

Universidad Pública de Navarra

Departamento de Ciencias de la Salud



**Parálisis Supranuclear Progresiva:
Correlación clínico-patológica y
aproximación al papel patogénico de la
microglía**

Memoria para optar al grado de Doctor en ciencias de la salud por
la Universidad Pública de Navarra

Presentada por

Javier Sánchez Ruiz de Gordo

Directoras:

Dra. M^a Elena Erro Aguirre

Dra. Maite Mendioroz Iriarte

Dra. M^a Victoria Zelaya Huerta

Tutor

Julio Sánchez Álvarez

Pamplona, abril de 2022



*When no one else can understand me
When everything I do is wrong
You give me hope and consolation
You give me strength to carry on
And you're always there to lend a hand
In everything I do
That's the wonder
The wonder of you
...*

The Villagers - The wonder of you (2017)

A Izaskun, Malen y Elene.



*I will always be
Hoping, hoping
You will always be
Holding, holding my heart in your hand
...
When it will be right?
I don't know
What it will be like?
I don't know
We live in hope of deliverance
From the darkness that surrounds us
Hope of deliverance
...
Paul McCartney - Hope of deliverance (1993)*

*A mi madre.
A mi familia.*



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a los **pacientes y familiares** que donaron sus cerebros al **banco de cerebros de Navarrabiomed**. Sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

También quiero agradecer a todas las personas que de una u otra manera me han ayudado en todos estos años.

Gracias a mis directoras. A Maite, por hacerme partícipe del grupo, por saber explotar las cualidades de cada persona, por su generosidad y por sus ánimos. A Vicky, por todo el tiempo dedicado a enseñarle neuropatología a un neurólogo, por su cercanía, amistad y apoyo. Y, sobre todo, a **Elena**; por ser la artífice de todo este proyecto, por ser un ejemplo de rigor científico y trabajo, por tu paciencia y por tu apoyo en los momentos más difíciles.

Gracias al equipo de neuroepigenética de Navarrabiomed (Miren, Idoia, Amaya, Blanca y demás). Gracias por vuestro trabajo y ayuda, por los cafés y por el buen ambiente generado. Gracias a Carlos, por todo tu apoyo y por compartir tu inteligencia artificial y razonamiento aproximado.

Gracias a mis compañeros del HUN, por compartir cada día el trabajo y mi desarrollo como investigador, por toda la ayuda que he recibido. También gracias a los compañeros del Hospital San Pedro de Logroño, porque su apoyo en los momentos más delicados me hicieron continuar con el proyecto.

Gracias a mis amigos, por aguantarme. A la cuadrilla de Pamplona, en la que el único médico no ha sido el primer doctor; y a la cuadrilla de la universidad, por estimularme con las bromas sobre cuándo se acabará esta tesis. Gracias a todos ellos.

Y por último, gracias a mi familia. A mis padres, Ana y Antonio, por darme todo en este mundo. Gracias madre, porque parte de todo esto es tuyo. A Itziar y Juan por sus valores y apoyo con el estudio. A mis hermanos, cuñados, sobrina y tíos; por el apoyo incondicional de la familia. Y sobre todo, gracias a **Izaskun**, por tu paciencia con un proyecto al que siempre le quedaban "2 años" para ser finalizado y por todo tu sacrificio para que pueda haber acabado este trabajo. Gracias por ser como eres y por estar siempre a disposición de los demás. Y gracias a Malen y Elene, por existir, por ser lo mejor que nos ha pasado en la vida.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE GENERAL

Índice de abreviaturas	12
Resumen	17
1. Introducción	19
1.1. Historia	19
1.2. Epidemiología.....	20
1.3. Fisiopatología	21
1.3.1. Funciones de la proteína tau	22
1.3.2. Formación de agregados de tau en la PSP	23
1.3.3. Propagación de la proteína tau.....	26
1.3.4. Factores de riesgo genéticos y epigenéticos.....	27
1.3.5. Factores de riesgo ambientales.....	29
1.3.6. Inflamación, microglía y TREM2	30
1.4. Características neuropatológicas	33
1.4.1. Hallazgos macroscópicos	33
1.4.2. Hallazgos microscópicos (histopatología)	34
1.4.3. Criterios diagnósticos neuropatológicos (NINDS)	38
1.4.4. Progresión de tau y estadiaje de la PSP	40
1.4.5. Copatología	42
1.5. Manifestaciones clínicas	44
1.5.1. Fenotipos clínicos	44
1.5.1.1. Síndrome de Richardson (PSP-RS).....	45
1.5.1.2. Fenotipos atípicos subcorticales	45
1.5.1.3. Fenotipos atípicos corticales	48

