

# Universidad Autónoma De San Luis Potosí Facultad de Medicina



## Posgrado en Ciencias Biomédicas Básicas



Expresión en piel de marcadores de enfermedades  
neurodegenerativas

**TESIS QUE PRESENTA**  
QFB. Dulce Lizbeth Mateos del Angel

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN  
CIENCIAS BIOMÉDICAS BÁSICAS**

Directoras de tesis

Dra. Diana Patricia Portales Pérez  
Dra. María Esther Jiménez Cataño

Diciembre 2025

## Créditos institucionales

Esta tesis se llevó a cabo en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la tutoría de la Dra. María Esther Jiménez Cataño y la Dra. Diana Patricia Portales Pérez, gracias al apoyo de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI) que otorgó la beca con número 4008483. Para la realización de este trabajo se utilizaron los recursos propios del laboratorio de Bioquímica y se contó con el apoyo y participación del Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Tesis que presenta:

QFB. Dulce Lizbeth Mateos del Angel

## **PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS BÁSICAS**

### Codirectoras de tesis

Dra. María Esther Jiménez Cataño  
Dra. Diana Patricia Portales Pérez

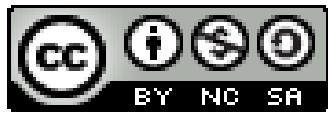
### Asesoras Internas

Dra. Mariana Salgado Bustamante  
Dra. Ma. Saray Aranda Romo

### Jurado

Presidente de sinodales: Dr. Roberto Carlos Salgado Delgado  
Secretaria de sinodales: Dra. Mariana Salgado Bustamante  
Sinodal: Dra. Ma. Saray Aranda Romo  
Sinodal suplente: Dr. Ricardo Espinosa Tanguma

Diciembre 2025



Expresión en piel de marcadores de enfermedades neurodegenerativas © 2025  
Por Dulce Lizbeth Mateos del Angel. Se distribuye bajo Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de  
esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

## **Agradecimientos**

A mi **familia**, por preocuparse por mi bienestar, por los valores y principios que me han inculcado y apoyarme incondicionalmente en cada decisión que he tomado.

A la **Dra. María Esther Jiménez Cataño**, por abrirme las puertas del laboratorio de Bioquímica, concederme la realización del presente trabajo, así como, su paciencia, su exigencia académica y por brindarme siempre una perspectiva clara y crítica que enriqueció enormemente este trabajo.

A la **Dra. Diana Patricia Portales Pérez, Dra. Mariana Salgado Bustamante y Dra. Ma. Saray Aranda Romo**, quiero agradecerles de manera especial por el conocimiento invaluable, por sus valiosos comentarios y opiniones sobre mi trabajo y presentación.

A mis compañeros del **laboratorio de Bioquímica y del posgrado**, por ser una red de apoyo inigualable. Gracias por las risas, la paciencia, las ideas compartidas y por caminar conmigo en cada etapa de este proyecto que enriqueció tanto mi formación académica como personal.

A mi pareja, **Francisco**, agradezco su amor, su paciencia infinita y su compañía llena de comprensión y entusiasmo a lo largo de este camino. Gracias por impulsarme a seguir adelante.

# **Expresión en piel de marcadores de enfermedades neurodegenerativas**

Mateos-Del Angel DL<sup>1</sup>, Chi-Ahumada E<sup>1</sup>, Monzón-Tapia C<sup>2</sup>, Rodríguez-Leyva I<sup>1,2</sup> y Jiménez Cataño ME<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí

<sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Demencia frontotemporal, TDP-43, proteína tau, α-sinucleína, piel

\*Correspondencia:

Dra. María Esther Jiménez Cataño

[mejimenez@uaslp.mx](mailto:mejimenez@uaslp.mx)

## Resumen

Introducción: El aumento en la esperanza de vida se asocia con un aumento en la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas (END) de las cuales el deterioro cognitivo y motor es la clave para definir la enfermedad en particular; los criterios de diagnóstico se basan en el cuadro clínico y neuroimagen para identificar la localización anatómica afectada. A nivel celular, todas las END se asocian con la presencia de agregados proteicos, demostrados a través de estudios postmortem. Se generalizó por ello el término proteinopatías, que surgió del descubrimiento de proteínas alteradas nombradas priones, involucradas en el desarrollo de la encefalopatía espongiforme. Las proteinopatías identificadas para cada END son; la proteína tau hiperfosforilada formando ovillos neurofibrilares y del péptido  $\beta$ -amiloide en placas seniles para la enfermedad de Alzheimer (EA), la proteína  $\alpha$ -sinucleína en la enfermedad de Parkinson (EP) y demencia por cuerpos de Lewy (DCL), así como TDP-43 (proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43kDa) en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y demencia frontotemporal (DFT). La presencia de estas proteínas en tejidos periféricos, tales como la piel, ha llevado a proponer que éstas pudieran presentar alteraciones que reflejen lo que sucede en el sistema nervioso central y permitir establecer nuevas técnicas para el diagnóstico inicial de la enfermedad, ya que muchas de las pruebas actuales son de alto costo y poco accesibles, así como invasivas para los pacientes.

Objetivo: Evaluar la expresión de Tau fosforilada (pTauT231),  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en biopsias de piel de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y comparar su expresión en sujetos sanos.

Metodología: Se obtuvieron biopsias por punción retroauricular donde cada grupo estuvo conformado por 18 pacientes con una END, así como 6 sujetos sanos. Se evaluó p-TauT231,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 utilizando anticuerpos específicos por la técnica de inmunohistoquímica. Para la cuantificación de inmunopositividad se utilizó el software ImageJ delimitando el área de interés.

Resultados: Se demostró la expresión de inmunopositividad de las proteínas p-TauT231,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en la epidermis de pacientes con enfermedades neurodegenerativas en comparación con sujetos control. Se identificó una tendencia a menor inmunopositividad de pTauT231 en los sujetos sanos; en el caso de  $\alpha$ -sinucleína la expresión fue muy variable por lo que no se observó una tendencia entre los grupos y para TDP-43 se detectó una tendencia a menor expresión en el núcleo que en el citoplasma de las células epidérmicas de pacientes con DFT.

Conclusión: En conjunto, los resultados muestran que la expresión de pTau(T231),  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 puede ser cuantificada en piel, cumpliendo el objetivo del estudio. Aunque no se identificó un patrón de expresión característico para cada enfermedad, este estudio aporta la primera evidencia de la cuantificación de pTau(T231) en piel y documenta la translocación de TDP-43 del núcleo al citoplasma en piel de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

## Introducción

La demencia es un término general empleado para incluir a todos aquellos síntomas que resultan de diferentes enfermedades neurodegenerativas (END) y su principal afectación es la función cognitiva (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el año 2021, 57 millones de personas padecían demencia en todo el mundo de las cuales más del 60% vivían en países de ingresos bajos y medios. Cada año se producen casi 10 millones de casos nuevos representando un problema de salud pública por su alta prevalencia y su alto costo en el sector salud (2).

La población global está experimentando un proceso de envejecimiento acelerado debido al incremento en la esperanza de vida combinado con una reducción en las tasas de fertilidad; esta transición demográfica se observa mayoritariamente en Latinoamérica en comparación con los países de altos ingresos (3). En México, se estima que 1.3 millones de personas padecen demencia (4) y que esta cifra alcanzará los 3.5 millones para 2050 (5).

Las END son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos, como la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia frontotemporal (DFT). Si bien presentan diferencias en su etiología y manifestaciones clínicas, éstas se caracterizan por la pérdida progresiva y selectiva de poblaciones neuronales (6). El conocimiento de estos procesos proviene de autopsias realizadas en pacientes con diagnóstico de END donde se descubrió una particularidad patológica común: la aglomeración de depósitos proteicos anormales en los espacios intra y extracelulares en las diferentes regiones cerebrales, las proteínas identificadas fueron  $\beta$ -amiloide, tau fosforilada (p-Tau),  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 (proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43 kDa) entre otras (7). Los mecanismos subyacentes siguen siendo difíciles de dilucidar, pero se ha identificado que el entorno de las membranas celular y nuclear, los iones metálicos, las mutaciones y las modificaciones postraduccionales pueden desempeñar un papel importante para la agregación proteica (8). Si bien la evidencia proviene de estudios post-mortem en cerebro, en los últimos años ha cobrado relevancia la búsqueda de biomarcadores accesibles que permitan detectar estas proteínas fuera del sistema nervioso (9).

Dado su origen embrionario común con el sistema nervioso central -ambos derivados del ectodermo-, la piel ha sido un tejido de interés para la detección de agregados proteicos patológicos (10). Esta conexión neurocutánea ha sido investigada dado que su estudio podría reflejar los cambios asociados con la progresión de las END. Diversos grupos de investigación han identificado la presencia de proteínas patológicas mediante estudios *in vivo* que se presentan a continuación.

Tau es una proteína codificada por el gen MAPT (proteína tau asociada a microtúbulos), nuclear y citoplasmática. En este último, se asocia a los microtúbulos y está ampliamente distribuida por el sistema nervioso donde mantiene la correcta función axonal (11). La capacidad de tau para mantener la integridad axonal se relaciona estrechamente en sus cuatro dominios funcionales: la región amino terminal (N-terminal) proporciona estabilidad a la red de microtúbulos ya que un

espaciado adecuado es importante para la transducción de señales (12), el dominio rico en prolina regula la fosforilación de tau y participa en vías de señalización celular (13) mientras que la región de unión a microtúbulos es fundamental ya que sin ella no sería posible el ensamblaje, estabilización y transporte axonal de los microtúbulos (13). Por último, el extremo carboxi terminal (C-terminal) confiere el plegamiento de tau, así como su capacidad para asumir múltiples conformaciones (14). El equilibrio en los dominios de tau puede verse afectado por mutaciones genéticas o modificaciones postraduccionales que alteran su conformación, localización y afinidad de unión. Entre estas alteraciones, la hiperfosforilación es relevante pues no solo desestabiliza el citoesqueleto axonal, sino que promueve la formación progresiva de ovillos neurofibrilares, los cuales están correlacionados con la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en las taupatías (15).

La detección de tau como biomarcador de END se ha diversificado más allá del líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudios previos han identificado la presencia de p-tau en tejidos periféricos como en mucosa olfatoria (16), mucosa oral (17), muestras de colon (18) así como piel donde se utilizaron anticuerpos contra p-Tau (PHF, fosforilada en S296 y AT8, fosforilada en S202) de pacientes con diagnóstico de taupatías (19, 20). Recientemente, el desarrollo de inmunoensayos ultrasensibles, como la tecnología de inmunoensayo digital ultrasensible (simoa, single molecule array, por sus siglas en inglés) ha mejorado la detección de especies fosforiladas de tau (p-Tau181, p-Tau217, p-Tau231) las cuales se encuentran aumentadas en el plasma de pacientes con EA desde etapas tempranas y se correlacionan con la patología amiloide cerebral (21). Se ha observado que los niveles plasmáticos de p-Tau231 se correlacionan estrechamente con los depósitos de beta amiloide ( $A\beta$ ) determinados por tomografía de emisión de positrones (PET) y con niveles en LCR, posicionándola como un biomarcador de la patología amiloide incipiente (22). Otros inmunoensayos ultrasensibles han permitido detectar simultáneamente tau fosforilada en T181, T231 y T217 (pTau181y 231, pTau217 y 231) tanto en LCR como plasma dos cohortes de pacientes con EA y DFT encontraron que pTau217y231, pTau181, pTau217 y pTau231 estaban significativamente aumentadas en ambos fluidos biológicos en el grupo con EA en comparación con sujetos control, mientras que pTau181y231 solo se elevó en LCR. También se destacó que pTau217y231 en plasma presentó una mejor correlación con el diagnóstico frente a los ensayos de fosforilación en un solo sitio (23). Estos descubrimientos podrían mejorar la especificidad para la detección temprana de la patología de EA.

