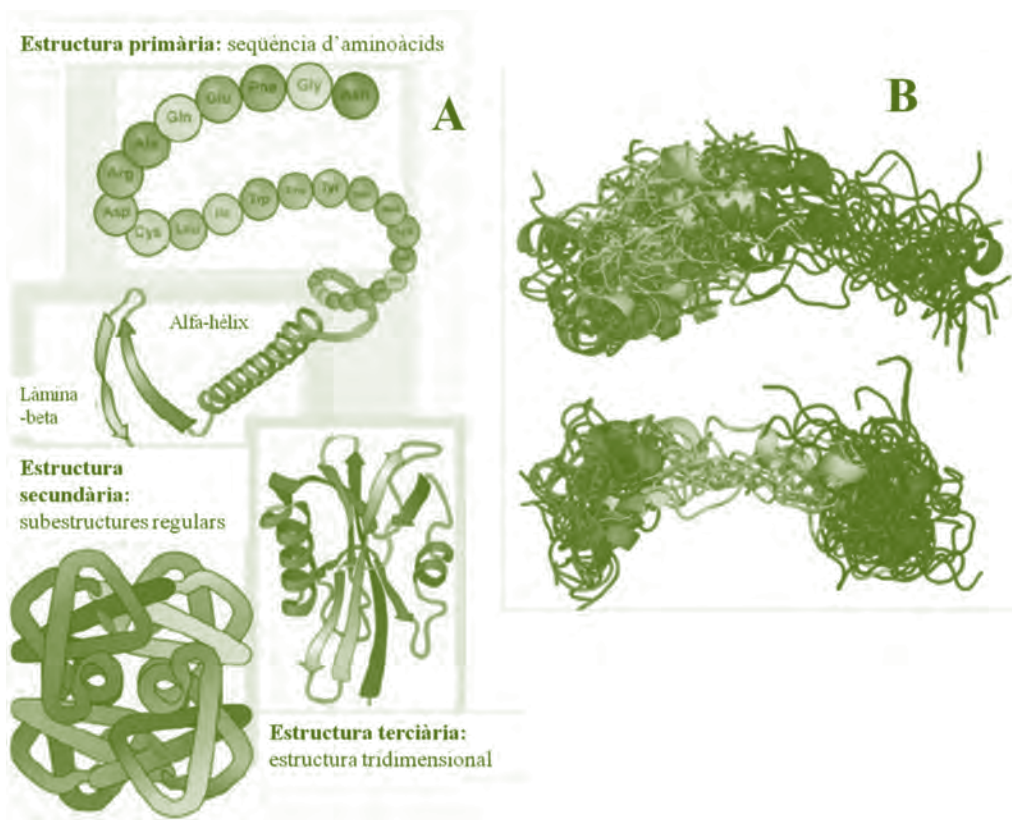
Estructura proteica. A) Estructura d'una proteïna desplegada (esquerra) i estructura de la mateixa proteïna en l'estat natiu. B) Formació de l'enllaç peptídic. C) Estructura química dels vint aminoàcids naturals, els quals es combinen per formar les proteïnes. El requadre assenyalava cada cadena lateral.

1.2. El plegament proteic

El plegament proteic és el procés mitjançant el qual una cadena formada per aminoàcids, que està en condicions fisiològiques, adquireix el seu estat natiu tridimensional característic. Les interaccions locals i de llarga distància entre els aminoàcids són les responsables de l'estabilització d'aquesta conformació (figura 2A). Aquests contactes són els responsables de la formació de les estructures secundàries de les proteïnes: hèlix alfa, full beta o conformació estesa, coneguda també com *random coil* (Carl Branden & Tozze 1991). La combinació espacial d'aquests elements estructurals, estabilitzada per

ponts d'hidrogen, interaccions electrostàtiques o interaccions hidrofòbiques, compacta la proteïna i li dona l'estructura terciària. A més, diferents unitats monomèriques poden unir-se i formar una proteïna constituïda per més d'un monòmer, organització coneguda com estructura quaternària (figura 2A). Malgrat tot això, qualsevol estructura proteica plegada correctament sempre permetrà petites fluctuacions conformacionals necessàries per desenvolupar la seva funció biològica (Herczenik & Gebbink 2008).

Figura 2 | *Plegament de les proteïnes*



A) Diferents nivells de plegament de les proteïnes. L'estructura primària fa referència a la seqüència d'aminoàcids; la secundària, a les interaccions per pont d'hidrogen que fan agafar estructura d'alfa hèlix o làmina; la terciària fa referència a les interaccions que compacten els elements característics de l'estructura secundària, mentre que l'estructura quaternària es refereix a la unió de diferents unitats monomèriques per formar un oligòmer.

B) Estructura nativa d'una proteïna desordenada en l'estat natiu: SH3.

1.3. Proteïnes desplegadas en l'estat natiu

Contràriament al que és assumit de manera general, podem dir que l'estat natiu d'una proteïna no sempre és un estat tridimensional ben definit. Hi ha proteïnes que no tenen estructura terciària, característica que està fortament lligada a la seva funcionalitat (figura 2B). Aquestes proteïnes són conegudes amb el nom de proteïnes desordenades (PD) (Uversky 2011) i es caracteritzen per presentar una gran varietat de conformacions dinàmiques i, conseqüentment, una gran flexibilitat estructural (Fink 2005). Les PD estan presents en tots els sers vius, però especialment en els eucariotes, ja que un 30% de les proteïnes codificades pel genoma eucariota estan desplegadas parcialment o completament (Dunker et al. 2008; Gsponer & Babu 2009). Podem dir que la funció biològica principal de les PD és regular diversos processos biològics i dur a terme activitats de senyalització cel·lular (Dunker et al. 2002; Iakoucheva et al. 2002; Tompa 2002). L'absència d'una estructura definida afavoreix el desenvolupament d'aquestes funcions, ja que dona una gran plasticitat conformacional i en facilita la interacció amb un ampli ventall de proteïnes diana (Wright & Dyson 1999; Tompa 2005). Les PD presenten un nombre elevat de residus polars i pocs residus hidrofòbics en la seqüència primària. Aquesta característica general ha estat emprada per desenvolupar algoritmes computacionals capaços de discriminar proteïnes plegades i desplegadas en l'estat natiu basant-se únicament en la seqüència (Fink 2005; Shimizu et al. 2007).

2. Desplegament proteic, agregació i malaltia

La dificultat que té una proteïna per mantenir l'estructura nativa amb una conformació funcional esdevé l'origen d'un ampli ventall de malalties, les quals normalment estan associades a l'envelliment i són conegudes com a malalties del mal plegament proteic (*misfolding diseases*) (Chiti & Dobson 2006). La pèrdua de l'estabilitat estructural proteica ha estat lligada a diversos factors, com ara: mutacions genètiques transmises durant el procés de traducció i que, per tant, esdevenen mutacions proteiques responsables del desplegament; canvis químics en les cadenes laterals dels aminoàcids que fan variar-ne la naturalesa; o bé l'acció indiscriminada d'algun enzim que és capaç de tallar proteïnes plegades i generar, per tant, dues o més unitats que tenen una inestabilitat estructural elevada. Així mateix, sabem que les proteïnes es poden desplegar per acció química (Timasheff 1992), per efecte de la calor (Heymann 1936) i recentment hem descobert que també ho fan a baixa temperatura (Adrover et al. 2010a).

Una primera conseqüència del desplegament proteic és que la proteïna en qüestió ja no pot realitzar la seva funció de manera correcta, fet que comporta el desenvolupament d'una malaltia relacionada directament amb la funció de la proteïna. Les conseqüències del desplegament proteic, però, arriben més enfora. En la majoria dels casos, aquestes

proteïnes desplegadas presenten una forta tendència a l'agregació, essencialment mitjançant la interacció entre residus hidrofòbics de diferents monòmers. Aquest fenomen sol concloure amb la formació d'estructures fibril·lars molt ordenades, en les quals cada unitat monomèrica presenta una conformació de full beta (Chiti & Dobson 2006). A la figura 3, veiem un mecanisme general simplificat del procés d'agregació proteica. Inicialment, la proteïna en estat natiu pateix un canvi conformacional a conseqüència d'alguns dels factors que hem enumerat anteriorment (mutacions, modificacions químiques, etc.). Aquest canvi genera una estructura parcialment o totalment desplegada, fet que implica que alguns fragments hidrofòbics passin a estar exposats al medi aquós. L'elevada tendència d'aquests fragments a formar interaccions hidrofòbiques motiva el procés d'agregació entre diferents estructures desplegadas, procés que va acompanyat d'un canvi conformacional i que evoluciona des d'una conformació desplegada a una altra en full beta. Les primeres entitats formades en el procés d'agregació són els oligòmers: unitats esfèriques constituïdes per la unió de fins a cinquanta monòmers de la proteïna en qüestió. Aquests oligòmers evolucionen unint-se l'un amb l'altre, procés que implica la formació d'estructures lineals altament ordenades: les protofibres. Finalment, aquestes protofibres, a mesura que creixen, incorporen altres oligòmers o unitats monomèriques fins que formen les fibres amiloides finals (figura 3). Hi ha més de quaranta malalties associades a l'envelliment humà que deriven de la formació d'aquests agregats fibril·lars, algunes de les quals es mostren a la taula 1.