1.5.1.4.	Otros fenotipos de PSP.....	50
1.5.2.	Fase pre-diagnóstico.....	51
1.5.3.	Espectro clínico-patológico.....	52
1.5.4.	Evolución natural de la enfermedad.....	53
1.6.	Diagnóstico de la enfermedad.....	55
1.6.1.	Criterios de diagnóstico.....	56
1.6.1.1.	Criterios NINDS para el diagnóstico clínico de PSP.....	56
1.6.1.1.	Clasificación de "fenotipos predominantes" de PSP.....	57
1.6.1.1.	Criterios de diagnóstico de PSP de la MDS.....	61
1.6.1.1.	Validación y críticas a los criterios.....	66
1.6.1.	Biomarcadores.....	68
1.6.1.1.	Biomarcadores radiológicos y de medicina nuclear.....	68
1.6.1.2.	Biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo.....	69
1.7.	Tratamiento.....	70
1.7.1.	Tratamiento sintomático.....	70
1.7.2.	Medidas no farmacológicas.....	71
1.7.3.	Dianas terapéuticas y potenciales tratamientos.....	71
2.	Hipótesis y objetivos de la investigación.....	75
2.1.	Justificación del estudio.....	75
2.2.	Hipótesis.....	75
2.3.	Objetivos.....	75
3.	Metodología y exposición de resultados.....	77
3.1.	ARTÍCULO 1. (<i>Front. Neurol.</i> 2022).....	78
3.2.	ARTÍCULO 2. (<i>Front. Neuroanat.</i> 2015).....	79

3.3. ARTÍCULO 3. (<i>Movement Disorders. 2020</i>).....	80
4. Discusión	81
4.1. Unión temática y consideraciones metodológicas	81
4.2. Clasificación de la PSP en fenotipos clínicos.....	82
4.3. Comparación de la supervivencia entre fenotipos de PSP	84
4.4. Comparación de carga de tau entre fenotipos	85
4.5. Relación entre los depósitos de tau y la supervivencia.....	86
4.6. Copatología de tau y alfa-sinucleína en la PSP	87
4.7. Factores de riesgo genético y expresión de <i>TREM2</i> en la PSP	90
5. Limitaciones	93
6. Continuidad del proyecto	95
7. Conclusiones	97
8. Bibliografía	99
9. Anexo 1.....	125



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

α-syn	Alfa-sinucleína
AB	Beta-Amiloide
AGD	Enfermedad por granos argirófilos, <i>argyrophilic grain disease</i>
AMS	Atrofia multisistémica
APOE	Apolipoproteína E
ARTAG	Astroglíopatía tau asociada a la edad, <i>aging-related tau astroglíopathy</i>
CB	Cuerpos enrollados, <i>coiled bodies</i>
CBD	Degeneración corticobasal, <i>corticobasal degeneration</i>
CC	Pistas clínicas (de los criterios MDS-PSP)
CDK5	<i>Cyclin dependent kinase 5</i>
CL	Cuerpos de Lewy
CoQ10	Co-enzima Q10
CTE	Encefalopatía crónica postraumática, <i>chronic traumatic encephalopathy</i>
DAM	Microglía asociada a enfermedad, <i>disease associated microglia</i>
DFT	Demencia frontotemporal
DNA	Ácido desoxirribonucleico, <i>deoxyribonucleic acid</i>
EA	Enfermedad de Alzheimer
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ELAPD	complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica
EP	Enfermedad de Parkinson