La proteína relevante en la patología neurodegenerativa para EP es la  $\alpha$ -sinucleína. La enfermedad se manifiesta mediante la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra, lo que conlleva a síntomas motores como temblores, rigidez y bradicinesia (24). Esta proteína se encuentra de manera fisiológica en las terminales presinápticas donde una de sus funciones es regular la liberación de neurotransmisores a través de la interacción con vesículas sinápticas (25, 26). También se ha asociado con funciones nucleares, como la reparación del ADN y el transporte nucleocitoplasmico (27). Se conoce que su asociación con membranas celulares, incluyendo mitocondrias, es mediada por su dominio N-terminal, y modulada por interacciones proteína-

proteína, calcio, y modificaciones postraduccionales (28). La investigación de  $\alpha$ -sinucleína patógena ha sido relevante ya que forma neurofibrillas insolubles que se distribuyen en la neurona dando origen a los cuerpos de Lewy. Se documentó la presencia de  $\alpha$ -sinucleína en piel mediante el análisis de autopsias, observando inmunopositividad en el 70% de los casos con EP y en el 40% de los casos con DCL lo que sugirió una distribución diferencial de esta proteína entre ambas patologías (29). Posteriormente se observó la presencia de depósitos de  $\alpha$ -sinucleína *in vivo* en biopsias cutáneas de pacientes con EP y PSP (parálisis supranuclear progresiva) lo que sugirió que las alteraciones proteicas del SNC podrían propagarse hacia otros tejidos, como la piel (20). Este mismo grupo de investigación identificó  $\alpha$ -sinucleína inmunoreactiva en pacientes con melanoma y nevos benignos, y señaló que la expresión del gen SNCA (sinucleína alfa) en estos tejidos podría estar relacionada con procesos de proliferación, diferenciación y respuesta al estrés oxidativo proporcionando un vínculo molecular entre la patología cutánea y la neurodegeneración (30).

Actualmente se han desarrollado métodos para detectar con precisión los agregados de  $\alpha$ -sinucleína *in vivo* como los ensayos de amplificación de semillas (RT-QuiC, real-time quaking-induced conversion, por sus siglas en inglés) que se han aplicado en tejidos periféricos como el LCR, piel, mucosa olfatorio y gastrointestinal y potencialmente suero (31). Se han reportado resultados consistentes del ensayo RT-QuiC tanto en LCR como en biopsias de piel, mostrando una alta especificidad (>90%) y una sensibilidad que oscila entre los 85 y 100% en pacientes con EP y DCL (32, 33).

Por otro lado, existen proteinopatías TDP-43 las cuales se caracterizan por la presencia patológica de depósitos insolubles y agregación de la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43kDa (TDP-43), esta proteína se asocia con enfermedades como la ELA (esclerosis lateral amiotrófica) y DFT (34). TDP-43 reside predominantemente en el núcleo, se desplaza continuamente entre el núcleo y el citoplasma para realizar diversas funciones como regular aspectos del metabolismo del ARN (35). La característica histopatológica de la proteinopatía por TDP-43 es la localización y la acumulación de TDP-43 fosforilada formando inclusiones citoplasmáticas en neuronas y células gliales.

La evaluación de TDP-43 en plasma y LCR ha generado resultados heterogéneos. Algunos estudios como los de Foulds y colaboradores mostraron niveles elevados de TDP-43 en pacientes con DFT y EA en comparación con sujetos controles sanos (36). Otras investigaciones observaron niveles incrementados de pTDP-43 en portadores de mutaciones en C9ORF72 y GRN, y asociaciones con subtipos específicos como la afasia progresiva semántica (37). Sin embargo, también se han reportado resultados opuestos utilizando plataformas más sensibles como SIMOA, con niveles incluso más bajos de TDP-43 en pacientes DFT-TDP respecto a controles, lo que sugiere posibles mecanismos de secuestro intracelular (38). En LCR, se han encontrado aumentos significativos de TDP-43 total y fosforilada en pacientes con ELA y FTD, aunque otros trabajos no lograron replicar estas diferencias, evidenciando la gran dispersión de datos y la falta de estandarización (39, 40). En contraste, para la detección de  $\alpha$ -sinucleína se ha fundamentado el uso de RT-QuIC como una herramienta para el diagnóstico de sinucleinopatías ya que se pueden

analizar tejidos periféricos de fácil acceso sin procedimientos invasivos, además, la obtención de muestras en diferentes estadios de la enfermedad permite monitorear la actividad de siembra de la  $\alpha$ -sinucleína, así como sus características bioquímicas y estructurales.

La identificación de tau, TDP-43 y  $\alpha$ -sinucleína en muestras cutáneas, pretende contribuir al estudio de biomarcadores periféricos de enfermedades neurodegenerativas, es por ello que este estudio tiene como objetivo determinar la expresión de pTau,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en biopsias de piel de cuatro poblaciones distintas: sujetos sanos, y pacientes de EA, EP y DFT con el propósito de observar un patrón distintivo de inmunopositividad para cada enfermedad.

## Metodología

### Selección de pacientes

El presente estudio se llevó a cabo con pacientes reclutados del Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto", del Servicio de Neurología por medio del protocolo 42-23 aprobado por el Comité Institucional de Ética e Investigación. Se obtuvieron 24 biopsias de piel de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. El muestreo se realizó de manera consecutiva por conveniencia. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado y posteriormente se les realizó una biopsia con un punch de 4mm en el área retroauricular con previa anestesia local y limpieza aséptica de la región.

Tabla 1. Criterios de inclusión, no inclusión y eliminación de pacientes y sujetos control

Criterios	Enfermedades neurodegenerativas	Sujetos control
Inclusión	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes mayores de 45 años, sin distinción de género</li><li>• Pacientes que cumplan criterios de diagnóstico<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Enfermedad de Alzheimer según criterios NINCDS-ARDA</li><li>➢ Demencia frontotemporal según Frontotemporal Dementia Rating Scale</li><li>➢ Enfermedad de Parkinson según criterios del Queen Square Brain Bank</li></ul></li><li>• Pacientes que hayan sido valorados por un neurologo o neurocirugía de la consulta externa del HRAEIMP.</li><li>• Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado o</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sujetos mayores de 45 años, sin distinción de género</li><li>• Sujetos que no tengan antecedente heredo-familiar de algún familiar de primer grado con alguna enfermedad neurodegenerativa</li><li>• Sujetos que al ser valorados por un neurologo o neurocirujano de la consulta externa del HRAEIMP se encuentren sin datos de demencia por cualquier causa.</li><li>• Sujetos que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.</li></ul>

	cuenten con un tutor para dar consentimiento	
No inclusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con duda diagnóstica de la patología de base.</li> <li>• Paciente con procesos comórbidos subyacentes (neuroinfección).</li> <li>• Pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad cutánea de base.</li> <li>• Paciente con patrón atípico de la enfermedad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujetos con antecedentes de enfermedad vascular cerebral, enfermedad psiquiátrica o demencia post traumática, o demencia por VIH.</li> <li>• Sujetos con procesos comórbidos subyacentes (neuroinfección)</li> <li>• Sujetos con diagnóstico de alguna enfermedad cutánea de base.</li> </ul>
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retiro voluntario del paciente.</li> <li>• Limitaciones para obtener o procesar la muestra.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retiro voluntario del paciente.</li> <li>• Limitaciones para obtener o procesar la muestra.</li> </ul>

### Inmunohistoquímica

Las biopsias se sumergieron en tampón fosfato 0,1 M que contiene paraformaldehído al 4% durante 24 h y posteriormente se formaron bloques en parafina. Se recogieron secciones de 5 µm en portaobjetos electrocargados (Biocare Medical LLC, Concord, CA). Los cortes histológicos se desparafinaron calentando a 60 °C por 10 min, seguido de enjuagues con xileno y etanol, y se rehidrataron. Para la recuperación del epítope, se sumergen portaobjetos con 3 secciones de tejido en una solución bloqueador DIVA (Biocare Medical, LLC, Concord, CA) y se colocaron en una olla a presión durante 30 minutos seguidos de un tiempo de enfriamiento de 20 minutos a temperatura ambiente. Después de 3 enjuagues con agua destilada, se agota la peroxidasa endógena incubando las secciones durante 15 minutos con peróxido de hidrógeno al 3%. Luego, las secciones tuvieron pasos de incubación (15 minutos cada uno) en una cámara de humedad a temperatura ambiente para bloquear la tinción de fondo inespecífica (Background sniper; Biocare Medical, LLC, Concord, CA) y la biotina endógena y las proteínas de unión a biotina (kit de bloqueo de avidina/biotina) seguido siempre de enjuagues con TBS-tween.

Para la proteína tau se utilizó un anticuerpo monoclonal anti-tau phospho T231 (ABCAM, Cambridge, MA), un anticuerpo monoclonal anti- $\alpha$ -sinucleína (BD BIOSCIENCES, Franklin Lakes, NJ) y un anticuerpo políclonal para anti-TDP43 (ABCAM, Cambridge, MA). Los anticuerpos se incubaron durante la noche, seguido de 30 min con un sistema de detección de estreptavidina-biotina (Dako Solutions). La actividad de la peroxidasa se visualizó incubando las secciones con amino etilcarbazol durante 15 min para obtener un color rojo positivo. Las muestras se contratiñeron con hematoxilina de Harris.

## Inmunofluorescencia

Para la inmunofluorescencia, los anticuerpos primarios se incubaron durante la noche a 4 °C, y los anticuerpos secundarios utilizados fueron un anticuerpo de cabra anti-inmunoglobulina G (IgG) de ratón marcado con Alexa Fluor 488 y un anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo marcado con cianina 5 Cy5 (Molecular Probes, Eugene, OR). Los núcleos se visualizaron con una tinción de ácido nucleico azul (PureBlu™ Hoechst 33,342 Nuclear Staining Dye, Bio-Rad, Hercules, CA, USA) y las muestras se analizaron con un microscopio equipado con unidad detectora de fluorescencia.

## **Cuantificación de inmunopositividad**

La región analizada fue la epidermis, y el analista que evaluó las muestras desconocía el diagnóstico clínico del paciente. Se capturaron cinco campos por sección con el mismo aumento (40×) mediante el uso un microscopio óptico equipado con una cámara digital (Olympus; AmScope, Irvine, CA) y se analizaron las muestras con inmunohistoquímica utilizando el programa ImageJ (National Institutes of Health) con el plugin colour deconvolution. Las imágenes obtenidas fueron calibradas para convertir de pixeles a micrómetros con la finalidad de extraer parámetros cuantificables. Entre los parámetros obtenidos, se seleccionó el porcentaje de área (% inmunopositividad) y la densidad integrada bruta (RawIntDen) por su aporte con relación a los objetivos de la investigación. Para la proteína TDP-43 se analizó la inmunopositividad de la epidermis y de los núcleos celulares de la región. Se muestran imágenes representativas de la inmunofluorescencia para Tau y TDP-43 correspondientes a sujetos control y con DFT, seleccionadas por su aporte cualitativo a la expresión de estas proteínas.

## **Análisis estadístico**

Los participantes se dividieron en cuatro grupos según su diagnóstico. Se realizaron pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas para conocer el comportamiento de los datos. Las variables continuas se describieron utilizando media y desviación estándar. Las diferencias entre los grupos para las proteínas pTauT231, α-sinucleína y TDP-43 se calcularon con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis mientras que para la comparación de la inmunopositividad nuclear con la citoplásrica de la proteína TDP-43 en pacientes con DFT se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Se consideró un intervalo de confianza del 95% y un valor de  $p < 0.05$  para determinar la significancia estadística. Los datos se analizaron con el software GraphPad Prism V 8.0.2 (GraphPad Software USA)

## Resultados

Las características demográficas de los pacientes se muestran en la tabla 2. Se obtuvieron un total de 18 muestras de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y 6 muestras de sujetos control. La distribución por género fue equitativa (50% mujeres, 50% hombres).

Tabla 2. Características generales de la población de estudio.