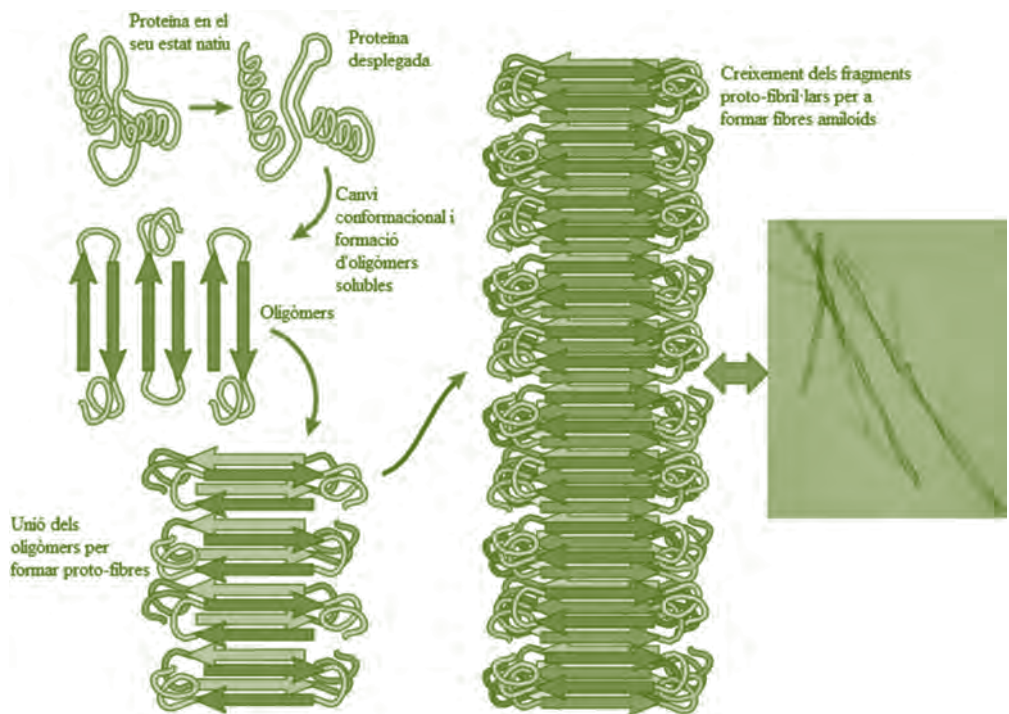
En funció del lloc on podem trobar aquests agregats, podem classificar aquestes malalties com a: malalties amiloidogèniques neurodegeneratives (l'agregació de les proteïnes ocorre en el cervell), malalties amiloidogèniques no neurodegeneratives (l'agregació ocorre en un òrgan o teixit que no és el cervell) i malalties amiloidogèniques sistèmiques no neurodegeneratives (l'agregació té lloc de manera indiscriminada en teixits diversos) (Chiti & Dobson 2006; Selkoe 2003) (taula 1). Un gran nombre d'aquestes malalties tenen un origen desconegut (85%); n'hi ha d'altres que tenen un origen genètic (10%) i també n'hi ha que es poden transmetre (5%) i, per tant, es poden contagiar entre humans o bé entre humans i altres animals.

És per això que s'ha suggerit que la presència de fragments fibril·lars proteics, ja siguin endògens o exògens, incrementa el risc de desenvolupar malalties amiloidogèniques (Lundmark et al. 2005). Per exemple, la injecció a rates sanes de fibres formades per proteïnes prioniques provoca que aquests animals desenvolupin processos neurodegeneratius (Legname et al. 2004).

Malgrat tot el que hem dit, no totes les fibres amiloidogèniques formades dins l'organisme provoquen un desenvolupament patològic. N'hi ha que són necessàries, ja que actuen com a elements estructurals i també funcionals (Kelly & Balch 2003); per exemple, hi ha bacteris que entren fibres amiloidogèniques per facilitar l'adhesió i formació de colònies,

a més de constituir també un mecanisme de defensa contra les infeccions víriques (Barnhart & Chapman 2006). Als mamífers, la proteïna Pmel17 forma fibres, sobre les quals es dipositen els pigments de melanina (Fowler et al. 2006), molècula que esdevé un constituent essencial de la pell, ja que protegeix contra agents patògens tòxics i la radiació UV. Les fibres formades per la fibronectina són essencials per a la unió d'unes cèl·lules amb unes altres, per a la migració i diferenciació cel·lular, i, consegüentment, per al desenvolupament embrionari (Pankov & Yamada 2002). Les fibres amiloidogèniques han estat localitzades també a les closques d'ou. Aquestes fibres, formades bàsicament per la proteïna cori, tenen la funció principal de protegir els ous de factors externs, tant químics com mecànics (Iconomidou et al. 2006). Malgrat això, avui en dia no hi ha una diferenciació estructural clara entre aquests tipus d'agregats moleculars i els responsables del desenvolupament patològic (Jahn & Radford 2008).

Figura 3 | *Representació esquemàtica senzilla del mecanisme general d'agregació per les proteïnes implicades en el desenvolupament de les patologies neurodegeneratives.*



Taula 1 | Malalties humanes associades a la formació de dipòsits d'agregats proteics, intracel·lulars o extracel·lulars

| Malaltia | Mètode de transmissió | Característiques clíniques | Regions afectades | Proteïna implicada | Localització cel·lular dels agregats |
|---|---|---|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Malalties neurològiques amiloidegèniques | | | | | |
| <i>Malaltia d'Alzheimer</i> | Esporàdica (95%) Hereditària (5%) | Demència progressiva | Còrtex i hipocamp del cervell | Els peptíds Abeta i la proteïna tau | Extracel·lular i citoplasma |
| <i>Malaltia de Parkinson</i> | Generalment esporàdica | Disfunció de la capacitat de moviment | Hipotàlam | L'alfa-sinucleïna | Citoplasma |
| <i>Malaltia de Huntington</i> | Generalment hereditària (autosoma dominant) | Demència i problemes de mobilitat | Còrtex del cervell | Huntingtín | Nucli |
| <i>Esclerosi</i> | Esporàdica (90%) Hereditària (10%) | Disfunció de la capacitat de moviment | Medulla del cervell | L'enzim superòxid dismutasa | Citoplasma |
| <i>Encefalopaties espongiformes</i> | Esporàdiques (90%) Hereditàries (8%) Infeccioses (2%) | Demència, insomni, trastorns de la personalitat i problemes motors | Pràcticament la totalitat de les regions del cervell | La proteïna priònica | Extracel·lular |
| Malalties amiloidegèniques no neurodegeneratives | | | | | |
| Diabetis tipus II | Esporàdica (75%) Hereditària (25%) | Dèficit en la síntesi d'insulina per les cèl·lules beta pancreàtiques | Pàncrees | L'amilina | Extracel·lular |
| Cataractes | Esporàdiques (80%) Hereditàries (20%) | Pèrdua de visió | Ulls | Les cristal·lines | Humor vitri |
| Càncer a les glàndules tiroïdes | Esporàdic (95%) Hereditari (5%) | Desenvolupament del càncer | Glàndules tiroïdes | Calcitonina | Citoplasma |
| Malalties amiloidegèniques sistemàtiques no neurodegeneratives | | | | | |
| Amiloïdosi provocada pel lisozim | Esporàdica (85%) Hereditària (15%) | Pèrdua de funcionalitat d'òrgans diversos | Tot l'organisme | Lisozim | Extracel·lular |

3. Malalties amiloidogèniques neurodegeneratives

3.1. Malaltia d'Alzheimer

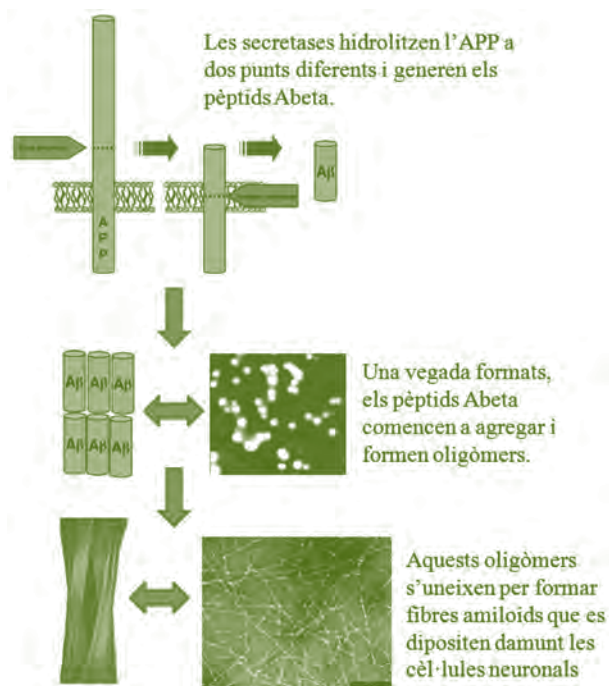
La malaltia d'Alzheimer és una de les malalties neurològiques amiloidogèniques més estudiades, ja que inclou entre el 50% i el 70% dels pacients que pateixen demència (Brouwers et al. 2008). Els pacients que tenen Alzheimer es caracteritzen per una pèrdua progressiva de les funcions cognitives, que evoluciona cap a la dependència total i que acaba amb la mort. El cervell de les persones amb Alzheimer té una pèrdua neuronal severa a conseqüència de dues lesions patològiques: plaques extracel·lulars formades per agregats de proteïna beta-amiloide i filaments intracel·lulars fosforilats formats per la proteïna tau (Braak & Braak 1991). La malaltia d'Alzheimer és multifactorial, però els experts encara pensen que els factors genètics i d'entorn són els que hi tenen més pes (Cruts & Van Broeckhoven 1991). Aquests factors de risc augmenten notablement amb l'envelliment i quan hi ha un fort component hereditari. Tots aquests factors fan que un 5% de la població europea de més de seixanta-cinc anys pateixi Alzheimer, un percentatge que augmenta fins al 22% en les persones de més de noranta-cinc anys (Lobo et al. 2000).

Es sap que el procés que causa l'Alzheimer comença amb la proteòlisi (ruptura) d'una proteïna, l'APP, que està ancorada a les membranes de les cèl·lules neuronals. Aquesta proteòlisi es provocada per l'acció d'un tipus contret d'enzim: les secretases, les quals tenen la màxima eficiència catalítica en condicions fisiològiques (Hass et al. 1992; Shoji et al. 1992). Com a producte de la ruptura de l'APP es genera una mescla heterogènia de pèptids que tenen longituds variables d'entre trenta-nou i quaranta-tres aminoàcids, els quals són coneguts com pèptids Abeta. El producte principal de l'acció de les secretases en els individus sans és el pèptid Abeta-40 (en un 90%), que està format per quaranta aminoàcids, i el pèptid Abeta-42 (en un 10%) (Brouwers et al. 2008), que té una seqüència idèntica a la de l'Abeta-40, però amb dos aminoàcids hidrofòbics més a l'extrem C-terminal, que fan que l'Abeta-42 tingui una tendència elevada a agregar (Temussi et al. 2003) (figura 4).

