

ARTÍCULOS

Mecanismos patológicos de alfa-sinucleína y tau y el tratamiento temprano de la enfermedad de Parkinson

Pathological mechanisms of alpha-synuclein and tau and early treatments in Parkinson's disease

Eunice Ruth Vázquez García

ORCID: 0009-0002-3043-1760, euvazquezg1@gmail.com

Maestría en Ciencias Bioquímicas, Facultad de Medicina (FACMED),
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

María Isabel Trujillo Villagrán

ORCID: 0009-0009-8458-6160, villagran.21.iss@gmail.com

Facultad de Medicina (FACMED), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Francisco Javier Padilla Godínez

ORCID: 0000-0002-9253-2463, Franciscoj.padilla@iteso.mx

Facultad de Medicina (FACMED), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)/Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Occidente (ITESO)

Marcela Palomero Rivero

ORCID: 0009-0005-8984-2822, marcelap@ifc.unam.mx

Instituto de Fisiología Celular (IFC),

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Margarita Gómez Chavarín

ORCID: 0000-0002-2038-668X, maragritachavarin@gmail.com

Facultad de Medicina (FACMED), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Luis Oskar Soto Rojas

ORCID: 0000-0002-5013-3608, oskarsoto123@unam.mx

Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FES Iztacala),

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Magdalena Guerra Crespo

ORCID: 0000-0003-1210-482X, mguerra@facmed.unam.mx

Facultad de Medicina (FACMED), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Recepción: 15/11/24. Aceptación: 12/03/25. Publicación: 11/07/25.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo con dos rasgos distintivos: la pérdida progresiva de las neuronas que producen dopamina en la sustancia negra del cerebro, y la formación de cuerpos de Lewy, inclusiones celulares formadas predominantemente por las proteínas alfa-sinucleína y tau. Estas proteínas se encuentran no en su forma fisiológica sino en sus formas tóxicas: mal plegadas y agregadas. Investigaciones recientes indican que la sinergia de los procesos patológicos de estas proteínas agrava la neurodegeneración, lo que clasifica a la EP como una proteinopatía mixta. Este artículo explora cómo alfa-sinucleína y tau afectan la función neuronal e influyen en la patogénesis de la EP.

PALABRAS CLAVE

alfa-sinucleína, tau, enfermedad de Parkinson, prionoide, sustancia negra pars compacta, proteinopatía

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder with two distinctive features: the progressive loss of dopamine-producing neurons in the substantia nigra of the brain and the formation of Lewy bodies, cellular inclusions formed predominantly by the protein alpha-synuclein and tau. These proteins are found not in their physiological form, but in their toxic forms: misfolded and aggregated. Recent research indicates that the synergy of the pathological processes of these proteins aggravates neurodegeneration, which classifies PD as a mixed proteinopathy. This article explores how alpha-synuclein and tau affect neuronal function and influence PD pathogenesis.

KEYWORDS

alpha-synuclein, tau, Parkinson's disease, prionoid, substantia nigra pars compacta, proteinopathy

La enfermedad de Parkinson

Muchos hemos escuchado hablar acerca de las enfermedades neurodegenerativas. Éstas se caracterizan por la pérdida progresiva, crónica e irreversible de neuronas, la cual afecta en sus inicios una estructura cerebral específica pero, con el tiempo, se extiende a otras áreas del cerebro. Hasta el momento no existen tratamientos que prevengan o detengan su avance, y su abordaje clínico se enfoca únicamente en el manejo de etapas avanzadas del padecimiento.

Estas enfermedades están asociadas de manera estrecha con el envejecimiento. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas (ONU), la proporción de personas de 65 años o más se está incrementando a un ritmo acelerado (United Nations, 2023). Es decir, a medida que aumenta la esperanza de vida, también lo hacen la incidencia y la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, lo que representa un importante desafío para la salud pública.