EWAS	<i>Epigenome wide association study</i> , estudio de asociación global del epigenoma
FBD	Demencia familiar británica
FDD	Demencia familiar danesa
FTLD-tau	<i>Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17</i> ; demencia frontotemporal y parkinsonismo asociado al cromosoma 17
GFA	<i>Granular-fuzzy astrocytes</i> ; astrocitos granulares y difusos
GFAP	Proteína ácida fibrilar glial
GGT	Taupatía globular glial, <i>globular glial tauopathy</i>
GP	Globo pálido
GSK3	<i>Glycogen synthase kinase-3</i>
GWAS	<i>Genome-wide association study</i> ; estudio de asociación global del genoma
HTA	Hipertensión arterial
IF	Hallazgos de imagen (de los criterios MDS-PSP)
LC	Locus coeruleus
LCR	Líquido cefaloraquídeo
LNT	<i>Limbic inclusion body 4R tauopathy</i> , taupatía 4R con cuerpos de inclusión límbicos
MAPT	<i>Microtubule-associated protein tau</i> , proteína tau asociada a microtúbulos
MAX	<i>Multiple allocations extinction</i> , extinción de las asignaciones múltiples
MDS	<i>Movement Disorder Society</i> , sociedad de trastornos del movimiento

MDS-3y	Criterios PSP-MDS aplicados a los 3 años de evolución
MDS-6y	Criterios PSP-MDS aplicados a los 6 años de evolución
MDS-last	Criterios PSP-MDS aplicados en la última visita clínica disponible
MGnD	Microglía neurodegenerativa
miRNA	Micro RNA
mRNA	RNA mensajero
nbM	Núcleo basal de Meynert
NfL	Neurofilamentos de cadenas ligeras
NFT	ovillos neurofibrilares, <i>neurofibrillar tangles</i>
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NL	Neuritas de Lewy
nMDV	Núcleo motor dorsal del Vago
NNIPPS	<i>Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes</i> , neuroprotección e historia natural de los síndromes parkinsonianos plus
nR	Núcleo rojo
NTH	Hilos neuropílicos, <i>neuropil threads</i>
O-GlyNAcylation	O-GlucosilNAcetilación
OGA	enzima O-GlcNAcasa
PART	Taupatía primaria asociada a la edad, <i>primary age-related tauopathy</i>
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-FDG	PET con fluorodesoxiglucosa
PET-tau	PET con unión a proteína tau
PiD	Enfermedad de Pick, <i>Pick disease</i>

PNFA	Afasia progresiva no fluente, <i>progressive non-fluent aphasia</i>
PP	Parkinsonismo postencefalítico
PSP	Parálisis Supranuclear Progresiva
PSP-C	PSP con afectación cerebelosa
PSP-CBS	PSP con síndrome corticobasal
PSP-Cx	Fenotipos predominantemente corticales de PSP
PSP-FTD	PSP con demencia frontal (clasificación de Respondek)
PSP-F	PSP con demencia frontal (Clasificación de PSP-MDS)
PSP-MDS	Criterios para el diagnóstico clínico de PSP de la MDS
PSP-noRS	Fenotipos atípicos de PSP
PSP-OM	PSP con alteración óculo-motora
PSP-P	PSP con parkinsonismo
PSP-PGF	PSP con congelación de la marcha
PSP-PI	PSP con inestabilidad postural
PSP-RS	Síndrome de Richardson
PSP-RS/PI	Espectro fenotípico del Sme. de Richardson
PSP-SD	PSP con demencia semántica
PSP-SG	Grupo de estudio de PSP, <i>PSP study group</i>
PSP-SL	PSP con alteración del habla y el lenguaje, <i>speech/language disorder PSP</i>
PSP-U	Fenotipo no clasificable de PSP
REM	<i>Rapid eye movement</i> , movimientos oculares rápidos
RM	Resonancia magnética
RNA	Ácido ribonucleico, <i>ribonucleic acid</i>

RT-QuIC	<i>Real-time quaking-induced conversion</i>
SD	Demencia semántica, <i>semantic dementia</i>
SN	Sustancia negra
SNC	Sistema nervioso central
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
STN	Núcleo subtalámico, <i>subthalamic nucleus</i>
TA	Astrocitos en penacho, <i>tufted astrocytes</i>
TDP-43	<i>TAR DNA-binding protein 43</i>
TREM2	<i>Triggering Receptor Expressed in Myeloid cells type 2</i>
TSA	<i>Thorn-shaped astrocytes</i>

RESUMEN

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta clínicamente como un parkinsonismo atípico y su base patológica son los depósitos de proteína tau en neuronas y células gliales. Es la taupatía primaria más frecuente. El diagnóstico definitivo es neuropatológico y, en los últimos años, se ha avanzado en la definición de criterios clínicos de diagnóstico más sensibles y específicos y en la identificación de potenciales biomarcadores.

