

Patología del citoesqueleto en la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados con esta enfermedad

FRANZ SEITELBERG*
HANS LASSMANN

Los hallazgos que aquí se reportan sugieren que la ubiquitinización de inclusiones intracitoplasmáticas proteináceas patológicas no es específica de la enfermedad de Alzheimer. Por lo contrario, parece ser un marcador bioquímico general de trastornos en la degradación de una variedad de proteínas citoesqueléticas y citoplasmáticas. El patrón de los componentes citoesqueléticos afectados no es específico de las marañas AD/SDAT. Tau se presenta también definitivamente en marañas PSP y posiblemente en los cuerpos de Pick pero no en los cuerpos de Lewy. Además, se ha encontrado reactividad a tau, aunque sin asociación con ubiquitina pero sí con actina en los cuerpos de Hirano. Por lo tanto, debe considerarse que las acumulaciones intracitoplasmáticas de complejos citoesqueléticos de proteína/ubiquitina son por sí mismos patrones de reacción celular bastante inespecíficas, tratándose de una posible reacción secundaria al daño celular de cualquier tipo, estando especialmente presente en el envejecimiento neuronal. Sin embargo, la manifestación de MNF en cantidades, intensidad y dinámica excesivas con lesiones concomitantes severas como las que se encuentran en AD/SDAT, pueden considerarse sin duda como una patología verdadera y, en este sentido, como un cambio específico del padecimiento.

CLAVES: Alzheimer, citoesqueleto.

SUMMARY

The reported findings suggest that ubiquitination of pathological proteinaceous intracytoplasmic inclusions is not at all specific of AD. On the contrary it appears to be a general biochemical marker for disorders in the degradation of a variety of cytoskeletal and other cytoplasmic proteins. The pattern of affected cytoskeletal components is not specific of AD/SDAT tangles. Tau definitely is present also in PSP tangles and possibly in Pick bodies but not in Lewy bodies. Furthermore, reactivity to tau, although not associated with ubiquitin but with Actin has been described in Hirano bodies. Therefore it has to be considered that the intracytoplasmic accumulation of cytoskeletal protein/ubiquitin complexes in itself is a rather unspecific cellular reaction pattern, possibly a secondary reaction to cell injury of any type especially, however, of neuronal aging. Nevertheless, the manifestation of NFT in an excessive quantity, intensity, and dynamics with severe concomitant lesions as in AD/SDAT undoubtedly is a true pathological and in this sense a disease-specific change.

KEY WORDS: Alzheimer, cytoskeleton.

Trabajo de ingreso del doctor Franz Seitelberg, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 7 de junio de 1989.

* Académico numerario.

Ambos autores: Instituto de Neurología. Universidad de Viena, Austria.

Los cambios del citoesqueleto neuronal son distintivos en el proceso normal y patológico del envejecimiento cerebral. Esto se aplica de modo igual en el cerebro y en padecimientos del envejecimiento en un sentido estricto, respectivamente en sus parangones más frecuentes y severos, como son la enfermedad de Alzheimer y en la demencia senil de tipo Alzheimer. Los padecimientos del envejecimiento no exhiben una patología particular sino solamente una intensificación y dinamización patológica de los cambios del citoesqueleto habitual del cerebro que está envejeciendo.

En esta presentación quisiera reportar nuestros estudios más recientes sobre la naturaleza de las neuropatologías citoesqueléticas por medio de métodos inmunocitoquímicos.

La neuropatología convencional de la enfermedad de Alzheimer se constituye por alteraciones degenerativo-rarifcadas y productivo-acumulativa. Las características del segundo cambio son: marañas neurofibrilares y placas seniles (Figura 1). Las marañas neurofibrilares (MNF) son acumulaciones intracelulares de material fibrilar, que pueden visualizarse por medio de las técnicas de impregnación argéntica y tinciones amiloides. Ultraestructuralmente las marañas están constituidas por filamentos patológicos, bien sea en forma de "filamentos helicoidales apareados" (FHA; diámetro de 22 μm , (Figura 2) y/o túbulos rectos (diámetro 15