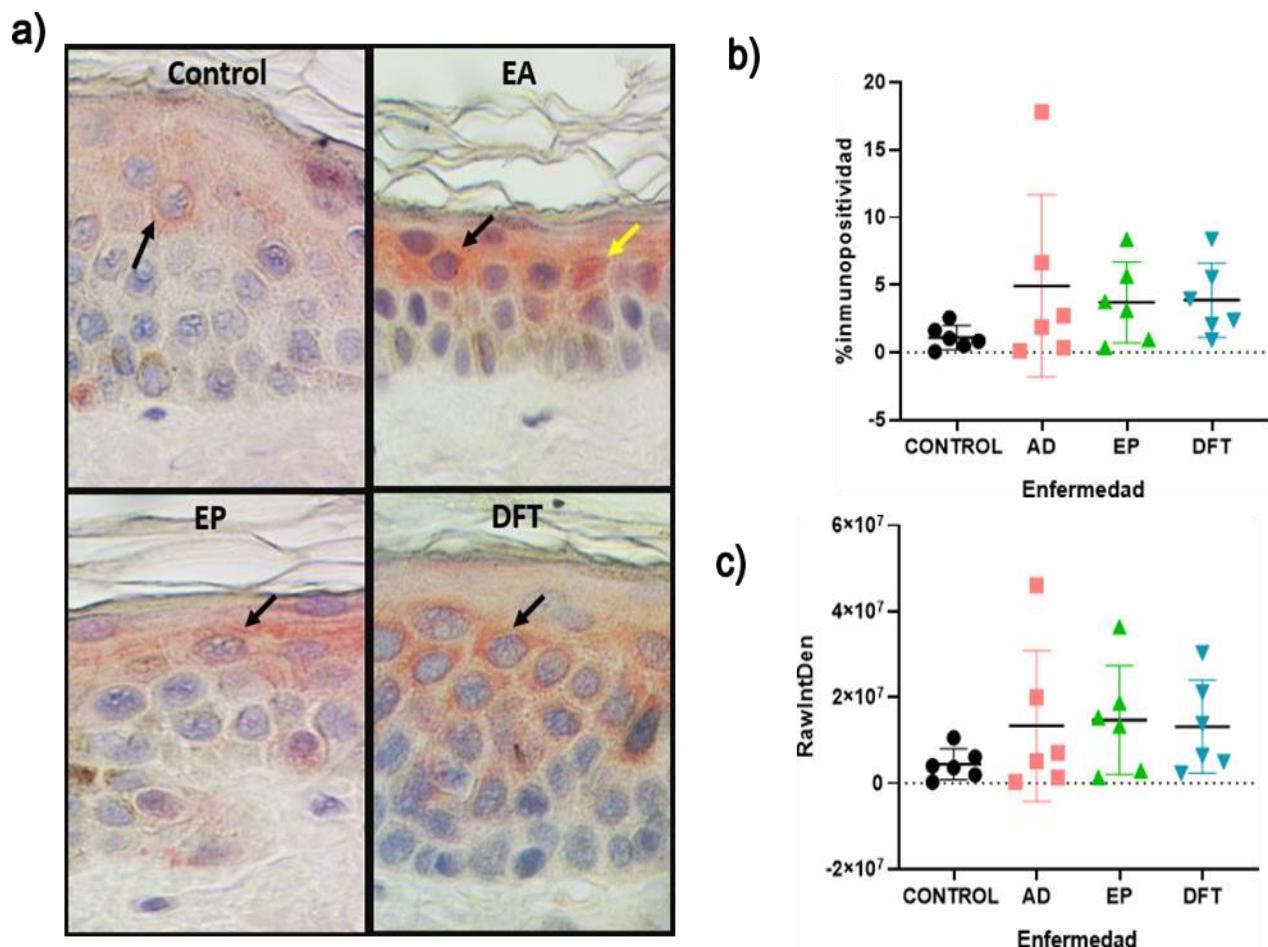
	Control	EA	EP	DFT
Masculino/Femenino	3/3	3/3	2/4	4/2
Edad, años (media ± DE)	60.6 ± 6.7	84 ± 5.7*	68.5 ± 10.5	59.3 ± 8.6

EA: enfermedad de Alzheimer, EP: Enfermedad de Parkinson, DFT: demencia frontotemporal

\*p<0.05 ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

## Presencia de inmunopositividad de pTau(T231) en pacientes con enfermedades neurodegenerativas

Utilizando la técnica de inmunohistoquímica se cuantificó la inmunopositividad para p-tau (T231), ésta se encontró presente a lo largo de la epidermis en los queratinocitos y muy poco en células basales. Su localización subcelular fue mayoritariamente citoplasmática y con menor frecuencia nuclear; su presencia nuclear se observó en pacientes con EA y DFT (fig 1, a). El porcentaje de inmunopositividad (fig 1, b) y RawIntDen (fig 1, c) obtenido con el software imageJ indicó una tendencia a mayor inmunopositividad en los pacientes que en los sujetos control, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas. ( $p=0.2171$ , Kruskal-Wallis).

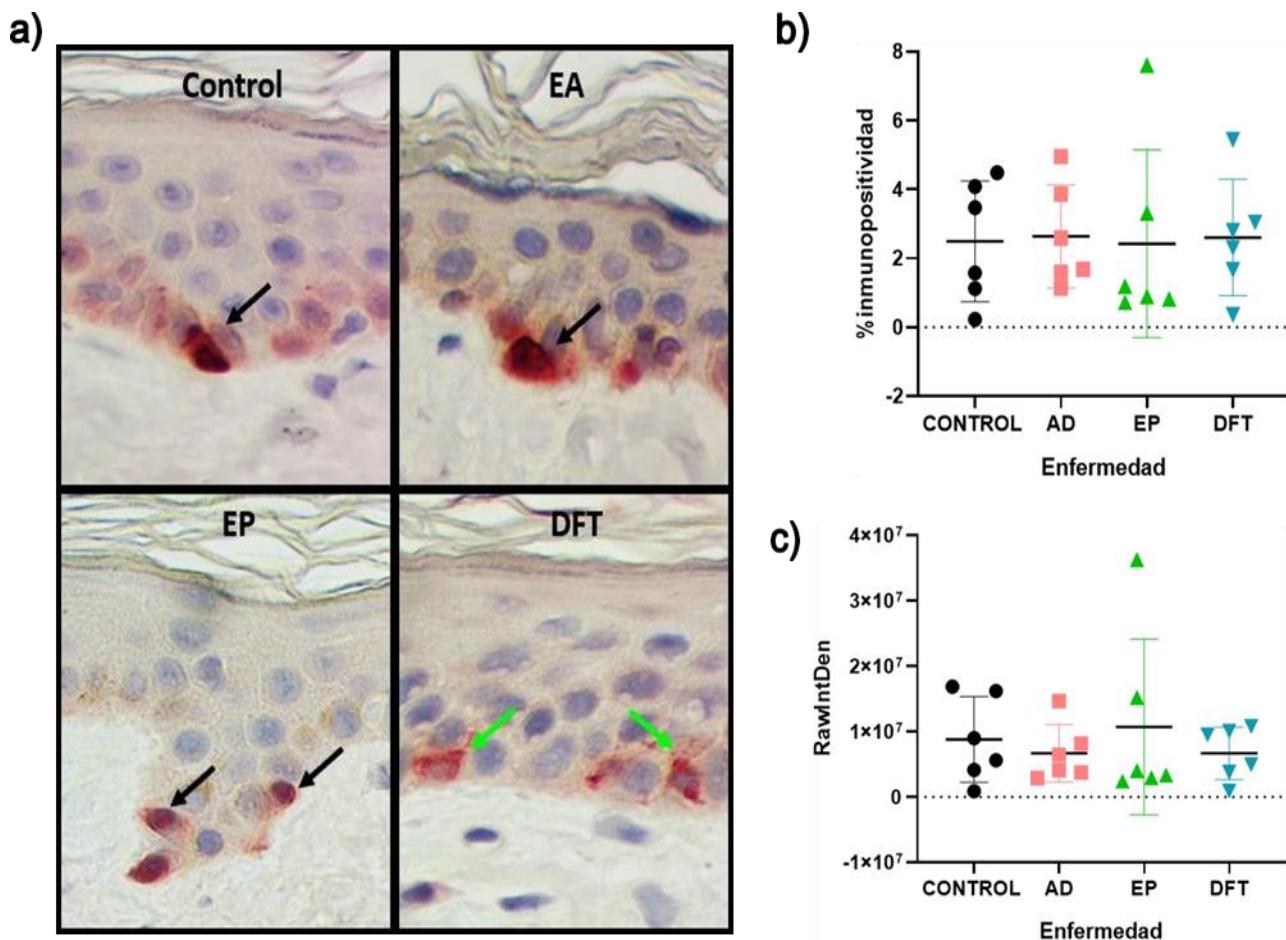


### Patrones de inmunopositividad y cuantificación mediante imageJ de la proteína pTau(T231).

- a) Secciones de la epidermis de sujetos control, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP), las flechas en color negro indican la presencia citoplasmática de la proteína y la flecha amarilla su presencia nuclear. b) porcentaje de inmunopositividad en el área de la epidermis, c) RawIntDen en el área de la epidermis. Objetivo 40x.

## Identificación de alfa-sinucleína en epidermis de pacientes con enfermedades neurodegenerativas

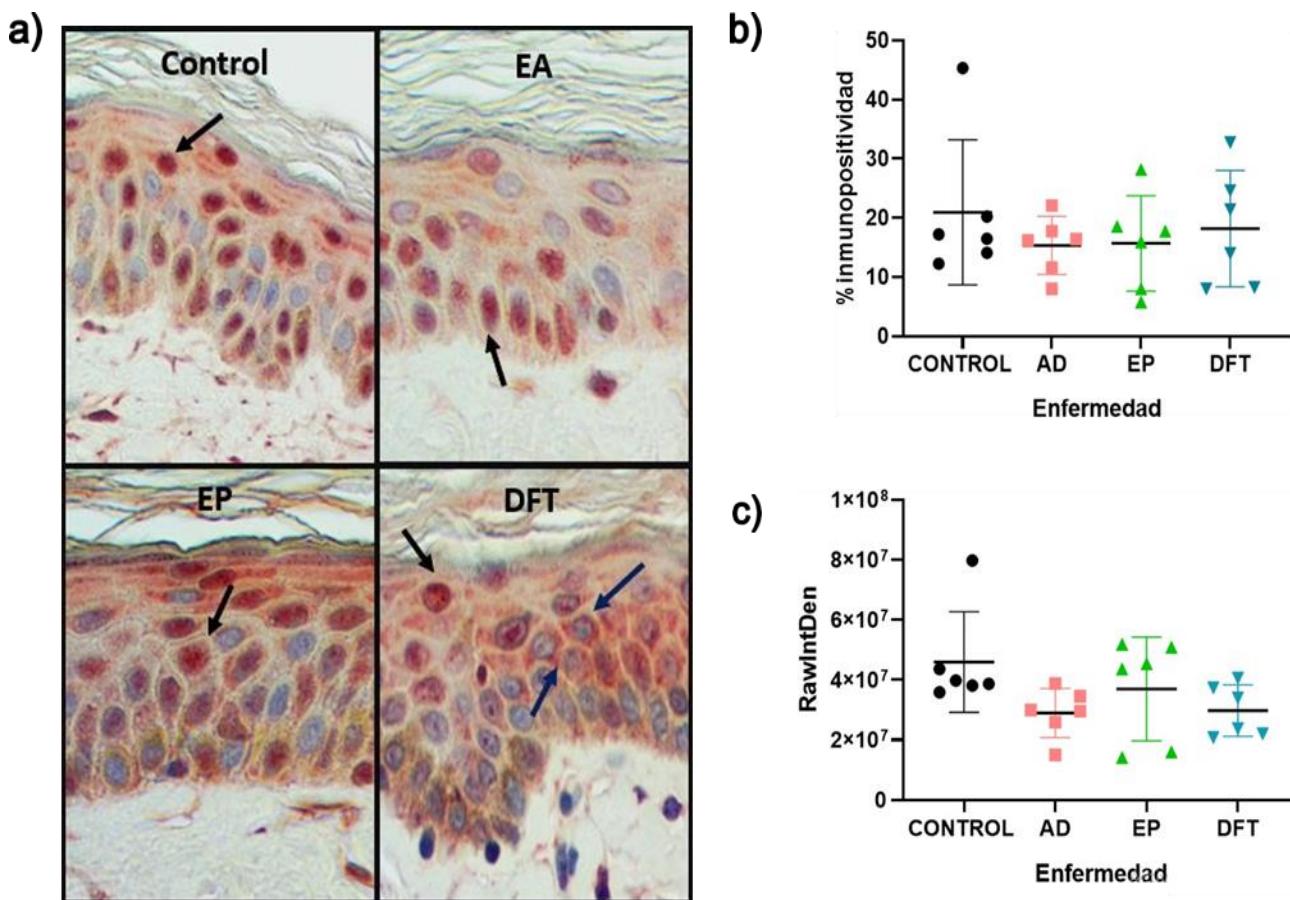
La inmunopositividad de  $\alpha$ -sinucleína se encontró mayoritariamente en las células basales de la epidermis en el grupo control y EA (fig 2, a). En el grupo PD, la inmunopositividad fue abundante e intensa en el estrato basal; una muestra presentó un aumento en la cantidad e intensidad de células inmunopositivas, evidenciando una respuesta variable dentro del grupo (fig 2, b, c). Por otro lado, en el grupo de DFT se visualizó la presencia citoplasmática de  $\alpha$ -sinucleína en los queratinocitos y su distribución mayormente en el estrato basal y más dispersa hacia el estrato espinoso. No se encontraron diferencias significativas en porcentaje de inmunopositividad ni en el parámetro RawIntDen entre pacientes y controles. (fig. 2, b, c).