Amb la finalitat d'explicar les bases moleculars que desencadenen el desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer, l'any 1991, John Hardy i Davil Allsop varen proposar la Hipòtesi de la cascada dels amiloids a l'Alzheimer. Aquesta teoria diu que la gran majoria de pèptids Abeta produïts amb la ruptura de l'APP són inestables i tendeixen a agregar-se formant macroestructures proteiques que precipiten. L'acumulació d'aquests precipitats forma plaques que es dipositen damunt les cèl·lules neuronals i interfereixen, inicialment, en la seva funcionalitat i, posteriorment, en causen la mort (Hardy & Allsop 1991). Els agregats formats per pèptids Abeta aïllats de pacients amb Alzheimer tenen forma fibril·lar (figura 4). Malgrat això, estudis recents suggereixen que aquestes fibres no són tan tòxiques com es pensava, sinó que la veritable toxicitat dels agregats Abeta és causada per la formació

d'unes partícules esfèriques solubles (oligòmers) que precedeixen la formació de les fibres (Golde et al. 2006; Kuperstein et al. 2010). Encara així, i amb totes les dades conegudes, els estudiosos no saben quin és el mecanisme exacte mitjançant el qual l'agregació i la deposició neuronal dels pèptids Abeta causen l'Alzheimer.

Figura 4 | *Mecanisme de formació i agregació dels pèptids Abeta responsables del desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer.*



A l'actualitat no hi ha cap tractament disponible que pugui ser aplicat a les persones que pateixen la malaltia d'Alzheimer. L'any 2008 va ser obtinguda una vacuna que era capaç d'eliminar les fibres Abeta de les neurones de pacients amb Alzheimer (Holmes et al. 2008), però no en podia revertir els trastorns mentals. Això és a la base de la hipòtesi que les fibres amiloides no són les responsables del desenvolupament de la patologia. Malgrat tot, es segueix investigant per mirar de trobar-hi cura. Les agències americanes i europees reguladores del medicament han aprovat quatre medicaments per pal·liar els efectes de l'Alzheimer. N'hi ha tres que són inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa, que romp l'acetilcolina, un neurotransmissor. La presència d'acetilcolina en les cèl·lules neuronals és un indicador de l'activitat que tenen i de la seva «salut» (Stahl

2000). Aquests inhibidors són el donepezil (comercialment conegut com a *Aricept*), la galantamina (coneguda com a *Razadyne*) i la rivastigmina (que es comercialitza amb el nom d'*Exelon*) (Birks 2006). Aquests medicaments són clarament eficaços en situacions mitjanes i moderades d'Alzheimer, i, encara així, únicament el donepezil està autoritzat per tractar estats de demència avançats. Els efectes col·laterals de l'administració d'aquests medicaments (es presenten en un 10% dels pacients que en prenen) són vòmits i nàusees, associats a l'excés d'acetilcolina. L'altre medicament és la memantina, un antagonista no competidor del receptor NMDA, que és un receptor del glutamat, un aminoàcid que estimula la neurotransmissió del sistema nerviós central i que, si incrementa molt els seus nivells, causa la mort neuronal. En casos d'Alzhei-

mer, augmenten els nivells neuronals de glutamat, per la qual cosa un tractament que en reguli els nivells esdevindrà una teràpia efectiva (Lipton 2006).

Si tenim en compte tots aquests fets, perquè l'evolució de l'espècie humana ha preservat la proteïna APP i les secretases que generen les proteïnes beta-amiloide? Això és perquè l'APP té una funció biològica important per si mateixa. Ha quedat demostrat que l'APP és clau en el procés de creixement i proliferació neuronal (Caille et al. 2004), però avui en dia encara es desconeix si els pèptids Abeta que generen les secretases tenen cap funció biològica concreta. En aquest context, s'ha vist que els pèptids Abeta-40 i Abeta-42 modifiquen el metabolisme lipídic i alteren la síntesi del colesterol (Grimm et al. 2005).

3.2. Malaltia de Parkinson

Com és sabut per tothom la malaltia de Parkinson es caracteritza per la presència de tremolor, rigidesa muscular i lentitud dels moviments articulars. Aquestes disfuncions són provocades per la degeneració de neurones de diverses àrees del cervell (Forno 1996), fet que és una conseqüència de la formació d'un precipitat proteic dins el citoplasma neuronal que manté contacte directe amb nucli cel·lular. Aquests precipitats, coneguts com a cossos de Lewy, estan formats per agregats de la proteïna alfa-sinucleïna.

L'alfa-sinucleïna humana, codificada pel gen SNCA (Xia et al. 2001), es troba principalment en el teixit neuronal i representa un 1% del total de les proteïnes presents en el citosol neuronal (Iwai et al. 1995). De manera majoritària, es troba al nucli de les neurones, fet que suggereix que és allà on desenvolupa la seva funció biològica (Yu et al. 2007), encara que també es troba a les terminacions dels axons neuronals, generalment unida a membranes (Lee et al. 2002). Recentment també ha quedat demostrat que és present en les mitocondries de les cèl·lules neuronals (Liu et al. 2009). El que es sap de sa la seva funció biològica és ben poc. S'ha demostrat que les terminacions neuronals expressen l'alfa-sinucleïna durant el reordenament sinàptic (George et al. 1995) i que aquesta proteïna és capaç de facilitar el plegament de les proteïnes SNARE (proteïnes molt grosses encarregades de transportar vesícules lipídiques) (Bonini & Giasson 2005). Hi ha altres resultats experimentals que indiquen que l'alfa-sinucleïna podria tenir un paper clau en el funcionament de l'aparell de Golgi (Cooper et al. 2006). L'alfa-sinucleïna té una forta afinitat envers la tubulina (Alim et al. 2002), fet que suggereix que podria tenir un paper clau en la formació dels microtubs cel·lulars (Alim et al. 2004). Així mateix, té una afinitat elevada envers la superfície dels fosfolípids i en modifica l'estructura, afavorint la formació petites vesícules (Madine et al. 2006).

L'alfa-sinucleïna està formada per cent-quaranta aminoàcids. Els primers seixanta residus tenen una tendència elevada a adquirir estructura alfa-helicoidal i la seva seqüència és semblant a les seqüències dels punts d'unió de les apolipoproteïnes amb els lípids. Els

residus 61-95 són majoritàriament hidrofòbics, una regió responsable de la formació dels agregats: els cossos de Lewy. La regió formada pels residus 96-140 està constituïda de manera majoritària per aminoàcids àcids i prolines, motiu pel qual no presenta estructura secundària (Clayton & George 1998).

Com s'ha dit, l'alfa-sinucleïna generalment està enllaçada a membranes o vesícules. Les modificacions químiques de l'alfa-sinucleïna o les mutacions al gen SNCA —responsable de la seva expressió— poden provocar mutacions a la seqüència de l'alfa-sinucleïna que facin disminuir-ne l'afinitat envers les membranes i els lípids. Així, hem vist que mutacions com ara l'A53T, l'A30P o l'E46K disminueixen la seva afinitat membranal, cosa que fa incrementar la concentració de la forma lliure en el citoplasma (Saha et al. 2004). Quan l'alfa-sinucleïna es troba lliure en el citoplasma, perd l'estructura secundària i adquireix una conformació totalment desplegada, cosa que estimula, i provoca la seva agregació mitjançant els residus hidrofòbics que presenta a la seqüència. El mecanisme mitjançant el qual agrega l'alfa-sinucleïna no és gens clar. Hi ha evidències experimentals que demostren que, simultàniament a l'agregació, es produeix un canvi conformacional de l'alfa-sinucleïna envers una conformació de full beta. Aquests agregats intermedis evolucionen fins a formar els cossos de Lewy, que són les estructures formades al final del procés d'agregació de l'alfa-sinucleïna (Kim et al. 2007) (figura 5A).

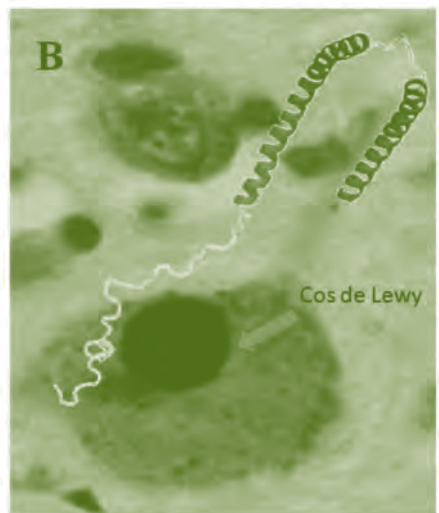
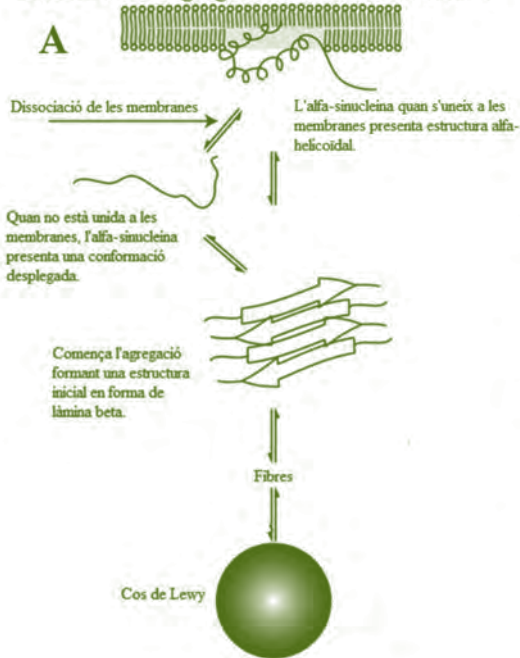
Com passa amb les altres malalties neurodegeneratives, a l'actualitat no hi ha cura per a la malaltia de Parkinson, però alguns medicaments i la cirurgia en poden pal·liar els efectes. Actualment, són administrats tres famílies de compostos per tractar-la: la levodopa, els compostos antagonistes de la dopamina i els inhibidors de la monoamino-oxidasa (enzim que catalitza l'oxidació d'amines, entre les quals hi ha la dopamina), administrats com a antidepressius. L'administració de la levodopa (L-dopa) ha estat el tractament més emprat els darrers trenta anys. La L-dopa és convertida en dopamina en les neurones mitjançant la dopadecarboxilasa. Com que les disfuncions motores característiques del Parkinson són causades per deficiència de dopamina, l'administració de levodopa les disminueix (Cotzias et al. 1969). Ben sovint, la L-dopa és administrada conjuntament amb la tolcapona o l'entacapona, compostos que inhibeixen l'acció dels enzims que degraden la dopamina i, per tant, prolonguen els efectes de la levodopa. Els compostos antagonistes de la dopamina s'uneixen al sistema postsinàptic i hi actuen de manera similar a la dopamina. Alguns d'aquests compostos són la bromocriptina, la pergolida i el pramipexole, entre d'altres. Finalment, els inhibidors de la monoamino-oxidasa (la selegilina i la rasagilina) en bloquen l'acció metabòlica i, per tant, incrementen els nivells de dopamina. L'administració d'aquests inhibidors millora notablement els símptomes motors parkinsonians, però té més efectes secundaris que la levodopa.