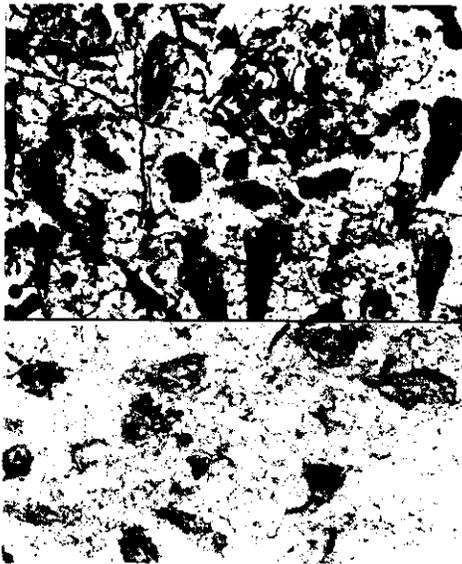


Figura 1. a. Enfermedad de Alzheimer, corteza; células nerviosas con marañas neurofibrilares; las flechas señalan una placa senil. Bodian, x 500. b. Enfermedad de Alzheimer, corteza; inmunotinción con astrocitos (A) marcados con anti-GFAP y marañas "fantasma" extracelulares, x 500.



Figura 2. a. Enfermedad de Alzheimer, corteza; maraña neurofibrilar en forma de llama en una célula piramidal. Bielschowsky, x 500. b. Enfermedad de Alzheimer, corteza; maraña neurofibrilar en una neurona piramidal con una extensión hasta una dendrita apical Bielschowsky, x 500. c. Enfermedad de Alzheimer, corteza; maraña "fantasma" extracelular reflejando la forma de una neurona piramidal. Bielschowsky, x 500. d. Filamento helicoidal apareado de una maraña neurofibrilar. x 400 000. e. maraña neurofibrilar inmunotinción con suero anti-tau x 120 000.

μm). Puede encontrarse la formación de marañas neurofibrilares en diferentes estadios en lo que se refiere al tamaño y a la composición intrínseca (Alzheimer 1911). Las marañas tempranas (estadio 1) son inclusiones argirófilas fibrilares muy finas o en bastón, localizadas principalmente en una posición paranuclear. Las marañas maduras (estadio 2) llenan la mayor parte del citoplasma de las células neuronales involucradas. En las células piramidales generalmente tienen forma de llama (Figura 2). Una vez que la célula neuronal fallece las estructuras fibrilares se localizan primordialmente en el extracelular: estas marañas "fantasmas" (estadio 3) reflejan aún la forma neuronal original (Figura 2). Ya no se encuentran núcleos celulares en las marañas fantasmas y sus fibrillas argirófilas se entremezclan con prolongaciones de células gliales que intruyen. Generalmente, es altamente positiva la reacción amiloidea de las marañas fantasmas.

Estudios topográficos recientes de la distribución cuantitativa de las marañas fantasmas señalaron hacia la sospecha de que una causa frecuente de las células

mueras y afectadas por MNF podía ser la isquemia, ya que las marañas fantasmas se encuentran más frecuentemente en áreas preferidas por cambios isquémicos, como por ejemplo el hipocampo, o áreas corticales que muestran cambios adicionales de necrosis parenquimatosa por isquemia incompleta.

De un modo contrario, las placas seniles son depósitos extracelulares, constituidos principalmente por fibrillas aminoideas (diámetro 5 - 10 μ). Estas forman el núcleo de la placa amiloidea la cual se rodea en extensión variable por prolongaciones de células nerviosas distróficas (en su mayoría neuritas). Estos procesos neuronales distróficos frecuentemente contienen FHA.

En el curso de los años pasados muchos estudios se han dedicado a la definición de la composición química de las marañas neurofibrilares y sustancia amiloidea perivascular y en placa.

Marañas neurofibrilares (MNF): La mayor parte de estudios inmunocitoquímicos muestran una incorporación del epítipo de proteínas citoesqueléticas al material fibrilar MNF.