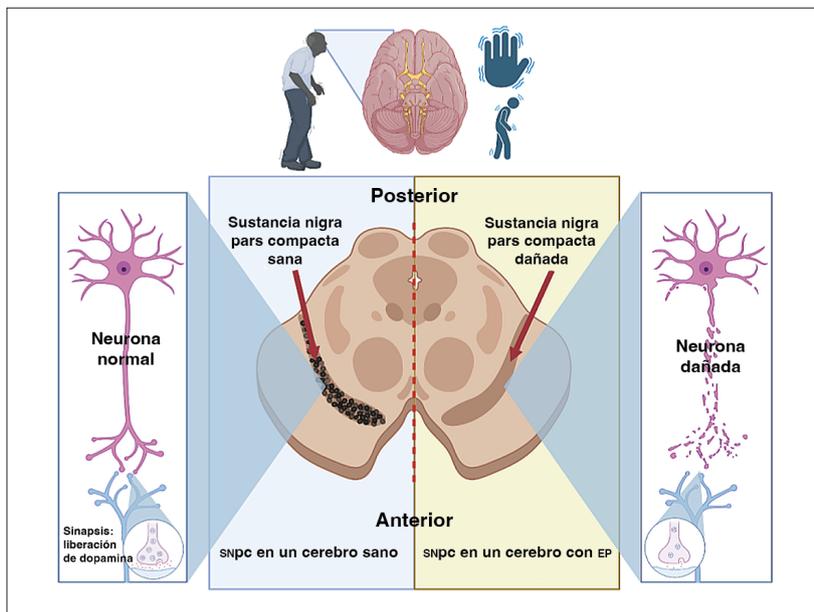
Entre estos trastornos destaca la enfermedad de Parkinson (EP). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a escala global, la mortalidad asociada a esta enfermedad se está incrementando más que en cualquier otro trastorno neurológico (World Health Organization, 2023). La EP es un padecimiento incapacitante que presenta diversos trastornos motores, como el temblor en reposo, la rigidez muscular, la lentitud en los movimientos y la inestabilidad postural, así como síntomas no motores, que incluyen el deterioro del olfato, trastornos del estado de ánimo (como depresión y ansiedad), déficits cognitivos y alteraciones del sueño. Todas estas alteraciones son consecuencia de la falta de dopamina, un neurotransmisor y neuromodulador que se sintetiza en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc), un área importante del sistema nervioso central (SNC) para el control motor (figura 1, p. 3) (Poewe et al., 2017).

Actualmente, el tratamiento más eficaz para la EP es el fármaco levodopa, un precursor de la dopamina que actúa como materia prima para que las neuronas dopaminérgicas puedan producir el neurotransmisor faltante. Al compensar esta carencia, se restaura la función motora de manera parcial. No obstante, su uso prolongado puede causar efectos secundarios, como movimientos involuntarios (discinesias) y fluctuaciones en la respuesta terapéutica. Aunado a esto, el diagnóstico tardío de la EP que suele ocurrir cuando se ha perdido de manera irreversible entre el 60% y el 80% de las neuronas dopaminérgicas impide el tratamiento temprano (Tolosa et al., 2021).

En la actualidad no se conoce una causa específica del origen de la EP, por lo que se considera que es multifactorial, de origen mayormente esporádico (90%) y, en menor proporción, genético (5%) (Nachman y Verstreken, 2021). Este último caso se debe a mutaciones en genes específicos que codifican para diferentes proteínas, entre ellas, la parkina, considerada la causa más común de EP autosomal recesiva, un tipo de parkinismo juvenil. La parkina

Figura 1

Comparación de la SNpc en el cerebro humano sano y en el de un paciente con EP



La pérdida de pigmentación en esta área se debe a la muerte de las neuronas dopaminérgicas que contienen neuromelanina, que es la responsable de la coloración negra.

Fuente: elaboración propia en BioRender.