L'envelliment té associat l'estrès oxidatiu, el qual pot contribuir a la modificació química de l'alfa-sinucleïna que està enllaçada a les membranes. És per això que, a mesura que envellim, augmenta la concentració d'alfa-sinucleïna lliure al citoplasma neuronal. Si això es produeix de manera exagerada, ja sigui provocat per factors ambientals o bé genètics, hi haurà una

acumulació considerable de cossos de Lewy formats (figura 5B), fet que durà associat la distròfia neuronal i, conseqüentment, el desenvolupament de la malaltia de Parkinson.

Figura 5 | *Paper que té l'alfa-sinucleïna en la malaltia de Parkinson.*

Mecanisme d'agregació de l'alfa-sinucleïna.



A) Mecanisme mitjançant el qual l'alfa-sinucleïna agrega per formar els cossos de Lewy. **B)** Imatge d'una cèl·lula neuronal que conté un cos de Lewy. A la imatge, observem l'estructura que presenta l'alfa-sinucleïna quan està enllaçada a les membranes cel·lulars.

3.3. La malaltia de Huntington

La malaltia de Huntington va ser descoberta l'any 1872 per George Huntington com a resultat de l'anàlisi dels símptomes que presentaven algunes generacions d'una mateixa família, les quals patien una malaltia neurodegenerativa hereditària (Huntington 1872). Malgrat que hom sabia que existia, no va ser fins l'any 1993 que, a partir del projecte *Genoma humà*, va ser descobert el gen responsable del desenvolupament de la malaltia: el gen 4p16.3 (MacDonald 1993). Per part seva, el grup de científics dirigit per la doctora Anita

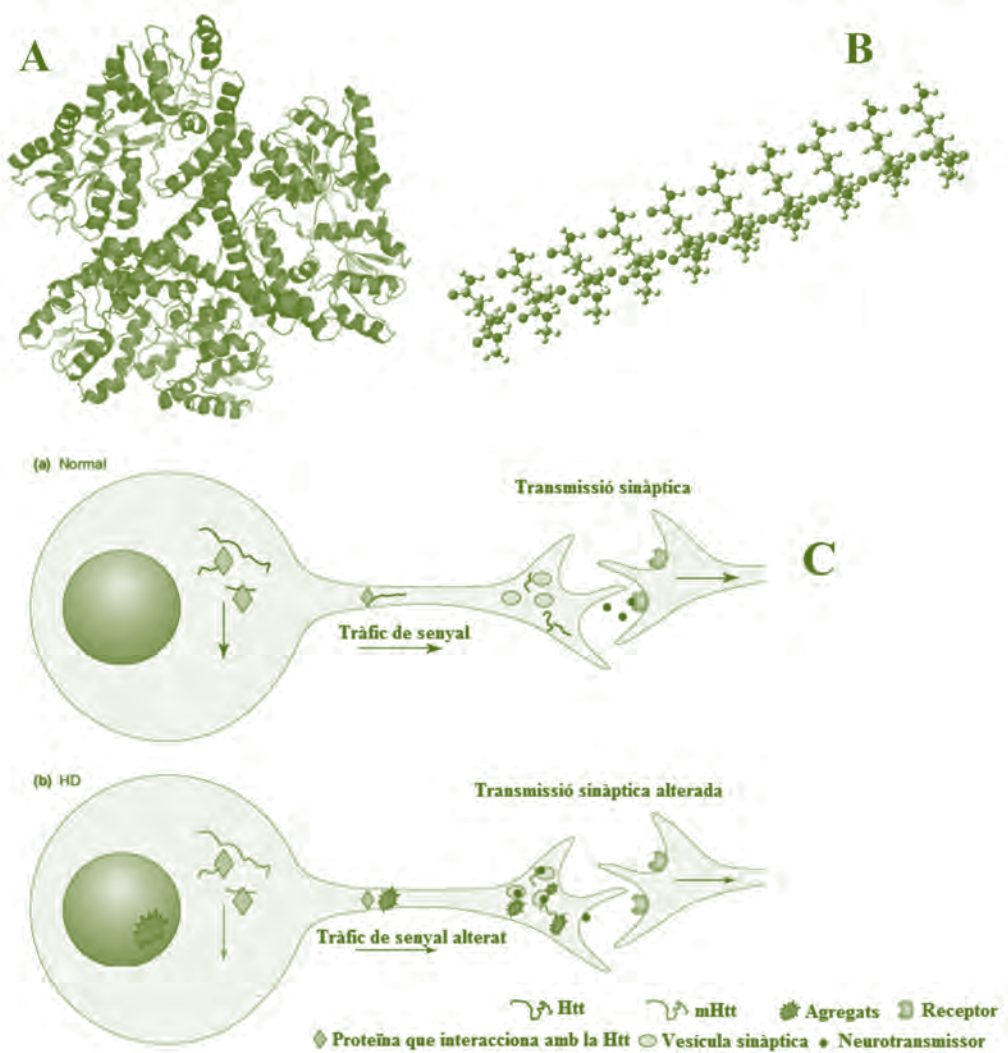
Harding va descobrir que la malaltia era provocada per una variació de la longitud d'aquest gen (La Spada et al. 1992). Gràcies a aquestes troballes, va ser establert que la malaltia de Huntington era una malaltia neurodegenerativa autosoma dominant, caracteritzada per la repetició excessiva del triplet de CAG (...CAGCAGCAG...) al gen 4p16.3 (Walker 2007a), el qual codifica per l'aminoàcid, àcid glutàmic (Q). Com a resultat de la transcripció d'aquest gen expandit, es produeix una proteïna que a la seqüència primària té un llarg segment d'àcids glutàmics consecutius, anomenat regió PolyQ (Katsuno et al. 2008). Així, persones que tenen trenta-sis triplets CAG en el gen 4p16.3 són capaces d'expressar correctament la proteïna Huntingtin (Htt) (Walker 2007a). Si el nombre de triplets és superior a 36, l'expressió d'aquest gen produeix una proteïna que té unes característiques totalment diferents de la Htt, i que s'anomena Htt mutada (mHtt). La mHtt provoca la pèrdua de la funcionalitat de les neurones on s'expressa, la qual cosa altera la funcionalitat de les àrees del cervell que presenten un nombre elevat d'aquestes neurones (Walker 2007a).

La Htt es una proteïna molt grossa; té una massa molecular de 350kDa (figura 6A), encara que pot variar en funció del nombre de triplets repetits que presenti el gen 4p16.3. La seva seqüència conté al voltant de 3144 aminoàcids i no presenta homologia seqüencial amb cap altra proteïna coneguda. No es sap quina funció exacta té, però sí que és clau en el funcionament neuronal i en el desenvolupament embrionari (Nasir et al. 1995). S'expressa en un gran nombre de teixits, encara que a les cèl·lules neuronals és on n'hi ha una concentració més elevada. S'ha vist que és capaç d'interaccionar fortament amb dinou proteïnes més, sis de les quals intervenen en la transcripció genètica, quatre en el transport, tres en la senyalització cel·lular i n'hi ha sis que tenen una funció desconeguda (Harjes & Wanker 2003).

Com ja hem dit, els individus que pateixen la malaltia de Huntington expressen la proteïna mHtt, caracteritzada per presentar a l'extrem N-terminal un fragment relativament llarg de PolyQ. La ruptura d'aquesta proteïna durant la modificació posttranslacional produirà fragments individuals de PolyQ (Rubinsztein & Carmichael 2003) que, a causa de les seves característiques polars, interaccionaran mitjançant la formació de ponts d'hidrogen amb Htt, mHtt i altres proteïnes formant així agregats proteics (Li & Li 2004) (figura 6B). L'acumulació temporal d'aquests agregats forma precipitats intraneuronals (Rubinsztein & Carmichael 2003) que s'acumulen en els axons i dendrites i interfereixen inicialment en la comunicació neuronal, fins que finalment causen la mort de la neurona (figura 6C).

Normalment, els símptomes característics d'aquesta malaltia comencen a fer-se evidents entre els trenta-cinc anys i els quaranta-quatre, encara que poden sorgir també a la infància (Walker 2007b). Els més freqüents i reveladors són moviments aleatoris i incontrolables de les articulacions, manca de coordinació en els moviments voluntaris, rigidesa, insomni i moviments oculars extremadament lents. Així, i ja a més llarg termini, apareixen deficiències en la capacitat de memoritzar, egocentrisme, depressió, dificultats a l'hora de reconèixer la gent, etc. (Montoya et al. 2006).

Figura 6 | Paper que té la huntingtina en el desenvolupament de la malaltia de Huntington.



A) Estructura tridimensional de la huntingtina. **B)** Model de la formació de ponts d'hidrogen entre diferents cadenes de PolyQ, procés que té lloc durant l'agregació de la huntingtina mutada. **C)** Esquema del mecanisme de la transmissió dels senyals neuronals a una neurona sana (esquema superior) i a una neurona que expressa la mHtt (esquema inferior). La mHtt i els seus agregats interaccionen amb la proteïna transportadora del senyal i inhibeixen la comunicació sinàptica.

Actualment, no hi ha cura per a les persones que pateixen la malaltia de Huntington, encara que hi ha tractaments disponibles per disminuir-ne la intensitat dels símptomes (Frank & Jankovic 2010). L'any 2008, l'Agència Mundial del Medicament va aprovar l'ús del primer fàrmac per tractar la malaltia de Huntington: la tetrabenazina (Walker 2007c). Actualment s'investiguen compostos com l'amantadina o la remacedina, que han mostrat resultats positius (Walker 2007d).