Numerosos estudios han mostrado reactividad MNF al antisuero o anticuerpos monoclonales contra neurofilamentos fosforilados (NF) (Anderton y col 1982). En condiciones normales los neurofilamentos epítipos fosforilados se presentan principalmente en los axones mientras que los determinantes no fosforilados se encuentran en el pericario y las dendritas (Sternberg y col.).

Ciertos estudios recientes han revelado que la reactividad de neurofilamentos de los MNF se debe a determinantes antigénicos compartidos entre ciertos neurofilamentos epítipos fosforilados y epítipos fosforilados de la proteína tau.

Este componente citoesquelético: la proteína tau asociada al microtúbulo (MAP tau; 55-70KD), molécula de bajo peso, siempre se encuentra en MNF. Estudios recientes indican que las proteínas tau se incorporan en maraña de modo modificado fosforilado patológicamente (Grundke-Iqbal y col).

Otra serie de estudios indican que existen determinantes antigénicos que parecen exclusivos de MNF. Estas observaciones se basan en la reactividad de marañas y anticuerpos poli y monoclonales que no reconocen estructuras en el tejido normal del SNC (Ihara y col. 1983; Wang y col. 1984). En este momento se hizo patente que estos anticuerpos reconocen determinantes de la proteína tau, de componentes no identificados de MNF (tal vez verdaderos neoantígenos) y también de la ubiquitina. La ubiquitina es un polipéptido pequeño (4500 D), que está relacionado con la degradación de proteína no-lisosomal. Aparentemente, las proteínas se ligan a la ubiquitina y entonces los complejos ubi-

quitina/proteína se degradan por peptidasas. Una vez que se ha degradado la proteína se libera la ubiquitina que puede volverse a utilizar en el mismo tipo de proceso de degradación.

Además, pudo demostrarse que la inmunotinción positiva del MNF por los reactivos MAP2 se debe a una antigenicidad compartida con la tau fosforilada. De este modo los NF y MAP2 no parecen ser componentes estructurales de MNF.

La relación molecular y patológica entre MNF y placa amiloidea está en debate. La placa amiloidea está constituida por agregados de fibrillas constituidas por el denominado amiloide beta péptido (A β polipéptido). De modo similar, la placa amiloidea como también FHA y MNF son vainas plegadas-beta y por este motivo se tiñen con las tinciones amiloideas convencionales. Sin embargo, los datos obtenidos hasta la fecha los anticuerpos poli y monoclonales en contra del beta péptido amiloide (A β péptido) no se acoplan a los determinantes de FHA intracelulares y viceversa. Por lo tanto, no puede afirmarse que exista una relación directa. Además, la fuente genética común que se ha supuesto del amiloide y MNF no parece confirmarse por los hallazgos de genética molecular.

Durante los últimos años nuestro grupo ha hecho estudios inmunocitogénicos en torno a la composición de las MNF partiendo de dos preguntas en particular:

1. ¿Qué antígenos están presentes en diferentes estadios de formación y maduración de las marañas?
2. ¿Qué perfil antigénico es único de las MNF de Alzheimer?

Suponiendo que el diagnóstico fuera 1, utilizamos un espectro de anticuerpos del espectro poli y monoclonar dirigidos en contra de subunidades NF, tubulina, MAP1, MAP tau, ubiquitina y determinantes "patognomónicas" a MNF.

En general encontramos un tñido selectivo con las marañas de anticuerpos contra FHA, contra algunos epítipos fosforilados de NF, contra tau y ubiquitina. Por medio de la inmunocitoquímica ultraestructural tau (Figura 2) y ubiquitina se asocian la reactividad en los FHA.

De modo contrario, la reactividad inmune para los epítipos no fosforilados NF así como para MAP1, MAP2 y tubulina se distribuyeron difusamente a través del pericario neuronal, sin un marcamiento selectivo de la MNF.