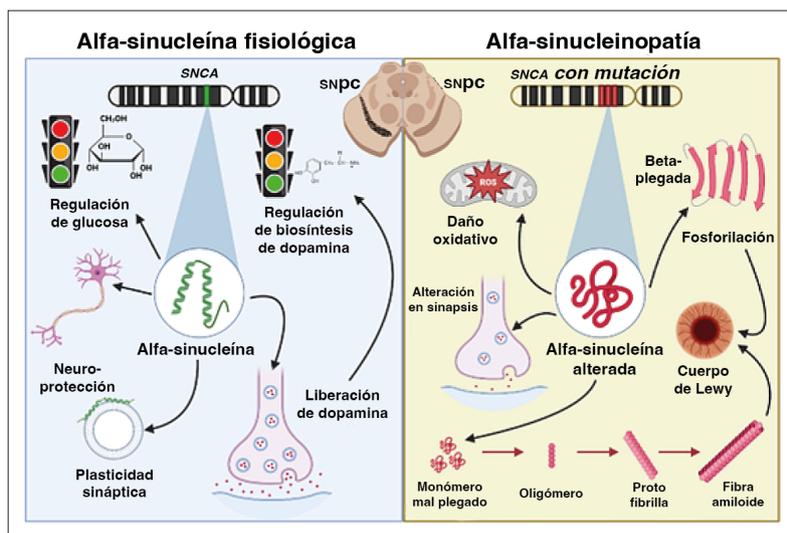
es una ubiquitina ligasa E3, cuya mutación lleva a la pérdida de su actividad, lo que produce deficiencias en la ubiquitinación y, con ello, la pérdida de la degradación de proteínas y mitocondrias por el proteosoma (Kitada et al., 2023).

Sin embargo, otras proteínas, en particular la alfa-sinucleína y la tau (tubulina asociada a unidad), también están fuertemente asociadas a la EP.

Alfa-sinucleína y tau

Las proteínas alfa-sinucleína y tau se expresan abundantemente en el SNC, donde desempeñan funciones fisiológicas fundamentales. Sin embargo, estas proteínas se han encontrado formando parte de los llamados cuerpos de Lewy (CL), dentro de las neuronas dopaminérgicas de cerebros *post mortem* de pacientes con EP. Los CL son inclusiones citoplasmáticas conformadas principalmente por agregados de alfa-sinucleína fosforilada y, en menor frecuencia, por tau fosforilada y agregada. Además, suelen contener otras proteínas, así como restos de membranas y organelos celulares. Esta evidencia sugiere que la EP es un trastorno en el que intervienen diferentes proteínas mal plegadas, lo que la clasifica como una proteinopatía mixta (Ganguly et al., 2017).

Figura 2
Funciones fisiológicas de alfa-sinucleína y procesos fisiopatológicos que derivan en una alfa-sinucleinopatía



SNCA: gen que codifica para alfa-sinucleína.

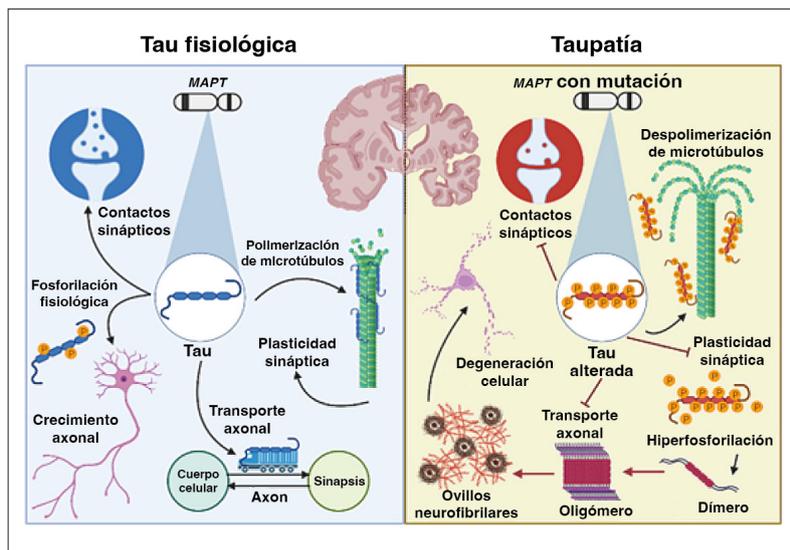
Fuente: elaboración propia en BioRender.