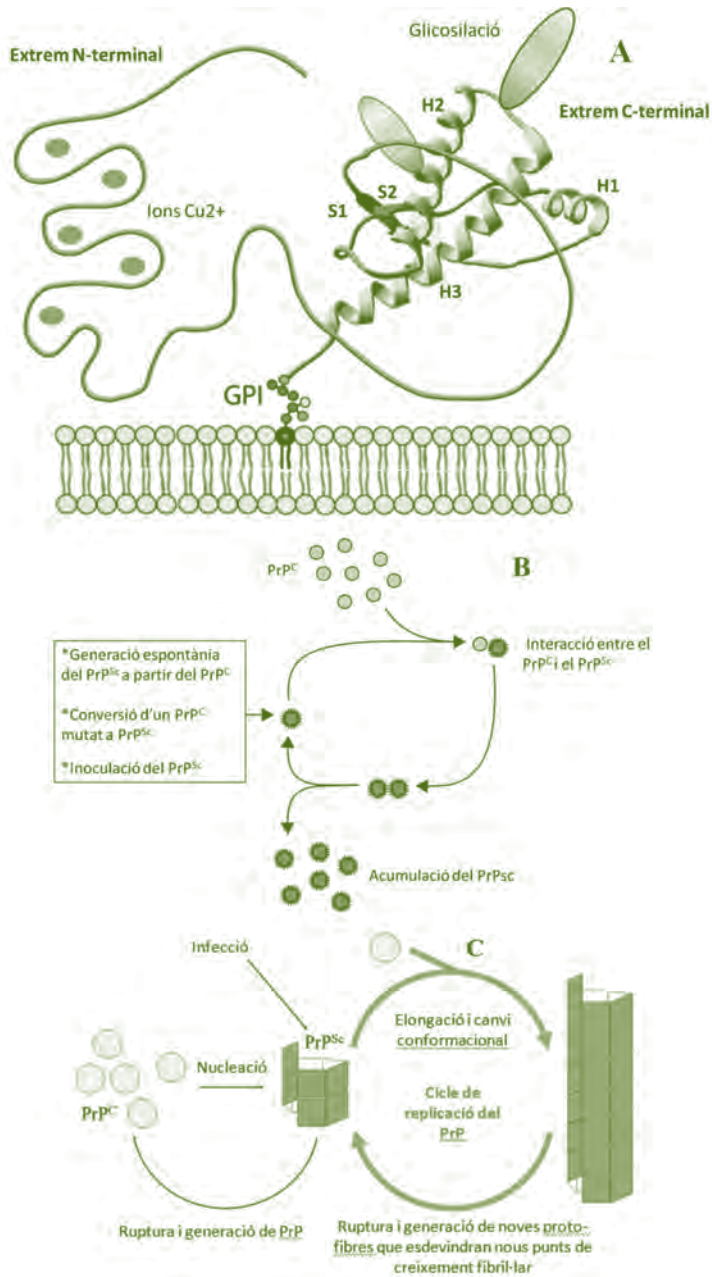
Per ventura aquesta és una de les malalties neurodegeneratives menys conegudes perquè té poca prevalença, únicament entre cinc i deu casos per cada cent mil persones (Driver-Dunckley & Caviness 2007), tot i que aquest percentatge varia molt en funció de la localització geogràfica i l'ètnica. Així, la població de l'oest d'Europa és la que en té més prevalença, encara que també hi ha àrees més localitzades, com una zona de Veneçuela, Tasmània o Suècia, on hi ha una incidència elevada (Walker 2007a).

3.4. Malalties causades per les proteïnes priòniques: encefalopaties espongiformes transmissibles

Les malalties causades per proteïnes priòniques, conegudes també com a encefalopaties espongiformes transmissibles (EET), són un grup de malalties novelles i certament estranyes, diferents de les altres malalties neurològiques que s'han comentat. La particularitat d'aquestes malalties és que són infeccioses, és a dir, la transmissió de fluids corporals o de material del teixit cerebral (transplantaments de còrnia, manca d'higiene en la utilització de material clínic o la injecció d'hormones del creixement) de pacients malalts a persones sanes porta associat el desenvolupament de la malaltia. Durant molts d'anys es va pensar que l'agent infecciós era un virus o bé un fragment d'ADN, fins que a l'any 1967, el biòleg Tikvah Alper va proposar que l'agent infecciós de les EET era una proteïna (Alper et al. 1967). Aquesta hipòtesi no va ser àmpliament acceptada per la comunitat científica fins que, l'any 1982, Stanley Prusiner demostrà que l'agent infecciós responsable del desenvolupament de l'EET era únicament una proteïna, que va aïllar i va anomenar prió.

Les proteïnes priòniques (PrP) són acel·lulars i són presents a totes les cèl·lules eucariotes, encara que a les neurones és on es poden trobar amb més abundància. Les proteïnes priòniques estan ancorades a la membrana extracel·lular neuronal mitjançant una molècula de glicosil fosfatidil inositol i poden ser deslligades de les cèl·lules mitjançant un enzim que n'hidrolitza la unió (Hegde et al. 1988) (figura 7A). La funció biològica de la PrP és desconeguda, encara que recentment s'han aportat evidències experimentals que demostren que tenen un paper clau en la reparació i en el manteniment de les estructures de les neurones (Bremer, et al. 2010). S'ha vist també que la PrP actua com a potenciadora de la memòria (Shorter & Lindquist 2005) i que està implicada en la regeneració i replicació de les cèl·lules mare (Zhang et al. 2006).

Figura 7 | Els prions i la capacitat infectiva que tenen



A) Estructura tridimensional del PrP^C ancorat a la membrana cel·lular. B) Esquema explicatiu del mecanisme d'infecció del PrP: model de l'heterodímer. C) Esquema explicatiu del mecanisme d'infecció del PrP: canvi conformacional i agregació.

La PrP està formada, en els humans, per 209 aminoàcids i té un pes molecular aproximat de 35 kDa. La seva seqüència primària està molt conservada en els mamífers i en tots presenta dos llocs de glicosilació. Quan està unida a les cèl·lules presenta una conformació anomenada conformació cel·lular (PrP^C), caracteritzada per un extrem N-terminal (1-121) en conformació desplegada, fragment que té una elevada afinitat cap als ions Cu²⁺, encara que no està clar si això té cap rellevància biològica (Brown et al. 1997). En canvi, l'extrem C-terminal (122-209) està plegat amb una conformació alfa-helicoïdal (figura 7A). L'estructura del PrP^C d'un gran nombre de mamífers ha estat determinada en dissolució mitjançant la ressonància magnètica nuclear i, com passa amb la seqüència, l'estructura es conserva entre diferents espècies (Lysek et al. 2005). Aquesta estructura es caracteritza perquè presenta tres hèlixs alfa (H1, H2 i H3) i dos fulls beta molt curts (S1 i S2) (figura 7A). El PrP^C, tan quan està enllaçat a les cèl·lules, com quan s'ha hidrolitzat de les mateixes, no és tòxic ni infecciós. Tot i això, si la seva estructura pateix una desestabilització, el PrP^C experimenta un canvi conformacional i agafa la conformació de la tremolor ovina (conformació *scrapie*) (PrP^{Sc}), la qual es tòxica i infectiva. Actualment, ningú no en coneix l'estructura i únicament és sabut que, a diferència del PrP^C, el PrP^{Sc} presenta majoritàriament una conformació de fulls beta. La dificultat per elucidar-ne l'estructura és deu a que el canvi conformacional esdevé simultàniament a l'agregació: primer forma oligòmers i, finalment, fibres amiloides. Els dipòsits d'aquests agregats i la seva acumulació a la superfície de les cèl·lules neuronals són els fenòmens responsables del desenvolupament de les EET. Com en el cas dels pèptids Abeta en l'Alzheimer, s'ha observat que la veritable toxicitat dels agregats de PrP recau més sobre els oligòmers que sobre les fibres amiloides (Simoneau et al. 2007). Com ja hem dit, una de les característiques més peculiars del PrP i que no trobam en cap altra proteïna implicada en processos neurodegeneratius és la capacitat que té d'infecció. Sabem com es produeixen les infeccions víriques o bacterianes, però, com pot tenir lloc una infecció mitjançant una proteïna? Actualment, són acceptats dos models per explicar les propietats infectives del PrP. El primer model, anomenat model de l'heterodímer, assumeix que una molècula de PrP^{Sc} s'uneix a una de PrP^C catalitzant-ne la conversió a PrP^{Sc}; posteriorment, aquestes dues molècules se separen i de la mateixa manera poden seguir convertint altres PrP^C (Cohen et al. 1994) (figura 7B). El segon model assumeix que el PrP^{Sc} únicament existeix en forma agregada i que el PrP^C pot unir-s'hi en un procés que en provoca el canvi conformacional i el creixement de l'agregat (Bamborough et al. 1996) (figura 7B).

Però, com és que si tots tenim PrP a l'organisme no tots desenvolupam les EET? Això és perquè el canvi conformacional del PrP^C cap al PrP^{Sc} no ocorre fàcilment. Perquè esdevingui cal que l'estructura del PrP^C es desestabilitzi i això es produeix a causa de modificacions químiques, mecanismes oxidatius o perquè apareixen mutacions adquirides o hereditàries en el gen PRNP, el qual codifica per al PrP. Fins a l'actualitat han estat identificades al voltant de vint-i-cinc mutacions en el PrP humà, cada una de les quals és responsable de que l'organisme desenvolupi un tipus d'EET concret (Shen & Ji 2011). Sabem, per exemple, que la mutació P102L afecta l'estructura i la propagació del PrP^{Sc} (Wadsworth et al. 2006) i que la mutació A117V

altera la localització cel·lular del PrP (Schiff et al. 2008). El desenvolupament de la malaltia de Creutzfeld-Jakob ha estat associada a les mutacions clíniques V183I, E203K, R211H i E214Q, mentre que el desenvolupament de la síndrome de Gerstmann-Straussler-Schinker és causat per les mutacions F201S i D205N (Adrover et al. 2010b). La mutació D178N, conjuntament amb la presència d'una metionina a la posició 129, és la responsable del desenvolupament de la malaltia coneguda com insomni fatal familiar, (*fatal familial insomnia*) (Medori et al. 1992). Per part seva, el *kuru*, una malaltia epidemiològica apareguda a mitjan segle XX a Nova Guinea a conseqüència de la pràctica del canibalisme (Wadsworth et al. 2008), és causada per la mutació G127V. Les EET han estat també detectades en animals. Així, són ben conegudes la tremolor ovina (*scrapie*), que afecta les ovelles i les cabres, l'encefalopatia espongiforme bovina (*mad cow disease*), que poden patir les vaques, etc.