Estadios del desarrollo de la formación de la MNF. El estudio sobre la evaluación cuantitativa de la inmunoreactividad de las marañas reveló que un número

semejante de ellas se tiñeron con la tinción argéntica de Bielschowsky por inmunocitoquímica con un suero policlonal anti FHA. Sin embargo, en cortes adyacentes el número de reacciones inmunes de marañas reactivas a los anticuerpos anti-tau o anti-ubiquitina fue substancialmente menor. Esto nos hizo sospechar que el perfil antigénico de la MNF podría cambiar con la maduración de estas inclusiones fibrilares. De este modo hicimos una correlación de la inmunoreactividad de las marañas con los estadios de maduración descritos por Alzheimer en 1911. Obtuvimos los siguientes resultados MNF de todos los estadios reaccionaban frecuentemente con los anticuerpos policlonales anti-tau mientras que la reactividad con el anticuerpo monoclonal tau 1 se encontró principalmente en marañas respectivamente tempranas (estadio 1) y en marañas de forma clásica en llama (estadio 2). Las marañas fantasmas extracelulares (estadio 3), sin embargo, en general sólo se teñían levemente con tau policlonal, negativos con tau 1, NF y MAP 2, mostrando un patrón invertido a la reactividad comparada con MNF intraneuronal.

De modo contrario, el epítipo de ubiquitina reconocido por el anticuerpo monoclonal 3039 fue accesible principalmente en el estadio 2 y en "marañas" fantasmas, que también se mostraron positivas para GFAP (Figura 1) (debido esto al crecimiento hacia adentro a los procesos de la célula glial entre los haces fibrilares localizados patológicamente extracelularmente). La reactividad del epítipo ubiquitina 3-39 generalmente se encontraba ausente en las marañas tempranas del estadio 1.

Además de esto, en los casos de enfermedad de Alzheimer encontramos una población neuronal, especialmente en el hipocampo, que mostraba en el citoplasma reactividad difusa a los anticuerpos anti-tau semejantes a aquellos descritos para Alzheimer 50. Estas neuronas no muestran MNF con tinción argéntica. Ultraestructuralmente la reactividad tau en estas neuronas se asociaba a FHA único. Esta información sugiere que el inmunotefido, especialmente con anticuerpos tau permite el reconocimiento de estadios muy tempranos de formación de marañas, que proceden a la aparición morfológica de inclusiones fibrilares argirófilas. Este patrón de reactividad inmune MNF se ha llamado marañas en "estadio 0".

Estos datos podrían significar una de las dos hipótesis siguientes: que hay incorporación cada vez mayor de ubiquitina hacia las fibrillas (ubiquitinización), que termina por enmascarar los epítipos tau. Alternativamente, y más factiblemente, los complejos primarios tau-ubiquitina de las marañas pueden sufrir cambios constitucionales o degradación parcial, dando por re-

sultado una inaccesibilidad de los epítipos tau y una exposición de los epítipos de ubiquitina (3-39) previamente escondidos.

También se llevó a cabo inmuno tinción doble con anti-tau y anti MAP1, anti MAP 2, antitubulina o anti-NF respectivamente. Aunque se presentaron marañas frecuentemente irregulares y con las dendritas irregulares, el pericarion y la reactividad de estas neuronas hacia MAP o tubulina no se diferenció de neuronas normales. Sin embargo, las neuronas con marañas tempranas (especialmente estadio 1) frecuentemente revelaron reactividad citoplasmática en el pericarion y dendritas con un anticuerpo monoclonal en contra del epítipo fosforilado de neurofilamentos (SM1 31). Esto parece indicar un trastorno de cito-esqueleto más complejo a partir del cual las condiciones de producción de MNF no son un tipo estrictamente específico del cual se originan las reacciones neuronales.

Otro aspecto interesante de nuestros estudios reveló el análisis de pacientes con controles sin demencia. Controles jóvenes (con edades entre 20 y 40 años) no mostraron maraña alguna, de modo que no se encontraron neuronas inmunoreactivas con anticuerpos reactivos a marañas. Sin embargo, en los controles de edades semejantes (edad entre 60 y 85 años de edad) se hallaron un número casi idéntico de marañas en estadios tempranos (estadios 0 y 1) en comparación con los pacientes AD/SDAT.

La diferencia principal se refería al número de marañas maduras o fantasmas de las que se encontraron mucho menor, dando por resultado un conteo total mucho menor. Estos hallazgos podrían interpretarse bien fuera como una maduración de las marañas más lenta en los controles sin demencia en comparación con los pacientes con enfermedad de Alzheimer o bien como cierto grado de reversibilidad de los estadios de marañas tempranas.