La alfa-sinucleína (figura 2) se localiza de manera abundante en las terminales neuronales. En particular, desempeña un papel fundamental en regular la biosíntesis y en la liberación de dopamina en las neuronas dopaminérgicas, al facilitar la unión de las vesículas que contienen dopamina con la hendidura sináptica, lo que permite su liberación. Además, posee actividad de neuroprotección, al regular el daño oxidativo y la muerte celular.

Por otra parte, aunque en niveles mucho menores, la alfa-sinucleína se ha detectado en astrocitos, donde se le ha relacionado con respuestas inflamatorias y con el manejo de desechos celulares. Esta proteína se localiza en menor medida en tejidos periféricos, como el corazón, los músculos y el tracto gastrointestinal, lo que sugiere que podría tener funciones extracerebrales aún no bien entendidas (Calabresi et al., 2023).

Sin embargo, su estructura y, por ende, su funcionalidad, pueden verse alteradas por mutaciones en el gen *SNCA* que la codifica o por diversos cambios en el microambiente neuronal (Brás y Outeiro, 2021). Estos cambios pueden inducir el cambio de su conformación de alfa-hélice (monómero) a láminas beta-plegadas, lo que favorece la formación secuencial de estructuras patológicas: oligómeros, protofibrillas y fibras amiloides. Entre estas modificaciones se destaca la fosforilación en diversos aminoácidos específicos asociados con su agregación anómala (Noble et al., 2013).

Figura 3
Funciones fisiológicas de tau y procesos fisiopatológicos
que derivan en una taupatía



MAPT: gen que codifica para tau.

Fuente: elaboración propia en BioRender.

Debido a estos cambios estructurales y a la acumulación anormal de la proteína alfa-sinucleína en el cerebro, a la EP se le considera una alfa-sinucleinopatía. Además de la EP, existen otros dos tipos de trastornos neurodegenerativos asociados con esta proteína: la demencia con CL y la atrofia multisistémica. Éstas se diferencian entre sí por el tipo celular afectado, las regiones cerebrales lesionadas y, por lo tanto, su sintomatología (Krawczuk et al., 2024).

Por otro lado, la proteína tau (figura 3), codificada por el gen proteína tau asociado a microtúbulos (*MAPT*, por sus siglas en inglés), se expresa en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Se encuentra de forma predominante en los axones, donde participa en la formación de los microtúbulos (polimerización) del citoesqueleto neuronal, donde es esencial para conformar y mantener la estructura celular. Así, al estabilizar los microtúbulos, regula el movimiento de moléculas, vesículas y organelos desde el cuerpo celular a la sinapsis (transporte axonal) y permite ajustes en el citoesqueleto que posibilitan la plasticidad sináptica (Paterno et al., 2022; Tapia-Rojas et al., 2019).

Al igual que la alfa-sinucleína, la proteína tau sufre una serie de modificaciones postraduccionales, de las que la fosforilación es la más frecuente. Estas modificaciones pueden ocurrir tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

Durante el desarrollo cerebral fetal y posnatal se ha observado que tau se fosforila en múltiples sitios, lo cual se correlaciona directamente con el crecimiento axonal y la formación de contactos sinápticos, y no con la muerte de las neuronas (Duquette et al., 2021). Sin embargo, la hiperfosforilación de tau origina su mal plegamiento, lo que lleva a la formación de dímeros, oligómeros y ovillos neurofibrilares. El cambio conformacional de tau reduce su afinidad por los microtúbulos y promueve su agregación. Además, el grado y el sitio de la hiperfosforilación determinan su localización en la célula y su patogenicidad. Tau cumple una función relevante en múltiples trastornos neurodegenerativos y es la principal característica de las taupatías (Zhang et al., 2022).

Estas enfermedades se dividen en dos grandes grupos: primarias y secundarias. Las taupatías primarias son aquellas en las que la proteína tau es la causa principal del trastorno: demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, taupatía multisistémica esporádica y enfermedad de Pick, mientras que en las taupatías secundarias tau sólo contribuye a la patogénesis de la enfermedad, que a menudo está influenciada por múltiples factores. Por ejemplo, la encefalopatía traumática crónica, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Alzheimer y la EP (Tapia-Rojas et al., 2019).