El disseny de teràpies efectives per combatre les EET necessita conèixer no solament el mecanisme exacte d'infecció i d'agregació, sinó que també cal saber quin és el fragment seqüencial/estructural del PrP responsable d'aquests processos. Aquesta tasca ha tingut moltes dificultats perquè hom desconeix l'estructura exacta del PrP^{sc}. Durant molts anys s'ha assumit que la transformació del PrP^c cap al PrP^{sc} es produïa per un canvi de conformació de la H1, la S1, la S2 i dels fragments que els uneixen, i que aquests fragments adoptaven una estructura de full beta, mentre que les hèlixs alfa H2 i H3 mantenien l'estructura pròpia (Govaerts et al. 2004). A partir de l'any 2007, es va replantejar aquesta hipòtesi, ja que al cap i a la fi, havia estat proposada emprant models computacionals. Quedà demostrat que el cor de les fibres amiloides formades per PrP estava constituït únicament pels fragments H2 i H3, mentre que la resta del PrP estava exposada al solvent (Lu et al. 2007). Per corroborar aquesta hipòtesi, vàrem recombinar el fragment del PrP constituït únicament per les hèlixs alfa H2 i H3. Vàrem observar que aquest fragment, una vegada aïllat de la resta de l'estructura del PrP, manté el plegament i posseeix una capacitat de formar fibres amiloides pràcticament idèntiques a les que posseeix el PrP de seqüència sencera (Adrover et al. 2010b). Posteriorment, s'ha pogut observar també que el fragment H2-H3 és capaç de formar oligòmers de la mateixa manera que també ho fa el PrP de seqüència sencera (Chakroun et al. 2010). Aquests darrers resultats han fet que les estratègies terapèutiques se centrin a cercar compostos de petita grandària molecular que puguin interaccionar amb les regions del PrP implicades en el seu canvi conformacional. En aquesta línia, hem observat que hi ha molècules policatiòniques que interaccionen específicament amb l'hèlix alfa H3 i n'inhibeixen el canvi conformacional (Xu et al. 2011). Malgrat aquests avanços preliminars, actualment no hi ha cap tractament disponible per tractar les EET.

3.5. Esclerosi lateral

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA, en anglès *ALS*) és una malaltia neurodegenerativa progressiva que, com la majoria de les que tractam en aquest article, conclou amb la mort dels pacients, generalment dins els tres primers anys després que sigui diagnosticada. La

incidència mundial és de dos casos per cada cent mil persones i sol aparèixer al voltant dels cinquanta-cinc anys, essent el doble de freqüent en homes que en dones (Pasinelli & Brown 2006). Aquestes dades fan que l'ELA sigui la malaltia neuromuscular més comuna, ja que tota la població, independentment de la raça i ètnia, en pot ser afectada. L'ELA és generalment una patologia esporàdica, encara que hi ha casos on el component hereditari té molt de pes. Les neurones motores de l'espina i les de la medulla espinal es degeneren, la qual cosa provoca dificultats en la comunicació, en el moviment dels braços, degeneració lumbar, etc., mentre que les capacitats intel·lectuals i de raonament no resulten alterades (Cleveland & Rothstein 2001).

Un 20% dels processos neurodegeneratius característics de l'ELA sorgeixen a conseqüència de mutacions al gen que codifica per un enzim: la superòxid-dismutasa (SOD1). Aquestes mutacions no alteren l'activitat enzimàtica de la SOD1, sinó que n'indueix l'agregació i, conseqüentment, el dipòsit en el citoplasma de les cèl·lules neuronals motores (Lowe 1994). Actualment, han estat identificades 114 mutacions clíniques sobre la SOD1, les quals estan relacionades directament amb el desenvolupament de la patologia. Entre aquestes destaquen la H46R i la A4V, totes dues causants del desenvolupament d'una ELA molt severa. Encara que aquestes mutacions no alterin la capacitat enzimàtica de la SOD1, s'ha vist que en presència de SOD1 mutada hi ha un increment de l'estrès oxidatiu citoplasmàtic, per tant, la SOD1 mutada induïx a la toxicitat neuronal mitjançant un mecanisme que, de moment, és desconegut (Bruijn et al. 1998). Actualment, no es saben els factors responsables del desenvolupament de l'ELA en pacients que no presenten cap mutació a la SOD1 (80%).

La SOD1 és un enzim intracel·lular que actua com a barrera protectora de la cèl·lula enfront de l'estrès oxidatiu, per tant, la seva activitat enzimàtica es focalitza en la neutralització de radicals lliures, principalment l'anió superòxid (O_2^-). La SOD1 està formada per 153 aminoàcids i la seva acció catalítica està directament relacionada amb la formació d'un homodímer. Cada monòmer de SOD1 s'uneix a un àtom de Cu i de Zn i, posteriorment, a través d'un procés cíclic de reducció-oxidació, és capaç de transformar l'anió superòxid en peròxid d'hidrogen.

Els agregats citoplasmàtics de la SOD1 mutada són bastant freqüents en pacients amb ELA, en especial en els que la SOD1 presenta la mutació G93A. Aquests agregats apareixen en els teixits de manera simultània als primers símptomes relacionats amb la degeneració de les neurones implicades en el moviment motor (Furukawa et al. 2006). S'ha hipotetitzat que els agregats de SOD1 interfereixen de manera important en les funcions cel·lulars, deterioren les mitocondries, interfereixen en els processos de catàlisi del plegament d'altres proteïnes sintetitzades per la cèl·lula, etc. (Boillée et al. 2006).

Actualment, l'Agència Mundial del Medicament només ha aprovat administrar un fàrmac per tractar l'ELA: el riluzole, amb el nom comercial de *Rilutek*. Aquest compost disminueix

el dany causat a les cèl·lules neuronals motores i disminueix l'alliberació del glutamat mitjançant l'activació de les molècules transportadores d'aquest aminoàcid, a més de tenir també altres efectes neuroprotectors (Hubert et al. 1994). Aquest fàrmac no reverteix el dany neuronal que ja hagi provocat l'ELA, sinó que tan sols en disminueix la progressió. Per mor de l'elevada prevalença de l'ELA, actualment la comunitat científica inverteix molts d'esforços en la recerca de fàrmacs vàlids per tractar-la. El dexpramipeso (KNS-760704) és un compost de petites dimensions moleculars, soluble en aigua i que té una elevada biodisponibilitat quan és ingerit oralment (Bozik et al. 2011). Ha estat comprovat que millora notablement la funcionalitat de les mitocondries i protegeix les cèl·lules neuronals en condicions d'estrès oxidatiu (Gribkoff & Bozik 2008). La segona fase clínica va demostrar que la seva administració disminueix la progressió de l'ELA (Robinson 2010). Actualment, es duu a terme la tercera fase clínica. Un altre compost que és estudiat és l'olesoxime (TRO19622) i que està en la tercera fase clínica. Aquesta molècula té una estructura similar a la del colesterol i presenta una forta activitat neuroprotectora, ja que és capaç de mantenir cèl·lules neuronals motores vives en condicions d'estrès oxidatiu, essencialment gràcies a que interacciona amb els porus permeables que presenten les mitocondries neuronals (Bordet et al. 2007). De manera paral·lela a la teràpia farmacològica, també s'està emprant una altra teràpia per tractar l'ELA que es basa en utilitzar ARN d'interferència, el qual és capaç de blocar específicament els gens responsables del desenvolupament de l'ELA. Actualment, s'està avaluant l'eficàcia d'aquesta teràpia per blocar l'expressió del gen responsable de produir la SOD1 mutada (Xia et al. 2006).

4. Malalties amiloidogèniques no neurodegeneratives

Les dades que hem presentat fins ara ens han servit per relacionar el desenvolupament de les malalties neurodegeneratives més comunes amb el desplegament i agregació d'una proteïna en concret. Lògicament, aquests dos processos esdevenen majoritàriament en les cèl·lules neuronals. Què passa, però, si la proteïna que es desplega (generalment, per efecte d'una mutació o alteració química) no és al cervell, sinó que pertany a un altre òrgan o teixit? Evidentment, també desenvoluparà una patologia que, en aquest cas, no serà neuronal, sinó relacionada amb l'òrgan o el teixit afectat. Encara que les malalties derivades d'aquests processos no siguin neurodegeneratives, en presentarem algunes de les més conegudes.

4.1. L'amilina en la diabetis de tipus 2

Les persones que pateixen diabetis de tipus 2 generalment presenten agregats proteics sobre les cèl·lules beta pancreàtiques, que són les responsables de produir insulina. Aquests agregats provoquen la mort de les cèl·lules beta pancreàtiques, fet que promou el desenvolupament de la diabetis de tipus 2 (Lorenzo et al. 1994). Aquests agregats estan

formats essencialment per una sola proteïna: l'amilina. Aquesta proteïna està formada per trenta-set aminoàcids, els quals són segregats en les cèl·lules beta pancreàtiques al mateix temps que la insulina (amb una ràtio 1:100, amilina:insulina). Té la funció de regular els nivells de glucosa en el plasma (Pittner et al. 1994) i, per tant, actua de manera sinèrgica amb la insulina. L'amilina presenta un pont disulfur a l'estructura, el qual és essencial per desenvolupar la seva funció biològica (Roberts et al. 1990).

Com ja hem dit, l'amilina pot formar fibres en l'organisme viu (*in vivo*), essent les estructures prefibril·lars molt més tòxiques que les fibres formades al final de l'agregació (Roberts et al. 1990). La seqüència primària de l'amilina que forma els dipòsits de fibres amiloides és idèntica a la produïda pels individus sans i que no agrega. És per això que les mutacions genètiques no tenen un paper clau en l'agregació de l'amilina. S'ha vist, però, que l'amilina agregada extreta d'individus diabètics presenta modificacions químiques a la seva estructura. L'alteració més comuna és la glicació de les lisines i arginines (reacció de les respectives cadenes laterals amb compostos carbonílics i radicals lliures). És per això que hom creu que aquesta modificació química incrementa notablement la toxicitat de l'amilina i dels seus agregats (Kapurniotu et al. 1998).

4.2. Cataractes

Una malaltia ben freqüent en les persones d'edat avançada són les cataractes. Aquesta patologia és una malaltia ocular que consisteix en l'opacitat de la lent o de la càpsula del cristal·lí de l'ull, la qual cosa impedeix que els raigs de llum la travessin correctament. Aquesta patologia té una incidència elevada: un 40% de la població mundial que pateix ceguera té cataractes. Un 42% de la gent d'edat compresa entre els cinquanta-dos i els seixanta-quatre anys la pateix; en l'interval d'edat dels seixanta-cinc als setanta-quatre anys, la incidència és del 60% i, entre els setanta-cinc i els vuitanta-cinc, del 91% (Sperduto & Seigel 1980).