En resumen, los resultados de nuestro estudio de MNF de Alzheimer indica que los epítipos por fosforilación tau patológica aparece en las etapas mas tempranas de formación de la MNF. Al sobrevenir la maduración de las marañas ciertos epítipos de ubiquitina se tornan accesibles a los anticuerpos de las fibrillas patológicas, sugiriendo bien sea ubiquitinización progresiva o de cambios de conformación del FHA durante la maduración de las marañas. En este momento no queda claro si hay antígenos protéicos adicionales que estan presentes en la FHA y en que medida se incorporan glicosaminoglicanos durante varias formas de las marañas. Otra característica interesante es que las marañas fantasmas se tiñen mas intensamente con tinciones amiloideas y tienen una reactividad positiva al beta-

péptido; esto podría indicar que la modificación del material de la MNF extracelular podría formarse un núcleo al cual se incorporaría y posiblemente también se formara el amiloide beta-péptido.

Si se admitiera la hipótesis 2, aunque estas anomalías citoesqueléticas son altamente características de la enfermedad de Alzheimer, surge la pregunta sobre si estas alteraciones son patognomónicas de AD/SDAT. Por lo tanto efectuamos una investigación utilizando el mismo tipo de tecnología en algunos otros trastornos del sistema nervioso central, que se asocian con anomalías citoesqueléticas neuronales o de la glía con inclusiones protéicas intracelulares respectivamente. Estudiamos la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Pick y la enfermedad de Parkinson. Los resultados están enlistados en el cuadro I.

Parálisis supranuclear progresiva (PSA): es un padecimiento neurodegenerativo caracterizado clínicamente por demencia. Hay hipertrofia de los músculos del cuello y la cintura escapular y ocasionalmente síntomas parkinsonianos. El cambio patognomónico de la PSP es el hallazgo de MNF en las neuronas de la sustancia gris subcortical, particularmente de la sustancia nigra, el locus coeruleus, núcleo basal, núcleo subtalámico y sustancia innominata. En su mayoría las inclusiones tienen forma de ovillo o bola y en los estudios convencionales son muy semejantes a las MNF de Alzheimer. Ultraestructuralmente estas MNF están constituidas primordialmente de túbulos rectos de 15 μm con algunos o ningún FHA. De modo general las marañas de PSP tienen un perfil antigénico similar a las marañas AD/SDAT. Las inclusiones de PSP, de modo particularmente semejante a los AD/SDAT MNF, reaccionan fuertemente a los anticuerpos anti-tau. Sin embargo, también se han descrito epítomos con algo de ubiquitina en las marañas de PSP (Manetto y col 1988). El epítomo 3-39, ubiquitina que es un determinante antigénico que aparece en fases tardías de la maduración de las marañas de AD/SDAT, está ausente en las marañas de la PSP. De este modo, las marañas de la PSP, muestran un perfil antigénico a las marañas tempranas (¿inmaduras?) de AD/SDAT (Bancher y col 1987).

Enfermedad de Pick: se trata de otro ejemplo de demencia presenil. De modo contrario a la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una desintegración de la personalidad con un pérdida del impulso de intención y preocupación en sí mismo. La neuropatología se caracteriza por pérdida severa neural en las áreas circunscritas a la corteza cerebral. Las neuronas afectadas presentan MNF de estructura y distribución topográfica particular, especialmente en la forma patognomónica de cuerpos argirófilos de Pick.