**Distribución y cuantificación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína mediante imageJ.** a) Secciones de la epidermis de sujetos control, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP), las flechas en color negro indican la presencia nuclear y las flechas verdes su presencia citoplasmática. b) porcentaje de inmunopositividad en el área de la epidermis, c) RawIntDen en el área de la epidermis. Objetivo 40x.

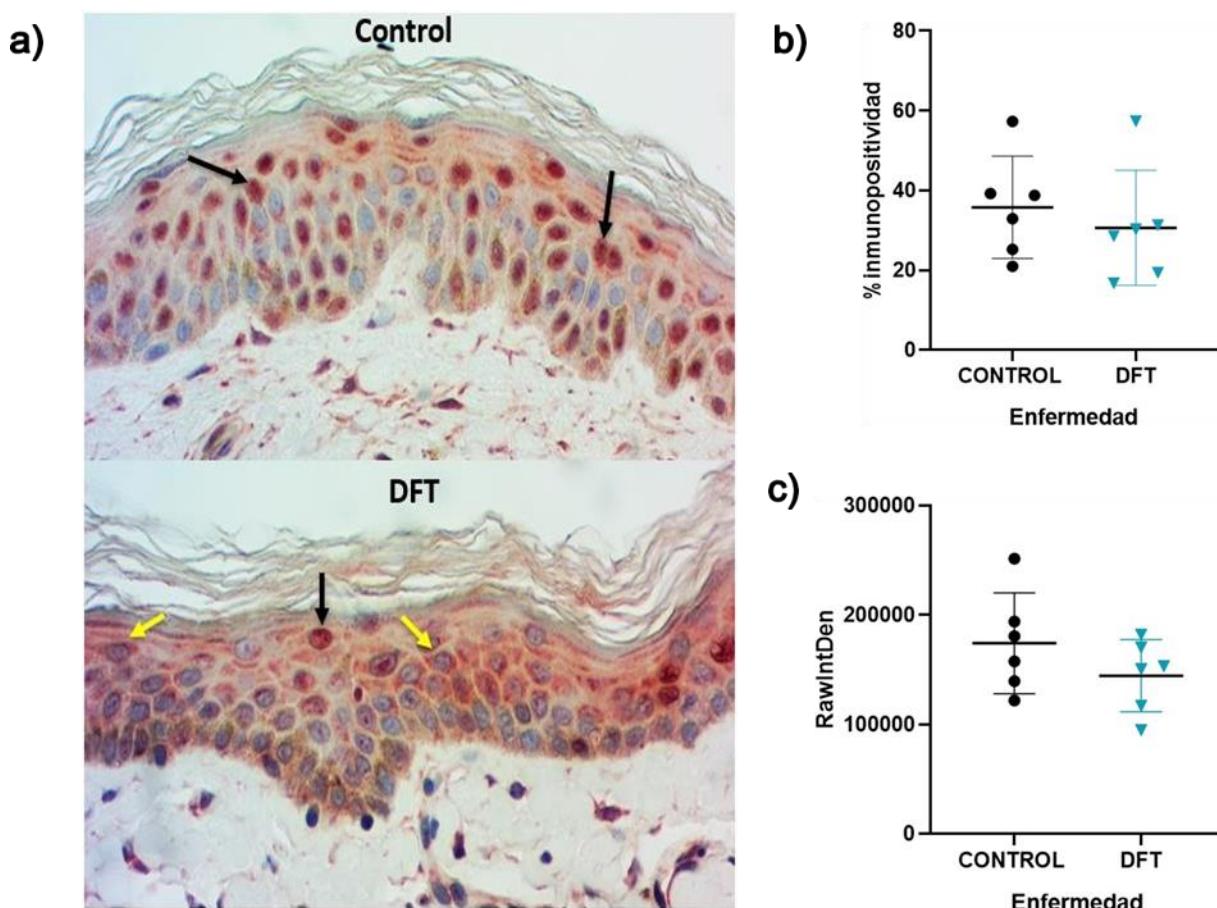
## Localización de TDP-43 en epidermis de pacientes con enfermedades neurodegenerativas

La proteína TDP-43 se observó en el área de la epidermis, donde en el grupo control se localizó la inmunopositividad principalmente en queratinocitos del estrato espinoso con algunas células positivas en el estrato granular (fig. 3, a). En los grupos de EA y EP, se apreció un incremento leve con patrón de expresión difuso a nivel citoplasmático en múltiples células del estrato espinoso y granular. Para el grupo de DFT se observó la inmunopositividad de TDP-43 tanto en el citoplasma como en los núcleos (fig. 3, a), distribuida en las capas basal, espinosa y granular de la epidermis. Estos hallazgos cualitativos corresponden con la cuantificación mostrada en el gráfico (fig 3, b, c), donde se observó la inmunopositividad de TDP-43 del grupo control y los grupos con enfermedades neurodegenerativas.



**Distribución y cuantificación de la proteína TDP-43 mediante imageJ.** a) Secciones de la epidermis de sujetos control, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP), las flechas en color negro indican la presencia nuclear y las flechas azules su presencia citoplasmática. b) porcentaje de inmunopositividad en el área de la epidermis, c) RawIntDen en el área de la epidermis. Objetivo 40x.

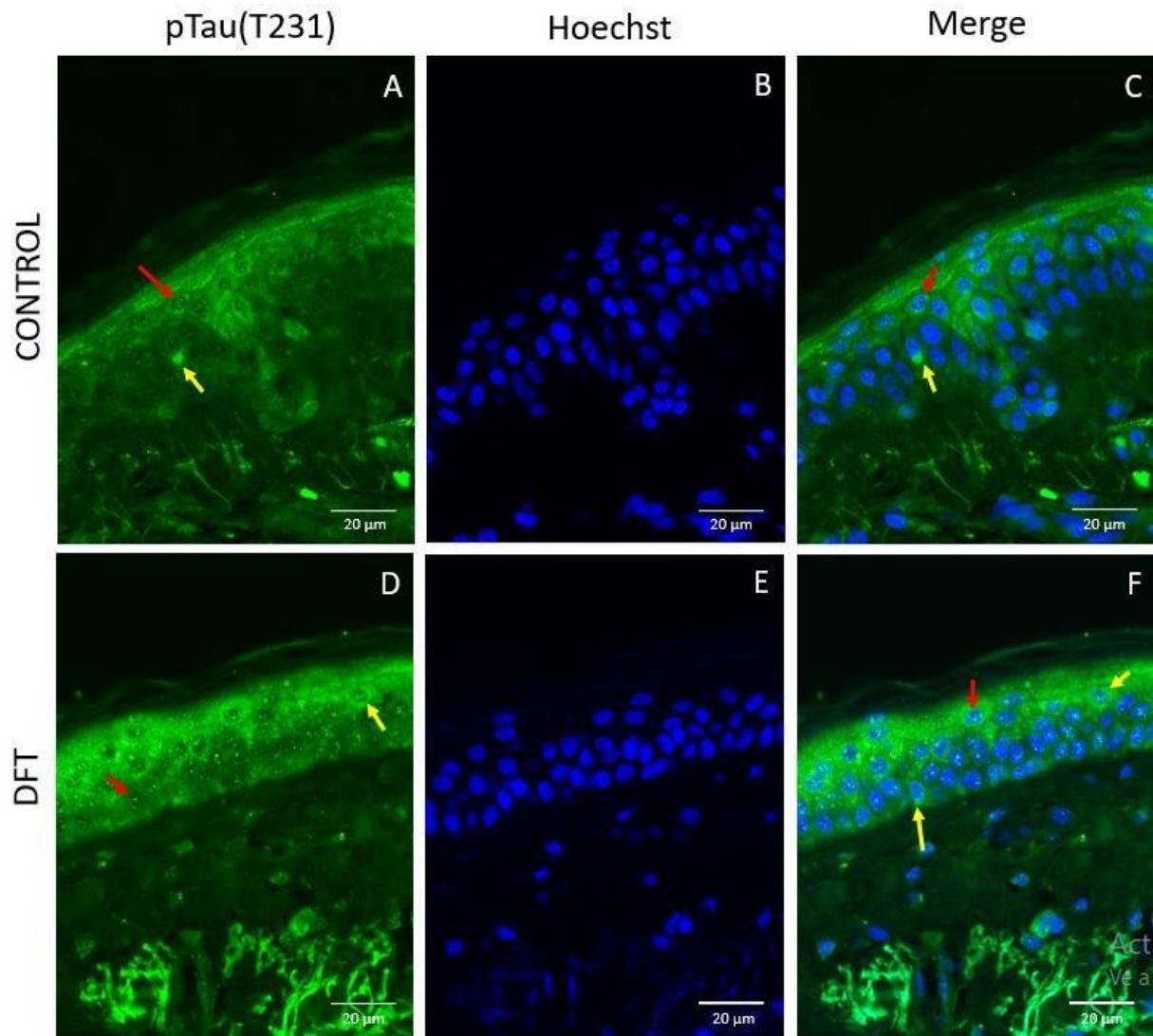
Una vez identificada la inmunopositividad de TDP-43 en la región de la epidermis y observando cierta tendencia a un mayor porcentaje de inmunopositividad en los pacientes con DFT, propusimos cuantificar la inmunopositividad a nivel nuclear en cada una de las células de la región de la epidermis. Se observó en el grupo control una inmunopositividad nuclear en la mayoría de las células del estrato basal y estrato espinoso (fig. 4,a) (flechas negras indican núcleos con fuerte inmunopositividad) mientras que para el grupo de DFT las células positivas se localizaron mayoritariamente en el estrato basal y parte inferior del estrato espinoso, tanto el porcentaje de inmunopositividad como la intensidad de la proteína parece disminuir (fig.4 b, c), sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa.



**Cuantificación de la proteína TDP-43 nuclear mediante imageJ.** a) Secciones de la epidermis de sujetos control y con DFT, las flechas en color negro indican la presencia nuclear y las flechas amarillas su presencia citoplasmática. b) porcentaje de inmunopositividad nuclear en el área de la epidermis, c) RawIntDen nuclear en el área de la epidermis.