Interacción en la célula

Las proteínas alfa-sinucleína y tau comparten varias similitudes: ambas pertenecen a la familia de las proteínas intrínsecamente desordenadas, es decir, carecen de una estructura tridimensional estable, lo cual les proporciona flexibilidad para adoptar diferentes conformaciones que facilitan su agregación (Trivedi y Adimurthy Nagarajaram, 2022).

Además, ambas son proteínas prionoides, es decir, poseen propiedades similares a las de los priones, como plegarse de manera anormal y propagarse a través de las neuronas, lo que promueve el mal plegamiento de las proteínas sanas. Diversos estudios han demostrado la coexistencia de alfa-sinucleína y tau en la EP (Vacchi et al., 2020), tanto en su forma esporádica como en la genética, lo que sugiere que ambas proteínas comparten mecanismos patológicos (Hadi et al., 2020). Se ha evidenciado que alfa-sinucleína interactúa físicamente con tau, lo que influencia la estabilidad de los microtúbulos y la polimerización. De forma interesante, se ha observado *in vitro* que cada proteína es capaz de favorecer la polimerización de la otra en fibras amiloides (Vacchi et al., 2020). A este proceso se le conoce como *siembra cruzada* y se propone que pudiera acelerar la agregación.

Existen otras hipótesis sobre el papel de la proteína tau en la patogénesis de la EP. Algunas se enfocan en la disfunción del transporte axonal mediado por tau. Al no existir un correcto desplazamiento de componentes a través del axón, la alfa-sinucleína mal plegada no podría ser transportada para realizar su función, o bien para ser eliminada. Otras teorías se centran en la disfunción sináptica: dado que ambas proteínas están asociadas con la

sinapsis, la interacción patológica de ambas podría interrumpir este proceso, lo cual afecta la comunicación entre las neuronas. De igual forma, la acumulación de alfa-sinucleína y tau puede generar estrés oxidativo e inflamación, dos procesos que dañan las neuronas y pueden amplificar la toxicidad en ambas proteínas. Por todo lo anterior, resulta crucial profundizar en el estudio de esta enfermedad en modelos que reproduzcan de manera precisa las características clínicas e histopatológicas asociadas con las interacciones de estas proteínas (Morris et al., 2024).

Participación de alfa-sinucleína y tau en la EP

En el Laboratorio de Medicina Regenerativa de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) hemos encontrado que la alfa-sinucleína disminuye la expresión de tirosina hidroxilasa —una enzima esencial en la síntesis de dopamina— en precursores neuronales obtenidos a partir de células pluripotentes inducidas (iPSCs), derivadas de un paciente con EP, afectado por la triplicación del gen que codifica para esta proteína (Bernal-Conde et al., 2024; Padilla-Godínez et al., 2023). En la actualidad estamos estudiando varias proteínas en diferentes etapas tempranas de la diferenciación dopaminérgica de las iPSCs, lo que podría revelar mecanismos moleculares detrás de esta compleja enfermedad que ocurren desde una fase incipiente.

Asimismo, para estudiar la EP en modelos *in vivo*, en colaboración con el laboratorio de Patogénesis Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FES Iztacala) de la UNAM, estamos empleando su novedoso modelo animal, que no sólo reproduce la mayoría de los principales signos fisiopatológicos de la enfermedad, sino que la recapitula desde etapas tempranas, lo que nos permite estudiar su progresión en un contexto fisiológico integral. Este modelo se basa en la inyección de la neurotoxina β -sitosterol β -D-glucósido (BSSG) en la SNpc, la cual promueve la agregación y propagación de alfa-sinucleína en diferentes estructuras del cerebro, de manera análoga a como ocurre en la EP (Soto-Rojas et al., 2020).

Mal plegamiento y agregación

El conocer cómo se produce la agregación de estas proteínas permitiría desarrollar técnicas para el diagnóstico temprano, como la amplificación cíclica de proteínas mal plegadas (PMCA, por sus siglas en inglés). Esta técnica analiza muestras del líquido cerebroespinal y permite detectar cantidades muy pequeñas de alfa-sinucleína (Shahnawaz et al., 2020). Además, se está investigando cómo neutralizar las formas tóxicas de estas proteínas, que son consideradas blancos terapéuticos. Por ejemplo, se han producido anticuerpos diseñados para neutralizar las fibras amiloides, y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos al respecto (Vaikath et al., 2019).