Les causes principals del desenvolupament de les cataractes són diverses. L'exposició excessiva a la llum ultraviolada, la diabetis, hipertensió i l'edat avançada són factors que en promouen el desenvolupament. En qualsevol cas, les cataractes són causades per la desnaturalització d'unes proteïnes que són presents a l'ull: les cristal·lines. Les cristal·lines són un grup de proteïnes hidrosolubles que representen el 90% de les proteïnes de les lents (Hoehenwarter et al. 2006). N'hi ha de tres tipus: la cristal·lina alfa, la cristal·lina beta i la cristal·lina gamma, però totes tres tenen un objectiu en comú: incrementar l'índex de refracció de les lents oculars i conservar la transparència. Si es produeix una alteració en el plegament d'aquestes cristal·lines —procés que s'esdevé generalment degut a una modificació química i que s'accelera en els casos que hem esmentat més amunt—, deixen de desenvolupar la seva funció. Aleshores, comencen a agregar i precipitar, la qual cosa fa aparèixer la terbolesa a les lents dels pacients amb cataractes. Per tant, diríem que les

cataractes apareixen a conseqüència del desplegament, agregació i precipitació de les cristal·lines.

4.3. Càncer a la glàndula tiroide

L'any 1962 va ser descoberta la calcitonina, un polipèptid lineal de trenta-dos aminoàcids que és produït essencialment a les cèl·lules de les glàndules tiroides (Copp & Cheney 1962). Té la funció de ser antagonista de l'hormona paratiroide, és a dir, redueix el calci del torrent sanguini. Sabem que, en unes condicions determinades, la calcitonina té molta tendència a l'agregació i forma fibres amiloidogèniques (Arvinte et al. 1993). Les fibres de calcitonina han estat aïllades de cèl·lules canceroses de la glàndula tiroide, encara que actualment no es sap si la seva agregació ha estat el fenomen inductor del carcinoma o bé si la fibril·lització s'ha produït a conseqüència del desenvolupament del càncer.

5. Malalties amiloidogèniques sistemàtiques no neurodegeneratives

Les malalties amiloidogèniques n'inclouen un altre tipus, les sistemàtiques, és a dir, les que no es localitzen a cap lloc en concret, sinó que afecten alhora tot l'organisme en general. Es desenvolupen a partir de la mutació o alteració estructural d'alguna proteïna que s'expressa de manera homogènia a tot l'organisme o bé que s'hi pot trobar. Aquestes patologies han estat poc estudiades, perquè és molt difícil identificar-ne els símptomes, ja que, en funció del pacient, sol variar l'òrgan o el teixit que n'és més afectat. Aquestes malalties inclouen anormalitats en l'estructura i en el plegament del lisozim, de la cadena alfa del fibrinogen i de les apolipoproteïnes A-I i A-II. L'any 1993 va ser la primera vegada que els científics varen relacionar el lisozim amb el desenvolupament de malalties amiloidogèniques i fins ara únicament han estat publicats nou articles en què es descriu aquesta patologia. S'ha observat que les mutacions F57I, I56T, W74R i D67H alteren el plegament del lisozim i n'afavoreixen l'agregació i la formació de fibres. Aquestes mutacions i els agregats fibril·lars formats pel lisozim varen ser trobats espargits per tot l'organisme a cada una de les quatre famílies identificades que pateixen amiloïdosi derivada del lisozim, cada una de les quals tenia una simptomatologia pròpia (Granel et al. 2006).

Referències bibliogràfiques

Adrover, M., Espósito, V., Martorell, G., Pastore, A., Temussi, P. A. (2010a). Understanding cold denaturation: the case study of Yfh1. *Journal of the American Chemical Society* 132, pàg. 16240-16246.

Adrover, M. et al. (2010b). Prion fibrillization is mediated by a native structural element that comprises helices H2 and H3. *The Journal of Biological Chemistry* 285, pàg. 21004-21012.

Alim, M. A. et al. (2002). Tubulin seeds alpha-synuclein fibril formation. *Journal of Biological Chemistry* 277, pàg. 2112-2117.

Alim, M. A. et al. (2004). Demonstration of a role for alpha-synuclein as a functional microtubule-associated protein. *Journal of Alzheimer's Disease* 6, pàg. 435-442.

Alper, T., Cramp, W. A., Haig, D. A., Clarke, M. C. (1967). Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 214, pàg. 764-766.

Arvinte, T., Cudd, A., Drake, A. F. (1993). The structure and mechanism of formation of human calcitonin fibrils. *The Journal of Biological Chemistry* 268, pàg. 6415-6422.

Bamborough, P., et al. (1996). Prion protein structure and scrapie replication: theoretical, spectroscopic, and genetic investigations. *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology* 61, pàg. 495-509.

Barnhart, M. M., Chapman, M. R. (2006). Curli biogenesis and function. *Annual Review of Microbiology* 60, pàg. 131-147.

Birks, J. (2006a). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD005593.

Birks, J., Harvey, R. (2006b). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD001190.

Boillée, S., Vande Velde, C., Cleveland, D. (2006). ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 52, pàg. 39-59.

Bonini, N. M., Giasson, B. I. (2005). Snaring the function of alpha-synuclein. *Cell* 123, pàg. 359-361.

- Bordet, T. et al. (2007). Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 322, pàg. 709-720.
- Bozik, M. E., Mather, J. L., Kramer, W. G., Gribkoff, V. K., Ingersoll, E. W. (2011). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of KNS-760704 (Dexpramipexole) in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 51, pàg. 1177-1185.
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta of Neuropathologica* 82, pàg. 239-259.
- Bremer, J. et al. (2010). Axonal prion protein is required for peripheral myelin maintenance. *Nature Neuroscience* 13, pàg. 310-318.
- Brouwers, N., Slegers, K., Van Broeckhoven, C. (2008). Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. *Annals of Medicine* 40, pàg. 562-583.
- Brown, D. R. et al. (1997). The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 390, pàg. 684-687.
- Bruijn, L. et al. (1998). Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science* 281, pàg. 1851-1854.
- Caille, I. et al. (2004). Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. *Development* 131, pàg. 2173-2181.
- Carl Branden, J. T., Tozse, J. (1991). *Introduction to Protein Structure*. New York: Garland Publishing.
- Chakroun, N. et al. (2010). The oligomerization properties of prion protein are restricted to the H2H3 domain. *The FASEB Journal* 24, pàg. 3222-3231.
- Chiti, F., Dobson, C. M. (2006). Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual Review Biochemistry* 75, pàg. 333-366.
- Clayton, D. F., George, J. M. (1998). The synucleins: a family of proteins involved in synaptic function, plasticity, neurodegeneration and disease. *Trends in Neuroscience* 21, pàg. 249-254.
- Cleveland, D. W., Rothstein, J. D. (2001). From Charcot to Lou Gehrig: deciphering selective motor neuron death in ALS. *Nature Reviews Neuroscience* 2, pàg. 806-819.

- Cohen, F. E. et al. (1994). Structural clues to prion replication. *Science* 265, pàg. 530-531.
- Cooper, A. A. et al. (2006). Alpha-synuclein blocks ER-golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models. *Science* 313, pàg. 324-328.
- Copp, D. H., Cheney, B. (1962). Calcitonin-a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood. *Nature* 193, pàg. 381-382.
- Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Gellene, R. (1969). L-dopa in parkinson's syndrome. *The New England Journal of Medicine* 281, pàg. 272-273.
- Creighton, T. E. (1993). *Proteins: structures and molecular properties*. New York: W. H. Freeman and Company.
- Cruts M., Van Broeckhoven C. (1998). Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Annals of Medicine* 30, pàg. 560-565.
- Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N. (2007). *Huntington's disease*. New York: Elsevier.
- Dunker, A. K., Brown, C. J., Lawson, J. D., Iakoucheva, L. M., Obradovic, Z. (2002). Intrinsic disorder and protein function. *Biochemistry* 41, pàg. 6573-6582.
- Dunker, A. K., et al. (2008). The unfoldomics decade: an update on intrinsically disordered proteins. *BMC Genomics* 9, suppl. 2: S1.
- Fink, A. L. (2005). Natively unfolded proteins. *Current Opinion in Structural Biology* 15, pàg. 35-41.
- Forno, L. W. (1996). Neuropathology of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 55, pàg. 259-272.
- Fowler, D. M., Koulov, A. V., Alory-Jost C., Marks, M. S., Balch, W. E., Kelly, J. W (2006). Functional amyloid formation within mammalian tissue. *Plos Biology* 4, e6.
- Frank, S., Jankovic, J. (2010). Advances in the pharmacological management of Huntington's disease. *Drugs* 70, pàg. 561-571.
- Furukawa, Y., Fu, R., Deng, H., Siddique, T., O'Halloran, T. (2006). Disulfide cross-linked protein represents a significant fraction of ALS-associated Cu, Zn-superoxide dismutase aggregates in spinal cords of model mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, pàg. 7148-7153.

George, J. M., Jin, H., Woods, W. S., Clayton, D. F. (1995). Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. *Neuron* 15, pàg. 361-372.

Golde, T. E., Dickson, D., Hutton, M. (2006). Filling the gaps in the abeta cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 3, pàg. 421-430.

Govaerts, C., Wille, H., Prusiner, S. B., Cohen, F. E. (2004). Evidence for assembly of prions with left-handed beta-helices into trimers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, pàg. 8342-8347.

Gribkoff, V. K., Bozik, M. E. (2008). KNS-760704 [(6R)-4,5,6,7-tetrahydro-N6-propyl-2,6-benzothiazole-diamine dihydrochloride monohydrate] for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 14, pàg. 215-226.

Grimm, M. et al. (2006). Regulation of cholesterol an sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin. *Nature Cell Biology* 7, pàg. 1118-1123.

Gsponer, J., Babu, M. M. (2009). The rules of disorder or why disorder rules. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 99, pàg. 94-103.

Haas, C. et al. (1992). Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 359, pàg. 322-325.

Hardy, J., Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 12, pàg. 383-388.

Harjes, P., Wanker, E. E. (2003). The hunt for huntingtin function: interaction partners tell many different stories. *Trends in Biochemical Sciences* 28, pàg. 425-433.

Hegde, R. S. et al. (1998). A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science* 279, pàg. 827-834.

Herczenik, E., Gebbink, M. F. (2008). Molecular and cellular aspects of protein misfolding and disease. *The FASEB Journal* 22, pàg. 2115-2133.

Heymann, E. (1936). Dilatometric investigations on the heat-denaturation of proteins. *Biochemical Journal* 30, pàg. 127-131.

Hoehenwarter, J., Klose, J., Jungblut, P. R. (2006). Eye lens proteomics. *Amino Acids* 30, pàg. 369-389.