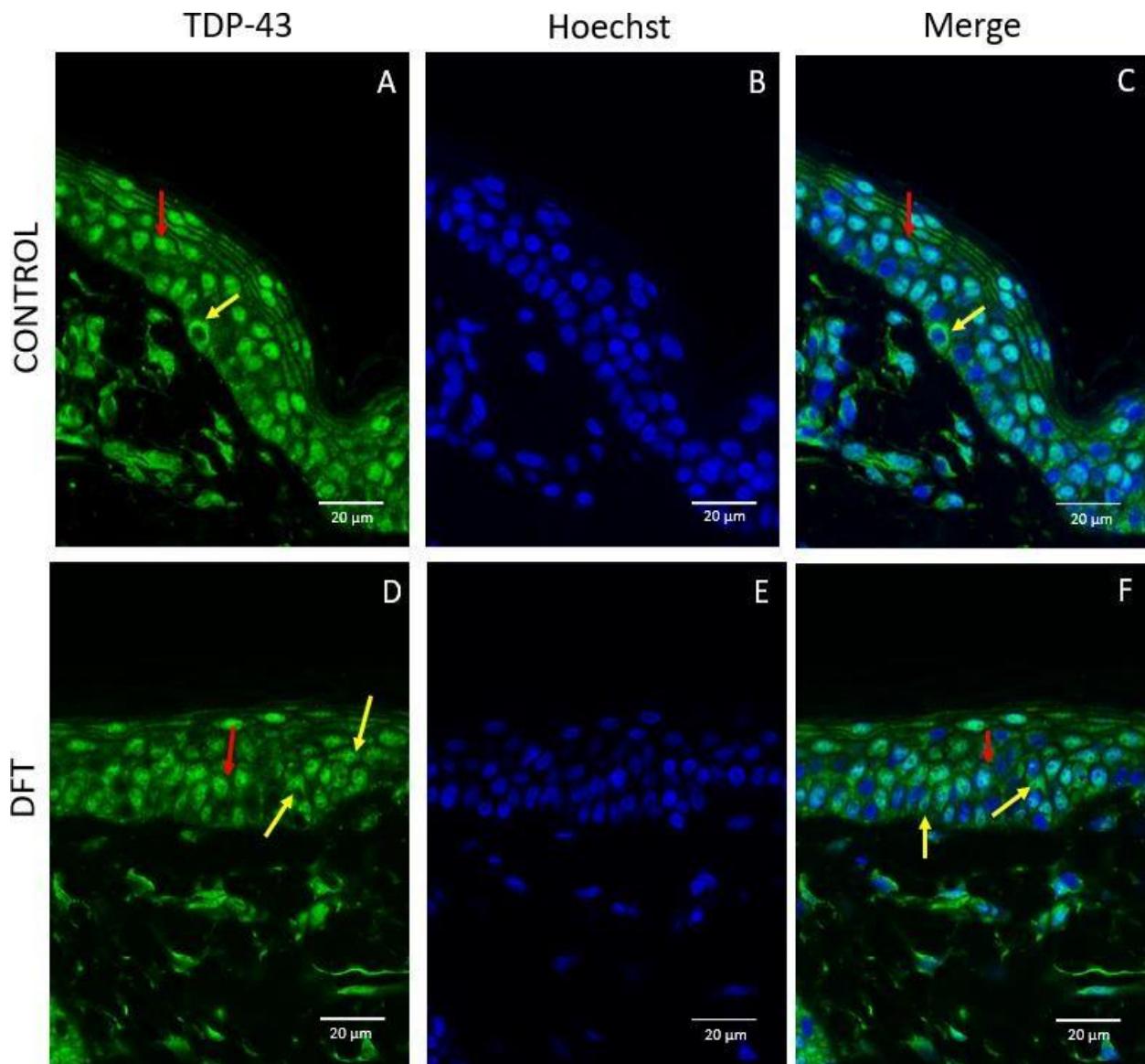
## Inmunofluorescencia para la identificación de la proteína pTau (T231) y TDP-43

Para una mejor visualización de la localización subcelular y la distribución de TDP-43 y pTau(T231) se realizó inmunofluorescencia en muestras representativas de los grupos control y DFT. Para pTau(T231) con flechas amarillas se representa la inmunopositividad citoplasmática en sujetos control (fig.5 A, C) y flechas rojas leves puntos localizados en el núcleo mientras que para DFT observamos mayor patrón punteado nuclear y citoplasmático (fig.5 D, F).



**Inmunofluorescencia cutánea.** Anticuerpos pTauT231 (Alexa Fluor 488), núcleos celulares teñidos con Hoechst (azul), en flechas amarillas se indica su presencia citoplasmática y en flechas rojas su presencia nuclear. Sujeto control (A-C) y paciente con DFT (D-F). Escala 20 μm.

La fluorescencia de TDP-43 fue similar en sujetos con DFT y en los controles; sin embargo, en los sujetos control, la positividad concentró principalmente en el núcleo (indicado con flechas rojas, fig. 6 A, C), mientras que en los pacientes con DFT se observó una pérdida de localización nuclear y adquirió una localización predominante al citoplasma, como se muestra en las imágenes (fig. 6 D, F).



**Inmunofluorescencia cutánea.** Anticuerpos TDP-43 (Alexa Fluor 488), núcleos celulares teñidos con Hoechst (azul), en flechas amarillas se indica su presencia citoplasmática y en flechas rojas su presencia nuclear. Sujeto control (A-C) y paciente con DFT (D-F). Escala 20  $\mu$ m.

## Discusión

Las END se caracterizan por la disfunción progresiva de la función neuronal y un componente fundamental en el desarrollo de esta disfunción es la acumulación de proteínas fisicoquímicamente alteradas del sistema nervioso (41). En el presente estudio se evaluó tres proteínas pTauT231,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en biopsias de piel de pacientes con enfermedades neurodegenerativas con la finalidad de encontrar una relación entre el porcentaje de inmunopositividad de las proteínas y su asociación con la END diagnosticada clínicamente.

La población de estudio comparte un rango de edad homogéneo a excepción de los pacientes con EA donde fueron mayores a 80 años, este aspecto es importante ya que la edad avanzada constituye un factor de riesgo bien establecido en la fisiopatología de la EA (42). Lo más relevante de nuestro estudio fue la cuantificación de las proteínas pTauT231 en las células de la epidermis, hallazgo que hasta donde sabemos, no ha sido previamente reportado. Nuestros resultados se suman a la evidencia de Dugger et al. donde se demostró la presencia de tauT231 en tejidos periféricos como la glándula submandibular, colon, hígado y piel, así como niveles bajos de formas fosforiladas de tau (T231 y S396) en la glándula submandibular de pacientes con EA en comparación de sujetos control, que están correlacionadas negativamente con la etapa patológica de Braak. En conjunto con otros estudios, se sugiere que el análisis de tau fosforilada fuera del cerebro podría ser relevante para comprender la patobiología de la EA (43). Por otro lado, Ashton y colaboradores desarrollaron y validaron un método (SIMOA) para medir tau T231 directamente en plasma, el cual demostró que los niveles de TauT231 aumentan en las etapas tempranas de la patología del Alzheimer, incluso antes de que los registros PET de amiloide o p-tau se vuelvan positivos. También se reportó que p-tau231 se eleva antes que pTau181 en el plasma, lo que resalta su potencial como un biomarcador de detección temprana (22). En cuanto al diagnóstico de la EA, si bien se han reportado hallazgos de especies de pTau con mayor presencia en piel y en mucosa oral de sujetos con déficit cognitivo o EA (17), un avance comparable al que se logró con  $\alpha$ -sinucleína no se ha alcanzado, ya que la biopsia de piel no ha permitido escalar a un método cuantitativo para apoyar el diagnóstico. El reciente estudio de Wojdala y colaboradores (23) propone que el marcaje en plasma de más de una especie fosforilada de Tau, entre ellas ptau(T231) diferencian claramente a pacientes de EA de los sujetos sanos, sin embargo, no incluyen en su estudio la comparación con otras END. Nuestro análisis semicuantitativo de inmunopositividad muestra una tendencia a mayor presencia en la piel de pacientes que en sujetos sanos, no obstante, el haber incluido en este estudio pacientes con EP y DFT confirma que pTau231 se incrementa en diversas patologías, tanto la DFT, que se ha denominado taupatía, como en EP. El presente resultado contribuye a subrayar la imposibilidad de la cuantificación de tau en biopsias como una herramienta diagnóstica precisa para EA, sino como un indicador complementario de una END.

La identificación en la piel de proteínas asociadas a END abrió el camino a nuevas herramientas diagnósticas. Así, la detección mediante inmunoistoquímica de la proteína  $\alpha$ -sinucleína en el 58% de las muestras de epidermis de pacientes con EP, en contraste con solo 7% en pacientes con parkinsonismo y ausencia total en controles sanos, sugirió su utilidad diagnóstica (44). El concepto

evolucionó por estudios recientes que demuestran una  $\alpha$ -sinucleína mal plegada con actividad de agregación tipo prión mediante la técnica de amplificación por siembra como RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion). Wang y colaboradores analizaron muestras postmortem y ante mortem de sujetos sanos y aquellos con alguna sinucleinopatía mediante RT-QuIC. La técnica aplicada a sujetos postmortem mostró una sensibilidad de 94% (95% IC, 85-99) y una especificidad del 98% (95% IC, 89-100) para diferenciar pacientes con EP de controles sin sinucleinopatías, mientras que, en los sujetos vivos, RT-QuIC alcanzó una sensibilidad del 95% (95% IC, 77-100) y especificidad del 100% (95% IC, 84-100) demostrando su potencial para ser utilizada como una prueba diagnóstica mínimamente invasiva (32). En el estudio de Li et al. Se incluyeron 30 pacientes con EP esporádica y 28 controles sin sinucleinopatías, emparejados por sexo y edad en los cuales el ensayo de agregación (RT-QuIC) detectó actividad de siembra positiva en 28 de 30 pacientes con EP (sensibilidad del 93.3%) y en ninguno de los 28 controles (especificidad del 100%) mientras que las técnicas morfológicas confirmaron la presencia de estructuras fibrilares en las muestras positivas, y el dot blot reveló mayor abundancia de  $\alpha$ -sinucleína en su conformación filamentososa en los pacientes con EP (45). Si bien en el presente estudio se observó una dispersión en el porcentaje de inmunopositividad entre los cuatro grupos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, la técnica de RT-QuIC ha convertido a la biopsia de piel en una importante herramienta cuantitativa de apoyo al diagnóstico de EP.

Por último, se cuantificó el porcentaje de inmunopositividad de la proteína TDP-43 en las células de la epidermis. Rubio et al. reportó una mayor inmunorreactividad de TDP-43 en epidermis y dermis de pacientes con ELA y un incremento en la localización citoplasmática con respecto a controles sanos y controles neurológicos, lo cual es contradictorio a nuestros resultados ya que los pacientes con END presentaron una tendencia menor en el porcentaje de inmunopositividad de TDP-43 (46). Por el contrario, Ren y colaboradores observaron la implicación de los sistemas nerviosos autónomo y periférico en pacientes con ELA ya que estos presentaron una reducción en la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, así como la acumulación de TDP-43 y pTDP-43 alrededor de las fibras nerviosas autónomas lo que sugiere que TDP-43 podría desempeñar un papel subyacente en la patogenia de la ELA (47).

Por otro lado, la evidencia respecto a su presencia en la piel de pacientes con DFT aún es limitada. Leskelä et al. trabajaron con cultivos celulares de fibroblastos de pacientes con DFT portadores y no portadores del gen C9orf72 (gen que participa en procesos de tráfico vesicular, autofagia y regulación del sistema inmune) y observaron que la localización subcelular TDP-43 y pTDP-43 no se ve afectada en fibroblastos de los pacientes con o sin el gen en comparación a sujetos control, lo cual es similar a nuestros resultados ya que se observó un ligero aumento de TDP-43 en los sujetos control respecto a los pacientes con DFT (48).

Esta controversia sobre la localización de TDP-43 en tejidos periféricos de pacientes con DFT, que también se exploró en este estudio, inclina la opinión hacia una deslocalización del núcleo hacia el citoplasma, como ocurre en las neuronas, lo cual se observa más claramente mediante inmunofluorescencia (fig. 6). Nuestra hipótesis es que realizar un estudio con un mayor número

de sujetos puede confirmar esta deslocalización y permitir el uso de biopsia de piel como un complemento para el diagnóstico de DFT. La inmunopositividad total, por el contrario, no permite diferenciar DFT de otras END.

En conclusión, los resultados muestran que la expresión de pTau(T231),  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 puede ser cuantificada en piel. Si bien no se identificó un patrón de expresión específico para cada enfermedad, se confirma lo ya reportado en diversos estudios a nivel de autopsias cerebrales, que las END son un mosaico de proteinopatías, revelando una alteración no específica en los mecanismos de proteostasis. Los datos obtenidos aportan un punto de partida para explorar el comportamiento de estas proteínas en tejidos periféricos y su posible relevancia en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas.

## Referencias

1. National Institute on Aging. What Is Dementia? Symptoms, types, and Diagnosis [Internet]. National Institute on Aging. 2022. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-and-dementia/what-dementia-symptoms-types-and-diagnosis>
2. World Health Organization. Dementia [Internet]. World Health Organization. 2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Sosa AL, Brucki SM, Crivelli L, Lopera FJ, Acosta DM, Acosta-Uribe J, et al. Advancements in dementia research, diagnostics, and care in Latin America: Highlights from the 2023 Alzheimer's Association International conference satellite symposium in Mexico City. *Alzheimers Dement.* 2024;20(7):5009–26.
4. Gutiérrez-Robledo LM, Jácome-Maldonado LD, González-Rivero CB, Lozano-Juárez LR, Tella-Vega P, García-Peña C. Monetary cost estimation of care for functionally dependent older adults in Mexico. *J Econ Ageing.* 2022;21(100365):100365.
5. Consejo Nacional de Población. Día Internacional de las Personas de Edad [Internet]. gob.mx. [cited 2025 Sep 03]. Available from: <https://www.gob.mx/conapo/articulos/dia-internacional-de-las-personas-de-edad-284170?idiom=es>
6. Tesco G, Lomoio S. Pathophysiology of neurodegenerative diseases: An interplay among axonal transport failure, oxidative stress, and inflammation? *Semin Immunol.* 2022;59(101628):101628.
7. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(7).
8. Wu J, Wu J, Chen T, Cai J, Ren R. Protein aggregation and its affecting mechanisms in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int.* 2024;180(105880):105880.
9. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(8):457–76.
10. Jameson C, Boulton KA, Silove N, Nanan R, Guastella AJ. Ectodermal origins of the skin-brain axis: a novel model for the developing brain, inflammation, and neurodevelopmental conditions. *Mol Psychiatry.* 2023;28(1):108–17.
11. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1989;3(4):519–26.
12. Brandt R, Léger J, Lee G. Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol.* 1995;131(5):1327–40.