Cuadro I

Patología del citoesqueleto	
MARAÑAS NEUROFIBRILARES (MNF)	
A) Filamentos helicoidales apareados (FHA) del Síndrome de Alzheimer	
Neurofilamentos (NF) epítomos fosforilados	+
Microtúbulo asociado a proteína 2 (MAP ²)	+
Microtúbulo asociado Proteína tau Tau 1 epítomo U 3-39 epítomo	+ + (+)
Marañas "fantasma"	
MAP tau Tau 1	+ -
Ubiquitina U 3-39 epítomo	(+) +
GFAP	
B) MNF de la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP): túbulos rectos (relacionados con FHA)	
NF (epítomos fosforilados)	+
MAP tau	+
Ubiquitina U 3-39 epítomo	+ -
Cuerpos de Pick	
Túbulos rectos FHA	ver B ver A
Cuerpos de Lewy	
NF	+
Ubiquitina	+
Cuerpos de Hirano	
MAP tau	+
Actina	+
Fibras de Rosenthal	
GFAP	+
Ubiquitina	+
Cuerpos amiláceos	
Poliglucosan	+
Ubiquitina	+

Ultraestructuralmente los cuerpos de Pick contienen una mezcla de elementos filamentosos de estructura diferente, incluyendo NF normal así como túbulos rectos de 15 μ m y un poco de FHA. Por este motivo nada tiene de raro que el suero anti-FHA también tiña los cuerpos de Pick en grados variables (Rasool y col, 1985). De modo más específico se han detectado epítomos de neurofilamentos fosforilados así como ubiquitina en los cuerpos de Pick (Manetto y col, 1988; Muñoz García y Ludwin, 1984; Rasool y col 1985; Yen y col 1986).

Debe tomarse en cuenta que el cuerpo de Pick no es un producto patológico específico y puede aparecer como una reacción normal a la disección proximal de un axón o en el curso de la muerte centrípeta por atrofia del axón. De hecho la desintegración axonal es el primer signo de la atrofia del tipo de Pick.

Enfermedad de Parkinson: es un trastorno neurodegenerativo frecuente que se caracteriza por hipertonia muscular y temblor. Neuropatológicamente muestra una pérdida selectiva de neuronas pigmentadas de la sustancia negra y del *locus coeruleus*. Debido a las lesiones de la sustancia negra sobreviene reducción importante de dopamina en el neostriado. Una característica histológica es la aparición de cuerpos de Lewy en el citoplasma de las neuronas afectadas. Los cuerpos de Lewy se encuentran en abundancia en la Enfermedad de Cuerpos de Lewy Difusos (Kosaka y col, 1981) en la cual se exhiben trastornos de la enfermedad de Parkinson complicados por demencia. Los cuerpos de Lewy son inclusiones de tipo hialino constituidos ultraestructuralmente por un núcleo amorfo, material granular con algunas membranas, a veces material vesicular, rodeados por un halo de fibrillas radiantes, que estructuralmente se parecen a los neurofilamentos. Inmunoquímicamente los cuerpos de Lewy contienen epítomos de neurofilamentos y ubiquitina. Los determinantes NF se localizan principalmente en el halo periférico de los cuerpos de Lewy. En cortes de parafina, no tratados, sólo se encontró reactividad con anticuerpos contra epítomos NF fosforilados. Sin embargo, la predigestión de los cortes con fosfatasa alcalina, se hacen aparentes epítomos NF no fosforilados. Por lo tanto, los complejos neurofilamento/ubiquitina parecen ser el mayor componente de los cuerpos de Lewy. De modo contrario a las marañas AD/SDAT, los cuerpos de Lewy no reaccionan con anticuerpos anti-tau (Bancher y col, 1988).

Fibras de Rosenthal: estas fibras son inclusiones hialinas en los astrocitos, que pueden encontrarse en una variedad de gliomas y en cantidades especialmente elevadas en los astrocitos en la enfermedad de Alexander.

La enfermedad de Alexander es un problema neurodegenerativo que se manifiesta principalmente con retraso neuropsiquiátrico en edades tempranas. La neuropatología se caracteriza por un cerebro grande y pesado con destrucción cerebral difusa de la materia blanca. Desde el punto de vista ultra-estructural, las fibras de Rosenthal tienen un núcleo central amorfo rodeado periféricamente por los filamentos intermedios típicos. Inmunoquímicamente las fibras de Rosenthal reaccionan con anticuerpos anti-GFAP y ubiquitina, aunque no contienen epítomos de MAP1, MAP2, Tau ni NF. Debido a esto se sugiere que los complejos GFAP/ubiquitina son los de mayor contenido en las fibras de Rosenthal.