Otros acercamientos se han enfocado en el desarrollo de terapias génicas centradas en la reducción de la expresión de alfa-sinucleína, en la estabilización de la forma monomérica (funcional) de la proteína o en aumentar los mecanismos de las neuronas para eliminar la alfa-sinucleína agregada (Sandoval et al., 2021). Los primeros pasos están dados y los esfuerzos conjuntos prometen avances significativos en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Conclusiones

La EP representa un desafío cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Aunque se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos de agregación de las proteínas implicadas, aún queda mucho por entender sobre su interacción y el papel que desempeñan en la progresión de esta proteinopatía mixta. El estudio de alfa-sinucleína y tau ha permitido explorar de manera más profunda los mecanismos moleculares que subyacen en esta interacción. Sin embargo, queda mucho por descubrir. Profundizar en procesos patológicos clave, como el mal plegamiento, la agregación y la formación de fibras amiloides, está abriendo nuevas oportunidades para desarrollar estrategias terapéuticas específicas que permitan intervenir en las primeras etapas de la EP y detener su avance. Asimismo, la mejora de protocolos de diferenciación celular y la implementación de modelos animales más eficientes contribuirán a una mejor comprensión de esta enfermedad y a la creación de mejores tratamientos.

Donativos

Dirección General de Asuntos del Personal Académico-Programa de Apoyo a Productos de Investigación e Innovación Tecnológica IN219623 e IA205423; Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías A1-S-10064.

Agradecimientos

Dr. Omar Hernández González, por la revisión crítica de este trabajo.

Referencias

- Bernal-Conde, L. D., Peña-Martínez, V., Morato-Torres, C. A., Ramos-Acevedo, R., Arias-Carrión, Ó., Padilla-Godínez, F. J., Delgado-González, A., Palomero-Rivero, M., Collazo-Navarrete, O., Soto-Rojas, L. O., Gómez-Chavarrín, M., Schüle, B. y Guerra-Crespo, M. (2024). Alpha-synuclein gene alterations modulate tyrosine hydroxylase in human iPSC-derived neurons in a Parkinson's disease animal model. *Life*, 14(6), 1-22. <https://doi.org/10.3390/life14060728>
- Brás, I. C. y Outeiro, T. F. (2021). Alpha-synuclein: mechanisms of release and pathology progression in synucleinopathies. *Cells*, 10(2), 1-19. <https://doi.org/10.3390/cells10020375>
- Calabresi, P., Di Lazzaro, G., Marino, G., Campanelli, F. y Ghiglieri, V. (2023). Advances in understanding the function of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease. *Brain*, 146(9), 3587-3597. <https://doi.org/10.1093/brain/awad150>
- Duquette, A., Pernègre, C., Veilleux Carpentier, A. y Leclerc, N. (2021). Similarities and differences in the pattern of tau hyperphosphorylation in physiological and pathological conditions: impacts on the elaboration of therapies to prevent tau pathology. *Frontiers in Neurology*, 11, 1-17. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607680>
- Ganguly, G., Chakrabarti, S., Chatterjee, U. y Saso, L. (2017). Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug Design Development and Therapy*, 11, 797-810. <https://doi.org/10.2147/dddt.s130514>
- Hadi, F., Akrami, H., Totonchi, M., Barzegar, A., Massood Nabavi, S. y Shahpasand, K. (2020). α -synuclein abnormalities trigger focal tau pathology, spreading to various brain areas in Parkinson disease. *Journal of Neurochemistry*, 157(3), 727-751. <https://doi.org/10.1111/jnc.15257>
- Kitada, T., Ardah, M. T. y Emdadul Haque, M. (2023). History of Parkinson's disease-associated gene, *Parkin*: research over a quarter century in quest of finding the physiological substrate. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 1-15. <https://doi.org/10.3390/ijms242316734>
- Krawczuk, D., Groblewska, M., Mroczko, J., Winkel, I. y Mroczko, B. (2024). The role of α -synuclein in etiology of neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms25179197>
- Morris, H. R., Spillantini, M. G., Sue, C. M. y Williams-Gray, C. H. (2024). The pathogenesis of Parkinson's disease. *The Lancet*, 403(10423), 293-304. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01478-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01478-2)
- Nachman, E. y Verstreken, P. (2021). Synaptic proteostasis in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 72, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.09.001>