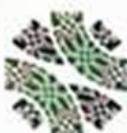
13. Corsi A, Bombieri C, Valenti MT, Romanelli MG. Tau isoforms: Gaining insight into MAPT alternative splicing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15383.
14. Barghorn S, Zheng-Fischhöfer Q, Ackmann M, Biernat J, von Bergen M, Mandelkow EM, et al. Structure, microtubule interactions, and paired helical filament aggregation by tau mutants of frontotemporal dementias. *Biochemistry.* 2000;39(38):11714–21.
15. Niewiadomska G, Niewiadomski W, Steczkowska M, Gasiorowska A. Tau oligomers neurotoxicity. *Life (Basel).* 2021;11(1):28.
16. Arnold S, Lee E, Moberg P, Stutzbach L, Kazi H, Han L, et al. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2010;67(4):462–9.
17. Arredondo L, Aranda-Romo S, Rodríguez-Leyva I, Chi-Ahumada E, Saikaly S, Portales-Pérez D, et al. Tau protein in oral mucosa and cognitive state: A cross-sectional study. *Front Neurol.* 2017; 8:554.
18. Lionnet A, Wade M, Corbillé A-G, Prigent A, Paillusson S, Tasselli M, et al. Characterisation of tau in the human and rodent enteric nervous system under physiological conditions and in tauopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):65.
19. Rodríguez-Leyva I., Calderón-Garcidueñas A., Medina-Mier V et al. (2015) Presence of Phosphorylated Tau Protein in the Skin of Alzheimer's Disease Patients. *J Mol Biomark Diagn* S6: S6-005.
20. Rodríguez-Leyva I, Chi-Ahumada E, Carrizales J, Rodríguez-Violante M, Velázquez-Osuna S, Medina-Mier V, et al. Parkinson disease and progressive supranuclear palsy: protein expression in skin. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(3):191–9.
21. Hampel H, Hu Y, Cummings J, Mattke S, Iwatsubo T, Nakamura A, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape. *Neuron.* 2023;111(18):2781–99.
22. Ashton N, Pascoal T, Karikari T, Benedet A, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol.* 2021;141(5):709–24.
23. Wojdała A, Bellomo G, Gaetani L, Teunissen C, Parnetti L, Chiasserini D. Immunoassay detection of multiphosphorylated tau proteoforms as cerebrospinal fluid and plasma Alzheimer's disease biomarkers. *Nat Commun.* 2025;16(1):214.
24. Rangwala H, Fatima H, Syed A, Abbas S, Rangwala B. From diagnosis to treatment: A comprehensive review of biomarkers and therapeutic advances in Parkinson's disease. *Ann Neurosci.* 2025;32(1):51–7.

25. Iwai A, Masliah E, Yoshimoto M, Ge N, Flanagan L, Rohan de Silva H, et al. The precursor protein of non-A $\beta$  component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron*. 1995;14(2):467–75.
26. Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Südhof TC. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro. *Science*. 2010;329(5999):1663–7.
27. Chen V, Moncalvo M, Tringali D, Tagliafierro L, Shriskanda A, Ilich E, et al. The mechanistic role of alpha-synuclein in the nucleus: impaired nuclear function caused by familial Parkinson's disease SNCA mutations. *Hum Mol Genet*. 2020;29(18):3107–21.
28. Nakamura K, Nemani V, Azarbal F, Skibinski G, Levy J, Egami K, et al. Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinson disease-associated protein alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 2011;286(23):20710–26.
29. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67(10):945–53.
30. Rodriguez-Leyva I, Chi-Ahumada E, Mejía M, Castanedo-Cazares J, Eng W, Saikaly SK, et al. The presence of alpha-synuclein in skin from melanoma and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(5):724–32.
31. Myrou A, Barmpagiannos K, Ioakimidou A, Savopoulos C. Molecular biomarkers in neurological diseases: Advances in diagnosis and prognosis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2231.
32. Wang Z, Becker K, Donadio V, Siedlak S, Yuan J, Rezaee M, et al. Skin  $\alpha$ -synuclein aggregation seeding activity as a novel biomarker for Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2020;78(1):30.
33. Groveman B, Orrù C, Hughson A, Raymond L, Zanusso G, Ghetti B, et al. Correction to: Rapid and ultra-sensitive quantitation of disease-associated  $\alpha$ -synuclein seeds in brain and cerebrospinal fluid by  $\alpha$ Syn RT-QuIC. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):180.
34. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351(3):602–11.
35. Wang H, Wang I, Bose J, Shen C. Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. *Genomics*. 2004;83(1):130–9.
36. Foulds P, Davidson Y, Mishra M, Hobson D, Humphreys K, Taylor M, et al. Plasma phosphorylated-TDP-43 protein levels correlate with brain pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2009;118(5):647–58.
37. Kirola L, Mukherjee A, Mutsuddi M. Recent updates on the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Mol Neurobiol*. 2022;59(9):5673–94.

38. Katisko K, Huber N, Kokkola T, Hartikainen P, Krüger J, Heikkinen A, et al. Serum total TDP-43 levels are decreased in frontotemporal dementia patients with C9orf72 repeat expansion or concomitant motoneuron disease phenotype. *Alzheimers Res Ther*. 2022;14(1):151.
39. Bourbouli M, Rentzos M, Bougea A, Zouvelou V, Constantinides VC, Zaganas I, et al. Cerebrospinal fluid TAR DNA-binding protein 43 combined with tau proteins as a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia spectrum disorders. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(3–4):144–52.
40. Junttila A, Kuvaja M, Hartikainen P, Siloaho M, Helisalmi S, Moilanen V, et al. Cerebrospinal fluid TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis patients with and without the C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;6(1):142–9.
41. Kovacs GG. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J Clin Pathol*. 2019;72(11):725–35.
42. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014: Dementia and Risk Reduction. An Analysis of Protective and Modifiable Factors 2014.
43. Buerger K, Zinkowski R, Teipel S, Tapiola T, Arai H, Blennow K, et al. Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch Neurol*. 2002;59(8):1267–72.
44. Rodríguez-Leyva I, Calderón-Garcidueñas A, Jiménez-Capdeville M, Rentería-Palomo A, Hernandez-Rodriguez H, Valdés-Rodríguez R, et al.  $\alpha$ -Synuclein inclusions in the skin of Parkinson's disease and parkinsonism. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(7):471–8.
45. Li J, Duan S, Yang J, Zheng H, Yuan Y, Tang M, et al. Detection of skin  $\alpha$ -synuclein using RT-QuIC as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease in the Chinese population. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):114.
46. Rubio M, Herrando-Grabulosa M, Velasco R, Blasco I, Povedano M, Navarro X. TDP-43 cytoplasmic translocation in the skin fibroblasts of ALS patients. *Cells*. 2022;11(2):209.
47. Ren Y, Liu W, Li Y, Sun B, Li Y, Yang F, et al. Cutaneous somatic and autonomic nerve TDP-43 deposition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2018;265(8):1753–63.
48. Leskelä S, Hoffmann D, Rostalski H, Huber N, Wittrahm R, Hartikainen P, et al. FTLD patient-derived fibroblasts show defective mitochondrial function and accumulation of p62. *Mol Neurobiol*. 2021;58(11):5438–58.

## Anexos

Anexo 1. Aceptación del protocolo 42-23.



**POTOSÍ**  
PARA LOS POTOSINOS  
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2024



HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MAMMES PRIETO

25 de octubre de 2023

ASUNTO: Registro de protocolo de investigación.

DR. ILDEFONSO RODRÍGUEZ LEYVA  
INVESTIGADOR PRINCIPAL,  
EDIFICIO

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado: **Expresión de proteinopatías en piel de pacientes con trastornos neurodegenerativos**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

### APROBADO

El número de registro es 42-23, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

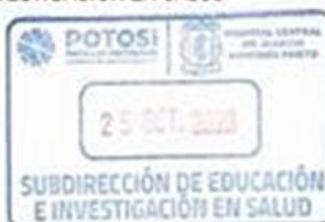
La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

\*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado. En el caso de revisión de expedientes deberá presentar una copia de este oficio en el archivo clínico de acuerdo con el horario y reglamento de dicho servicio.

ATENTAMENTE  
EL SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN MANUEL LOPEZ QUIJANO

c.c.p. Archivo.



Valido

Dr. Juan Manuel López Quijano  
Subdirector de Educación e  
Investigación en Salud



**POTOSÍ**  
PARA LOS POTOSINOS  
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO

25 de octubre de 2023

**Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva**  
Investigador principal

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: **Expresión de proteinopatías en piel de pacientes con trastornos neurodegenerativos**, fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

**APROBADO**

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,

**Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



c.c.p Archivo



**POTOSÍ**  
PARA LOS POTOSINOS  
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO

25 de octubre de 2023

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva  
Investigador principal

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado:

**Expresión de proteinopatías en piel de pacientes con trastornos neurodegenerativos**

fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093 y fue dictaminado como:

**APROBADO**

De acuerdo a los estatutos por parte del Comité de Investigación de nuestro hospital, se autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

Por lo que se dará seguimiento a cada etapa del desarrollo del proyecto de investigación hasta su difusión de los resultados.

Atentamente

M. en C. Anamaria Bravo Ramirez  
Presidente del Comité de Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



c.c.p. Archivo



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Posgrado en Ciencias Biomédicas Básicas



## Expresión en piel de marcadores de enfermedades neurodegenerativas

### Seminario de defensa de tesis

Para obtener el grado de Maestra en Ciencias

#### Presenta

QFB. Dulce Lizbeth Mateos del Angel

Diciembre 2025

### Comité tutelar

Codirectoras de tesis:  
Dra. María Esther Jiménez Cataño  
Dra. Diana Patricia Portales Pérez

Asesoras:

Dra. Mariana Salgado Bustamante  
Dra. Ma. Saray Aranda Romo

### Jurado

Presidente de sinodales: Dr. Roberto Carlos Salgado Delgado

Secretaria de sinodales: Dra. Mariana Salgado Bustamante

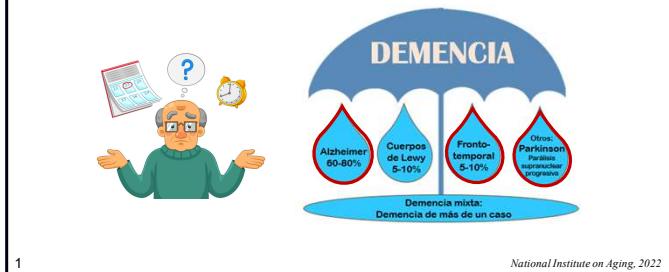
Sinodal: Dra. Ma. Saray Aranda Romo

Sinodal suplente: Dr. Ricardo Espinosa Tanguma

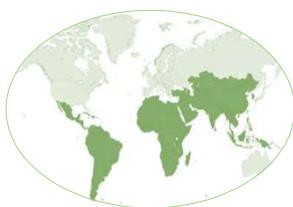
## INTRODUCCIÓN

### Demencia

Término que engloba varias enfermedades neurodegenerativas.



### Prevalencia de la demencia



57 millones de personas padecían demencia en todo el mundo de las cuales más del 60% vivían en países de ingresos bajos y medios.