Otras conclusiones: en cuerpos de Marinesco se encuentra ubiquitina, aunque no parece asociarse con las proteínas del citoesqueleto.

Es interesante que los cuerpos amiláceos son productos del envejecimiento de las células gliales y contienen ubiquitina. No se ha establecido a qué otra proteína se conjuga la ubiquitina en estas inclusiones.

Referencias

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 64 1907 146.
2. Alzheimer A. Über einenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z ges Neurol Psych*, 4 1911; 356-385.
3. Anderton BH, Breinburg D, Downes MJ, Green PJ, Tomlinson BE, Ulrich J, Wood JN, Kahn J. Monoclonal antibodies show that neurofibrillary tangles and neurofilaments share antigenic determinants. *Nature* 298 1982; 84-86.
4. Bancher C, Lassman H, Budka H, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Wiche G, Seitelberger F, Wisniewski HM. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: antigenic similarities and differences. *Acta Neuropathol (Berl)*, 74 1987; 39-46.
5. Bancher C, Lassman H, Budka H, Jellinger K, Grundke Iqbal I, Iqbal K, Wiche G, Seitelberger F, Wisniewski HM. An antigenic profile of Lewy Bodies: Immunocytochemical indication for Protein Phosphorylation and Ubiquitination. *Neuropathology* 1988 in press).
6. Gajdusek DC. Hypothesis: Interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system. *N Engl J Med* 312 1985; 714-717.
7. Grundke-Iqbal I, Johnson AB, Wisniewski HM, Terry RD, Iqbal K. Evidence that Alzheimer neurofibrillary tangles originate from neurotubules. *Lancet* I. 1979; 578-580.
8. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 261 1986a; 6084-6089.
9. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Brinder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein T (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83 1986b; 4913-4917.
10. Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M. Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's

- disease. *J Biochem* 99 1986; 1807-1810.
11. Kosaka K, Matsushita M, Oyanagi S, Mehraein P. A clinico-neuropathological study of the "Lewy body disease". *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 82 1980; 292-311.
 12. Manetto V, Gambetti P, Tabaton M, Mulvihill P, Fried V, Smith H, Autilio-Gambetti L, Perry G. Ubiquitin conjugates: A new component of abnormal neuronal filaments in neurodegenerative diseases. *Soc for Neurosc Abstracts* 13 1987; 820.
 13. Munoz-Garcia D, Ludwin SK. Classic and generalized variants of Pick's disease: aclinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. *Annals of Neurology* 16 (4) 1874; 467-481.
 14. Rasool CG, Abraham C, Anderton BH, Haugh M, Kahn J, Selkoe DJ. Alzheimer's disease: immunoreactivity of neurofibrillary tangles with anti-neurofilament and anti-paired helical filament antibodies. *Brain Res* 310 1984; 249-260.
 15. Sternberger NH, Sternberger LA, Ulrich J. Aberrant neurofilament phosphorylation in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82 1985; 4274-4276.
 16. Yen SH, Horoupian DS, Terry RD. Immunocytochemical comparison of neurofibrillary tangles in senile dementia of Alzheimer type, progressive supranuclear palsy, and postencephalitic parkinsonism. *Ann Neurol* 13 1983; 172-175.



ANDREAS VESALIUS
1514-1564

Andrés Vesalio nació en Bruselas a principios del 1514, estudió medicina en París, Lovaina y Bruselas. A los 30 años consiguió fama como médico, maestro académico e investigador. Fue médico del emperador Carlos V y del rey Felipe II de España. Profesor de Cirugía y Anatomía en la Escuela de Medicina de Padua y en su posición científica rompió con Galeno, para convertirse en el fundador de la Anatomía moderna. Valoraba objetivamente sus experiencias personales, dando una descripción imparcial de la estructura del cuerpo humano, lo cual, para entonces, era un adelanto. Su obra *De humani corporis fabrica, libri septem*, es la primera enciclopedia de anatomía humana y guía de muchos investigadores posteriores.

Vesalio murió hace 426 años el 15 de octubre de 1564, al regreso de una Peregrinación a Tierra Santa.

J. S. P.