- Noble, W., Hanger, D. P., Miller, C. C. J. y Lovestone, S. (2013). The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*, 4, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00083>
- Padilla-Godínez, F. J., Martínez-Becerril, H. A. y Guerra Crespo, M. (2023). ¿Qué hay de nuevo en la búsqueda para tratar la enfermedad de Parkinson? *Revista Digital Universitaria*, 24(4), 1-9. <https://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.4.12>
- Paterno, G., Bell, B. M., Gorion, K.-M. M., Prokop, S. y Giasson, B. I. (2022). Reassessment of neuronal tau distribution in adult human brain and implications for tau pathobiology. *Acta Neuropathologica Communications*, 10, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01394-9>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. y Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Sandoval, I. M., Marmion, D. J., Meyers, K. T. y Manfredsson, F. P. (2021). Gene therapy to modulate alpha-synuclein in synucleinopathies. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(s2), s189-s197. <https://doi.org/10.3233/jpd-212679>
- Shahnawaz, M., Mukherjee, A., Pritzkow, S., Méndez, N., Rabadia, P., Liu, X., Hu, B., Schmeichel, A., Singer, W., Wu, G., Tsai, A.-L., Shirani, H., Nilsson, K. P. R., Low, P. A. y Soto, C. (2020). Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature*, 578, 273-277. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1984-7>
- Soto-Rojas, L. O., Martínez-Dávila, I. A., Luna-Herrera, C., Gutiérrez-Castillo, M. E., López-Salas, F. E., Gatica-García, B., Soto-Rodríguez, G., Bringas Tobón, M. E., Flores, G., Padilla-Viveros, A., Bañuelos, C., Blanco-Álvarez, V. M., Dávila-Ayala, J., Reyes-Corona, D., Garcés-Ramírez, L., Hidalgo-Alegría, O., De La Cruz-López, F. y Martínez-Fong, D. (2020). Unilateral intranigral administration of β -sitosterol β -D-glucoside triggers pathological α -synuclein spreading and bilateral nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the rat. *Acta Neuropathologica Communications*, 8, 1-26. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00933-6>
- Tapia-Rojas, C., Cabezas-Opazo, F., Deaton, C. A., Vergara, E. H., Johnson, G. V. W. y Quintanilla, R. A. (2019). It's all about tau. *Progress in Neurobiology*, 175, 54-76. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.005>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W. y Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5), 385-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2)
- Trivedi, R. y Adimurthy Nagarajaram, H. (2022). Intrinsically disordered proteins: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 1-30. <https://doi.org/10.3390/ijms232214050>

- United Nations (2023). *Leaving no one behind in an ageing world. World social report 2023*. UN. <https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world>
- Vacchi, E., Kaelin-Lang, A. y Melli, G. (2020). Tau and alpha synuclein synergistic effect in neurodegenerative diseases: when the periphery is the core. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 1-33. <https://doi.org/10.3390/ijms21145030>
- Vaikath, N. N., Hmila, I., Gupta, V., Erskine, D., Ingelsson, M. y El-Agnaf, O. M. A. (2019). Antibodies against alpha-synuclein: tools and therapies. *Journal of Neurochemistry*, 150(5), 612-625. <https://doi.org/10.1111/jnc.14713>
- World Health Organization (9 de agosto de 2023). Parkinson disease. *World Health Organization*, sp. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
- Zhang, Y., Wu, K.-M., Yang, L., Dong, Q. y Yu, J.-T. (2022). Tauopathies: new perspectives and challenges. *Molecular Neurodegeneration*, 17(1), 1-29. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00533-z>