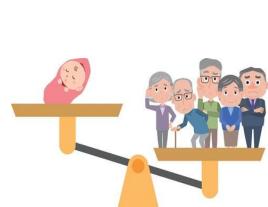


Cada año se producen casi 10 millones de casos nuevos

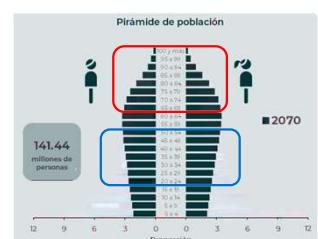
World Health Organization, 2021

2

### Prevalencia en México



La transición demográfica se observa mayoritariamente en Latinoamérica



Journal of the Economics of Ageing, 2022  
Consejo Nacional de Población, 2023

3

## Enfermedades neurodegenerativas

Son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos



Que se caracterizan por la pérdida progresiva y selectiva de poblaciones neuronales

4

Dugger B et al. The presence of select tau species in human peripheral tissues and their relation to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2016  
Elahi F et al. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017

## Criterios de diagnóstico enfermedades neurodegenerativas

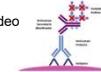
- 1 Cuadro clínico**
- ✓ Cognitiva
  - ✓ Conductual
  - ✓ Motora



- 2 Localización anatómica**
- ✓ Neuroimagen



- 3 Proteínas**
- ✓ Líquido cefalorraquídeo
  - ✓ Tejido postmortem
  - ✓ Inmunohistoquímica

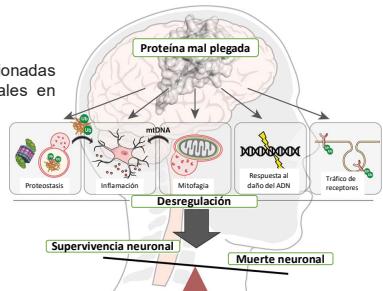


5

Kovacs G et al. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J Clin Pathol.* 2019  
Elahi F et al. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017

## Proteinopatías

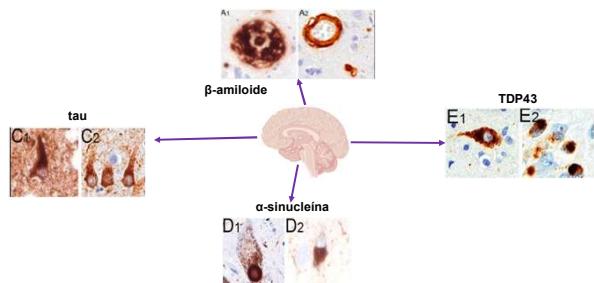
Son enfermedades relacionadas a cambios conformacionales en las proteínas.



6

Wu J et al. Protein aggregation and its affecting mechanisms in neurodegenerative diseases. *Neurochem Int.* 2024

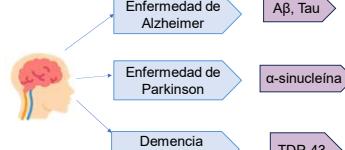
## Agregados proteicos en tejido cerebral



7

Kovacs G et al. Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *J Clin Pathol.* 2019

## Proteinopatías

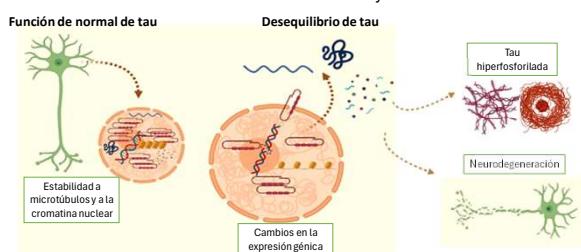


Superposición de signos y síntomas  
¿Existe actualmente un biomarcador que las diferencie entre sí?

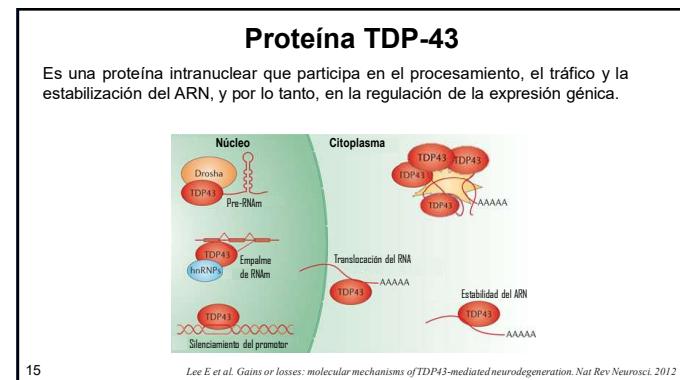
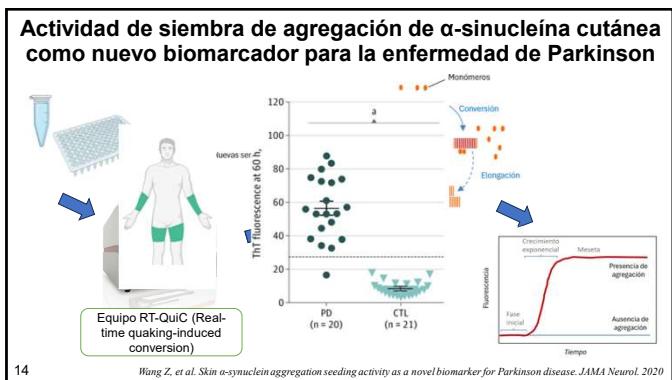
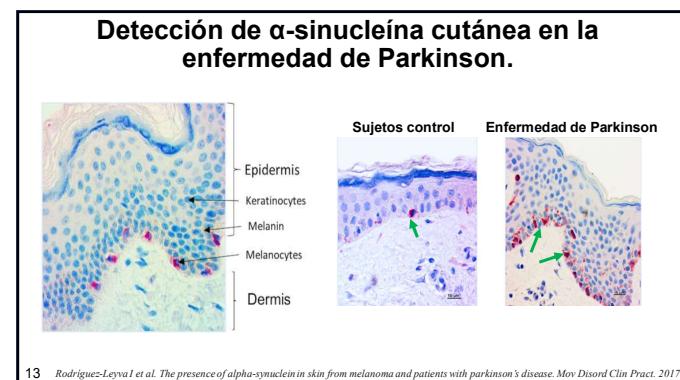
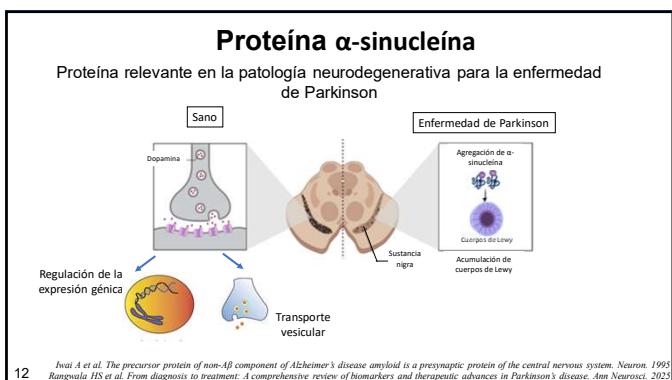
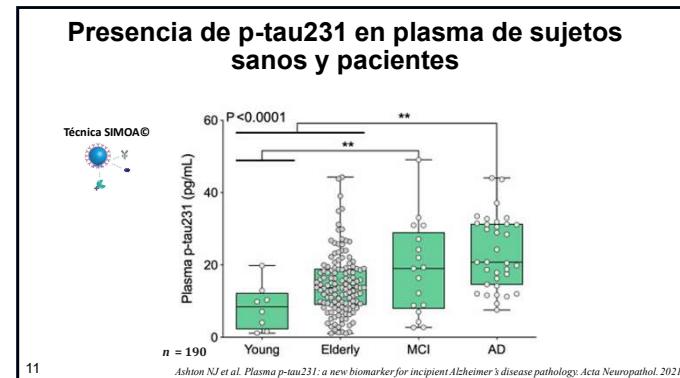
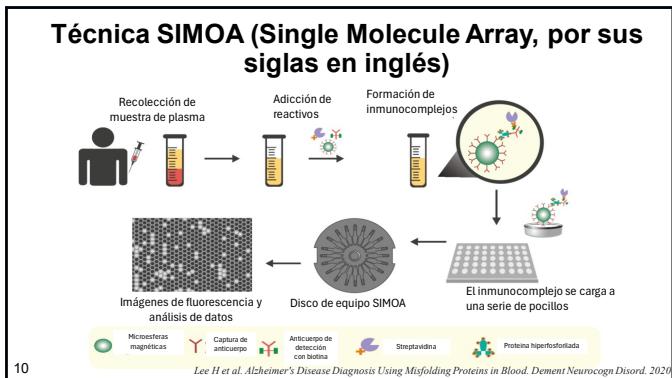
8

## Proteína tau

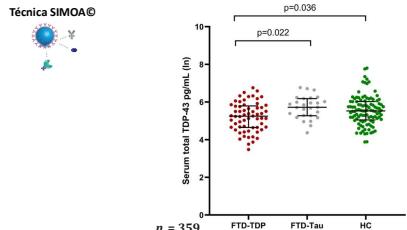
Es una proteína ampliamente distribuida en el sistema nervioso donde mantiene una correcta función axonal y nuclear.



Brandst R et al. Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol.* 1995  
Barghorn S et al. Structure, microtubule interactions, and paired helical filament aggregation by tau mutants of frontotemporal dementias. *Biochemistry.* 2000

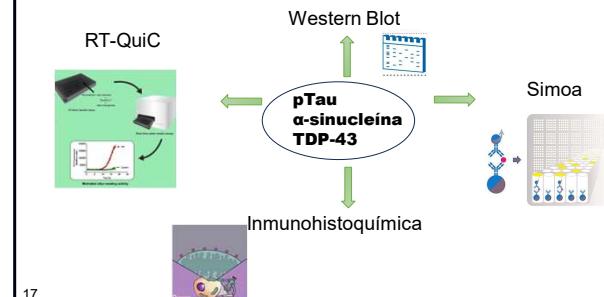


## Los niveles séricos totales de TDP-43 están disminuidos en pacientes con demencia frontotemporal



16 Katsiko K. et al. Serum total TDP-43 levels are decreased in frontotemporal dementia patients with C9orf72 repeat expansion or concomitant motoneuron disease phenotype. *Alzheimers Res Ther*. 2022.

## Técnicas para identificación de proteinopatías

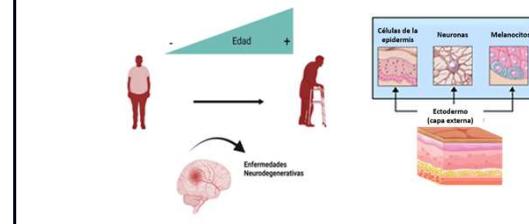


## Pregunta de investigación

El perfil de expresión de las proteínas p-Tau,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en biopsias de piel de pacientes con distintas enfermedades neurodegenerativas, ¿permitirá distinguirlas entre sí y respecto a sujetos sanos?

18

## Justificación



## Hipótesis

La inmunopositividad de las proteínas p-Tau,  $\alpha$ -sinucleína y TDP43 en biopsias de piel de pacientes con enfermedades neurodegenerativas presentará un patrón distintivo para cada enfermedad respecto a sujetos sanos.

20

## Objetivo general

Determinar la expresión de pTau,  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en biopsias de piel de cuatro poblaciones distintas: sujetos sanos, y pacientes con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y demencia frontotemporal con el propósito de observar un patrón distintivo de inmunopositividad para cada enfermedad.

21

## Diseño de estudio

Tipo y diseño de estudio	Transversal, observacional
Tipo de muestreo	Muestro por conveniencia
Lugar donde se realizó	Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto", del Servicio de Neurología Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina
Consideraciones éticas	Comité de ética e investigación HRAEIMP registro 42-23

22

## Criterios de selección

Inclusión	No inclusión	Eliminación
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes mayores de 45 años, sin distinción de género.</li> <li>Cumplir criterios de diagnóstico y/o sujetos neurológicamente sanos que acepten participar en el estudio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con duda diagnóstica de la patología de base y con procesos comórbidos subyacentes (neuroinfección).</li> <li>Sujetos con diagnóstico de alguna enfermedad cutánea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retiro voluntario.</li> <li>Limitaciones para obtener o procesar la muestra.</li> </ul>

23

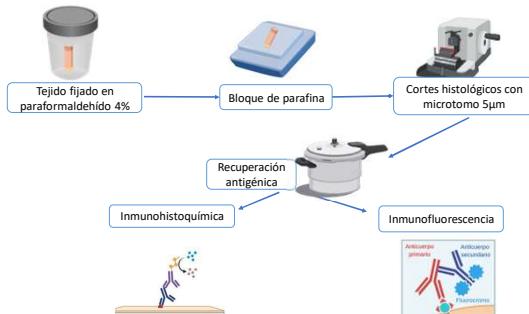
## Metodología

### Recolección de muestras



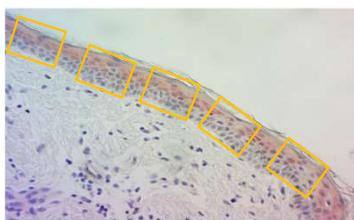
24

### Técnicas histológicas



25

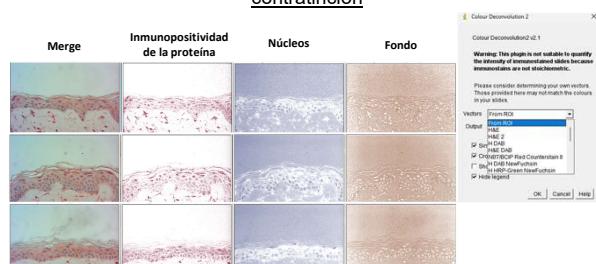
### Selección del área de interés



En la región de la epidermis se toman 5 fotografías a objetivo de 40x.