Holmes, C. et al. (2008). Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372, pàg. 216-223.

Hubert, J. P., Delumeau, J. C., Glowinski, J., Prémont, J., Doble, A. (1994). Antagonism by riluzole of entry of calcium evoked by NMDA and veratridine in rate cultured granule cells: evidence for a dual mechanism of action. *British Journal of Pharmacology* 113, pàg. 261-267.

Huntington, G. (1872). On chorea. *Medical and Surgical Reporter of Philadelphia* 26, pàg. 317-321.

Iakoucheva, L. M., Brown, C. J., Lawson, J. D., Obradovic, Z., Dunker, A. K. (2002). Intrinsic disorder in cell-signaling and cancer-associated proteins. *Journal of Molecular Biology* 323, pàg. 573-584.

Iconomidou, V. A., Chryssikos, G. D., Gionis, V., Galanis, A. S., Cordopatis, P., Hoenger, A., Hamodrakas, S. J. (2006). Amyloid fibril formation propensity is inherent into the hexapeptide tandemly repeating sequence of the central domain of silkworm chorion proteins of the A-family. *Journal of Structural Biology* 156, pàg. 480-488.

Iwai A. et al. (1995). The precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron* 14, pàg. 467-475.

Jahn, T. R., Radford, S. E. (2008). Folding versus aggregation: polypeptide conformations on competing pathways. *Archives of Biochem and Biophysics* 469, pàg. 100-117.

Kapurniotu, A. et al. (1998). Contribution of advanced glycosylation to the amyloidogenicity of islet amyloid polypeptide. *European Journal of Biochemistry* 251, pàg. 208-216.

Katsuno, M. et al. (2008) Molecular genetics and biomarkers of polyglutamine diseases. *Current Molecular Medicine* 8, pàg. 221-234.

Kuperstein, I. et al. (2010). Neurotoxicity of Alzheimer's disease Abeta peptides is induced by small changes in the Abeta-42 to Abeta-40 ratio. *The Embo Journal* 29, pàg. 3408-3420.

Kelly, L. M., Balch, W. E. (2003). Amyloid as a natural product. *Journal of Cell Biology* 161, pàg. 461-462.

Kim, H. Y., Heise, H., Fernandez, C. O., Baldus, M., Zweckstetter, M. (2007). Correlation of amyloid fibril beta-structure with the unfolded state of alpha-synuclein. *ChemBioChem* 8, pàg. 1671-1674.

La Spada, A. R. et al. (1992). Meiotic stability and genotype-phenotype correlation of the trinucleotide repeat in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature Genetics* 2, pàg. 301-304.

Lee, H. J., Choi, C., Lee, S. J. (2002). Membrane-bound alpha-synuclein has a high aggregation propensity and the ability to seed the aggregation of the cytosolic form. *Journal of Biological Chemistry* 277, pàg. 671-678.

Legname, G. et al. (2004). Synthetic mammalian prions. *Science* 305, pàg. 673.

Li, S.-H., Li, X.-J. (2004). Huntingtin-protein interactions and the pathogenesis of Huntington's disease. *Trends in Genetics* 20, pàg. 146-154.

Lipton, S. A. (2006). Paradigm shift in neuroprotection by NMDa receptor blockade: memantine and beyond. *Nature Reviews. Drug Discovery* 5, pàg. 160-170.

Liu, G. et al. (2009) Alpha-Synuclein is differentially expressed in mitochondria from different rat brain regions and dose-dependently down-regulates complex I activity. *Neuroscience Letters* 454, pàg. 187-192.

Lobo, A. et al. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 54, S4-9.

Lorenzo, A., Razzaboni, B., Weir, G. C., Yanker, B. A. (1994). Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* 368, pàg. 756-760.

Lowe, J. (1994). New pathological findings in ALS. *Journal of the Neurological Sciences* 124, pàg. 38-51.

Lu, X., Wintrode, P. L., Surewicz, W. K. (2007). Beta-Sheet core of human prion protein amyloid fibrils as determined by hydrogen/deuterium exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, pàg. 1510-1515.

Lundmark, K., Westermark, G. T., Olsen, A., Westermark, P. (2005). Protein fibrils in nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: Cross-seeding as a disease mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102, pàg. 6098.

Lysek, D. A. et al. (2005). Prion protein NMR structures of cat, dogs, pigs and sheep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, pàg. 640-645.

Madine, J., Doig, A. J., Middleton, D. A. (2006). A study of the regional effects of alpha-synuclein on the organization and stability of phospholipid bilayers. *Biochemistry* 45, pàg. 5783-5792.

McDonald, M. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell* 72, pàg. 971-983.

Medori, R. et al. (1992). Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion gene. *The New England Journal of Medicine* 326, pàg. 444-449.

Montoya, A., Price, B. H., Menear, M., Lepage, M. (2006). Brain imaging and cognitive dysfunctions in Huntington's disease. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 31, pàg. 21-19.

Nasir, J. et al. (1995). Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes. *Cell* 81, pàg. 811-823.

Pankov, R., Yamada, K. M. (2002). Fibronectin at a glance. *Journal of Cell Science* 115, pàg. 3861-3863.

Pasinelli, P., Brown, R. H. (2006). Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nature Reviews Neuroscience* 7, pàg. 710-723.

Pitner, R. A. et al. (1994). Molecular physiology of amylin. *Journal of Cellular Biochemistry* 55, pàg. 19-28.

Roberts, A. N. et al. (1990). Molecular and functional characterization of amylin, a peptide associated with type 2 diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86, pàg. 9662-9666.

Robinson, R. (2010). New ALS drug shows dose-dependent efficacy in phase 2 trial. *Neurology Today* 10, pàg. 1.

Rubinsztein, D. C., Carmichael, J. (2003). Huntington's disease: Molecular basis of neurodegeneration. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 5, pàg. 1-21.

Saha, A. R. et al. (2004). Parkinson's disease alpha-synuclein mutations exhibit defective axonal transport in cultured neurons. *Journal of Cell Science* 116, pàg. 1017-1024.

Selkoe, D. J. (2003). Folding proteins in fatal ways. *Nature* 426, pàg. 900.

Schiff, E. et al. (2008). Coexpression of wild-type and mutant prion proteins alters their cellular localization and partitioning into detergent-resistant membranes. *Traffic* 9, pàg. 1101-1115.

Shen, L., Ji, H.-F. (2011). Mutation directional selection sheds light on prion pathogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 410, pàg. 159-163.

Shimizu, K., Muraoka, Y., Hirose, S., Tomii, K., Noguchi, T. (2007). Predicting mostly disordered proteins by using structure-unknown protein data. *BMC Bioinformatics* 8, pàg. 78.

Shoji, M. et al. (1992). Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 258, pàg. 126-129.

Shorter, J., Lindquist, S. (2005). Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nature Reviews Genetics* 6, pàg. 435-450.

Simoneau, S. et al. (2007). In vitro and in vivo neurotoxicity of prion protein oligomers. *Plos Pathogens* 3, e125.

Sperduto, R. D., Seigel, D. (1980). Senile lens and senile macular changes in a population-based sample. *American Journal of Ophthalmology* 90, pàg. 86-91.

Stahl, S. M. (2000). The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, Part 2: illustrating their mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry* 61, pàg. 813-814.

Temussi, P. A., Masino, L., Pastore A. (2003). From Alzheimer to Huntington: why is a structural understanding so difficult? *Embo Journal* 22, pàg. 355-361.

Timasheff, S. N. (1992). Water as ligand: preferential binding and exclusion of denaturants in protein unfolding. *Biochemistry* 31, pàg. 9858-9864.

Tompa, P. (2002). Intrinsically unstructured proteins. *Trends in Biochemical Sciences* 27, pàg. 527-533.

Tompa, P. (2005). The interplay between structure and function in intrinsically unstructured proteins. *FEBS Letters* 579, pàg. 3346-3354.

Uversky, V. N. (2011). Intrinsically disordered proteins from A to Z. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 43, pàg. 1090-1103.

Wadsworth, J. D. F. et al. (2006). Phenotypic heterogeneity in inherited prion disease (P201L) is associated with differential propagation of protease-resistant wild-type and mutant prion protein. *Brain* 129, pàg. 1557-1569.

Wadsworth, J. D. F. et al. (2008). Kuru prions and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease prions have equivalent transmission properties in transgenic and wild-type mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, pàg. 3885-3890.

Walker, F. O. (2007a). Huntington's disease. *Lancet* 369, pàg. 221.

— (2007b). Huntington's disease. *Lancet* 369, pàg. 218.

— (2007c). Huntington's disease. *Lancet* 369, pàg. 224.

— (2007d). Huntington's disease. *Lancet* 369, pàg. 225.

Wright, P. E., Dyson, H. J. (1999). Intrinsically unstructured proteins: re-assessing the protein structure-function paradigm. *Journal of Molecular Biology* 293, pàg. 321-331.

Xia, Y. et al. (2001). Characterization of the human alpha-synuclein gene: Genomic structure, transcription start site, promoter region and polymorphisms. *Journal of Alzheimer Disease* 3, pàg. 485-494.

Xia, X., Zhou, H., Huang, Y., Xu, Z. (2006). Allele-specific RNAi selectively silences mutant SOD1 and achieves significant therapeutic benefit in vivo. *Neurobiology of Disease* 23, pàg. 578-586.

Xu, Z. et al. (2011). Mechanistic insights into cellular alteration of prion by poly-D-lysine: the role of H2H3 domain. *The FASEB Journal*, 25, pàg. 3426-3435.

Yu, S. et al. (2007). Extensive nuclear localization of alpha-synuclein in normal rat brain neurons revealed by a novel monoclonal antibody. *Neuroscience* 145, pàg. 539-555.

Zhang, C. C., Steele, A. D., Lindquist, S., Lodish, H. F. (2006). Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, pàg. 2184-2189.

Autor

MIQUEL ADROVER ESTELRICH

Calonge (Santanyi), 1980. Doctor en Ciències Químiques (2008) i professor del Departament de Química de la UIB. Membre del Grup de Reactivitat Molecular i Disseny de Fàrmacs. La seva tesi doctoral versa sobre el mecanisme d'acció de la vitamina B₆ com a inhibidora dels processos patològics associats a la diabetis. Posteriorment, va fer una estada postdoctoral al Medical Research Council (MRC) del Regne Unit (2009-2010). La seva recerca actual se centra en l'estudi de la importància que tenen les proteïnes en les malalties neurodegeneratives.