26

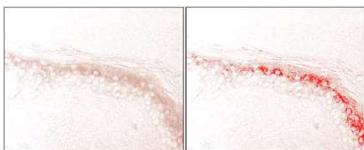
### Aislamiento del color específico del cromógeno de la contracción



27

### Umbralización

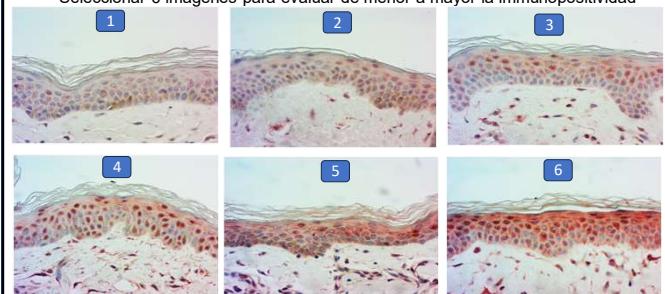
Divide una imagen en dos (o más) clases de píxeles, que normalmente se denominan "fondo".



28

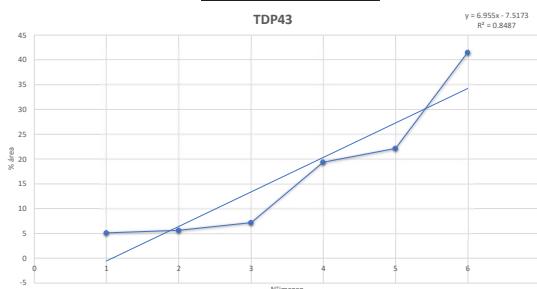
### Calibración para TDP-43

Seleccionar 6 imágenes para evaluar de menor a mayor la immunopositividad



29

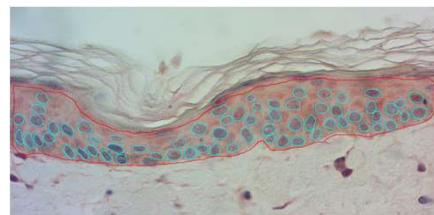
### Curva de calibración



30

### Cuantificación de TDP-43 nuclear

Seleccionar los núcleos dentro de la región de interés marcada previamente



31

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

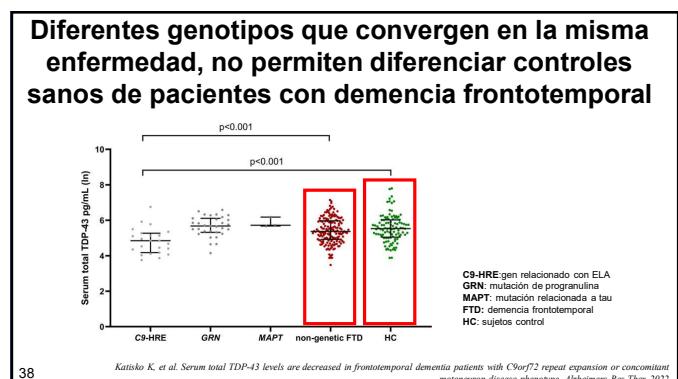
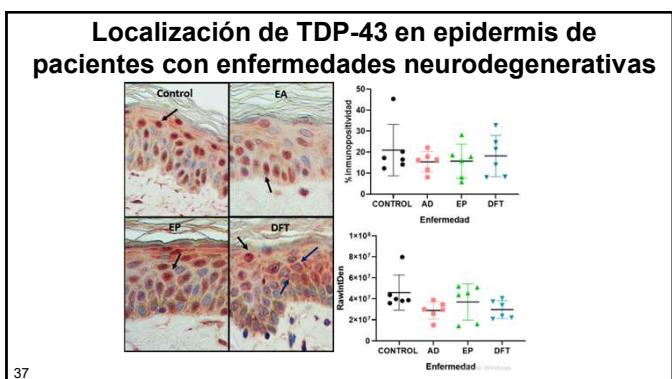
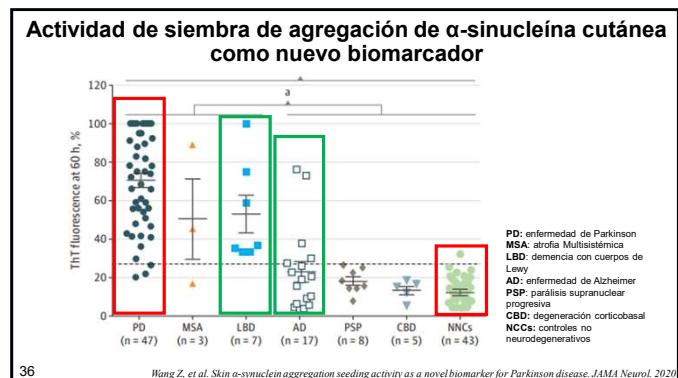
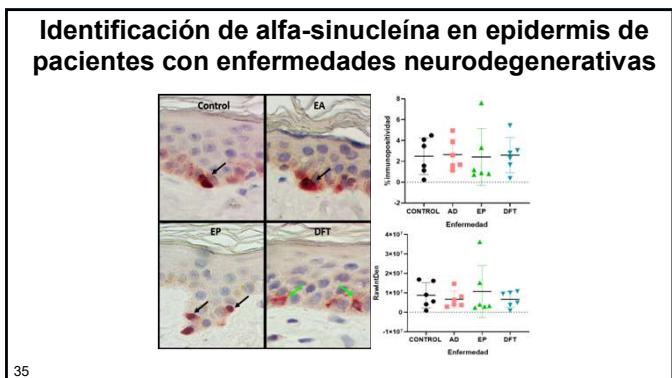
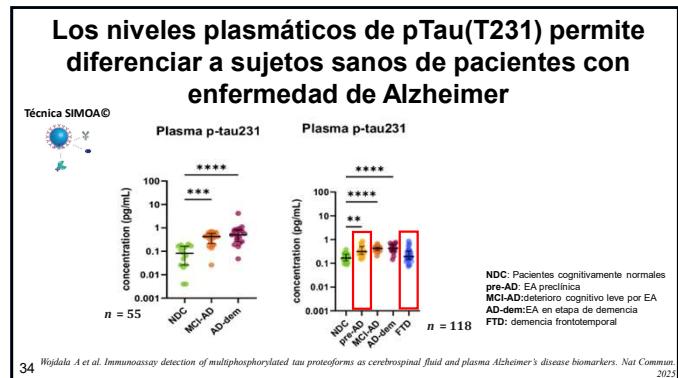
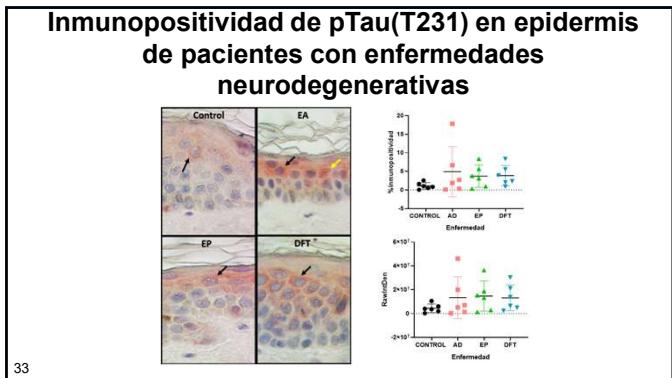
### **Características generales de la población de estudio**

	Control	EA	EP	DFT
Masculino/Femenino	3/3	3/3	2/4	4/2
Edad, años (media ± DE)	60.6 ± 6.7	84 ± 5.7*	68.5 ± 10.5	59.3 ± 8.6

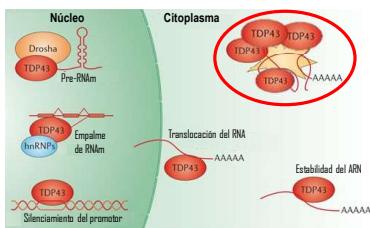
EA: enfermedad de Alzheimer, EP: Enfermedad de Parkinson, DFT: demencia frontotemporal

\*p<0.05 ANOVA seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

32



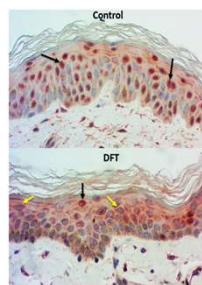
### Agregación citoplasmática de TDP-43



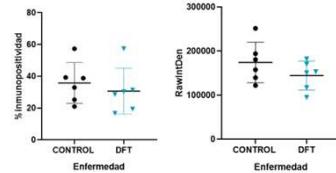
39

Lee E et al. Gains or losses: molecular mechanisms of TDP43-mediated neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2012.

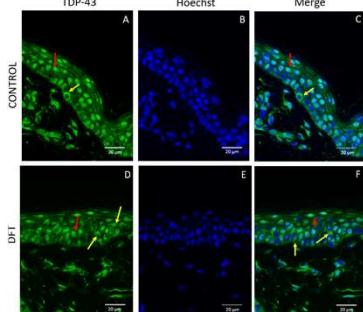
### Cuantificación de TDP-43 nuclear



40



### Inmunofluorescencia de TDP-43 en epidermis



41

## CONCLUSIÓN

### En conjunto...

- Cuantificación exitosa de pTau(T231),  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 en muestras de piel.
- Primera evidencia de la cuantificación de pTau(T231) en piel.
- Detección de la translocación de TDP-43 del núcleo al citoplasma en las células de la piel de pacientes con enfermedades neurodegenerativas

Variabilidad interindividual en los niveles de expresión de las proteínas estudiadas.

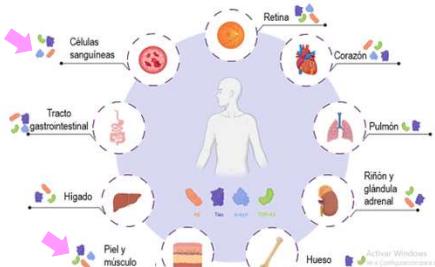
42

### Perspectivas

- ✓ Confirmación de la piel como tejido accesible para estudiar proteínas asociadas a enfermedades neurodegenerativas.
- ✓ Ampliación del análisis hacia otros marcadores relacionados con la patología neurodegenerativa.
- ✓ Integración de otras técnicas analíticas para mejorar la sensibilidad y precisión de la cuantificación de proteínas en piel.
- ✓ Incremento del tamaño de muestra para evaluar la reproducibilidad y robustez de los hallazgos.

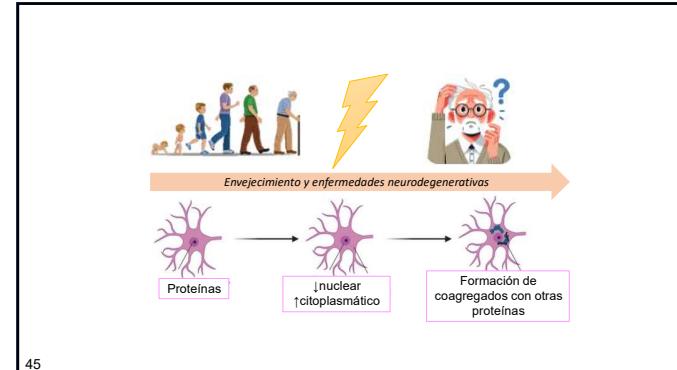
43

## Distribución multiorgánica de proteinopatías: un marco para estudiar las enfermedades neurodegenerativas



44

Xu B et al. Peripheral proteinopathy in neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener*. 2025.



45

Gracias por su atención