La hipótesis de este trabajo es que existe una correlación entre la diferente densidad y distribución de los depósitos de proteína tau en las distintas estructuras del encéfalo y la expresión fenotípica de la PSP. A su vez, esta expresión clínica podría estar influida por la interacción de la proteína tau con otros depósitos proteicos neuronales. Además, se plantea que la activación de la microglía puede jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad.

El objetivo general de este trabajo es analizar las características clinicopatológicas de la PSP en un estudio retrospectivo *postmortem* y explorar el papel de la microglía en su fisiopatología. Para ello se propone estudiar la distribución de fenotipos clínicos tras la aplicación de diferentes criterios clínicos de diagnóstico para la PSP y comparar los fenotipos resultantes en función de la carga y distribución de la proteína tau; explorar la relación del depósito de la proteína tau con los de otras proteínas mal plegadas como la alfa-sinucleína; y explorar la expresión génica de un gen candidato, *TREM2* (*Triggering Receptor Expressed in Myeloid cells type 2*), relacionado con la inflamación y la activación microglial en la PSP y su potencial uso como biomarcador de la enfermedad.

Para su desarrollo, se han elaborado 3 trabajos que constituyen una unidad temática. En el primero de ellos, se realiza un estudio descriptivo transversal de las características clinico-patológicas de la serie de 34 casos de PSP del biobanco de Navarrabiomed que fallecieron entre los años 2005 y 2017, y se compara los depósitos de la proteína tau entre los fenotipos clínicos resultantes tras la aplicación retrospectiva de diferentes criterios clínicos de diagnóstico. En el segundo trabajo, se describen los casos que presentan una coexpresión en las mismas neuronas de la proteína tau y alfa-sinucleína mediante técnicas de doble inmunohistoquímica e inmunofluorescencia. En el tercer trabajo, se realiza un estudio observacional descriptivo de casos y controles comparando la expresión del gen *TREM2* en muestras de la SN de

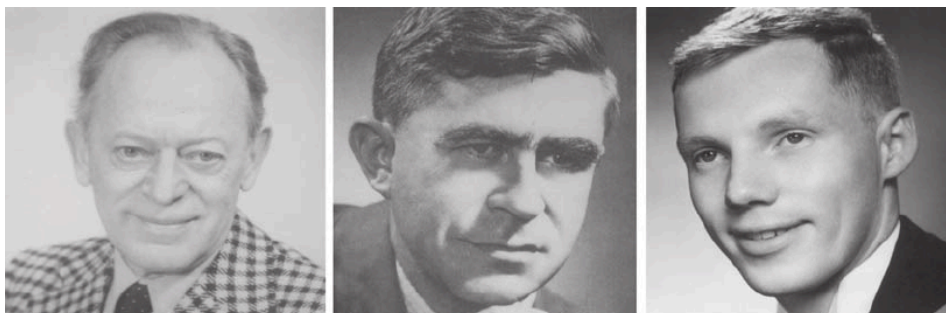
24 casos de PSP y controles sin neuropatología, y se analiza la correlación entre la expresión del gen y los depósitos de la proterína tau.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Historia

J. Clifford Richardson fue la primera persona que describió clínicamente la enfermedad. Era un neurólogo canadiense formado en el Hospital Queen Square londinense que desarrolló su actividad en el Hospital General de Toronto y en el hospital militar Sunnybrook. En 1955, un amigo de 52 años le consultó por torpeza motora, alteraciones visuales y olvidos y a lo largo de los 4 años siguientes, desarrolló oftalmoparesia vertical, síndrome pseudobulbar, distonía cervical y demencia. La atipicidad del caso suscitó su interés y en los siguientes años encontró otros 9 casos similares de los que 7 ya estaban fallecidos en 1960. Los primeros estudios neuropatológicos los catalogaron como parkinsonismos postencefalíticos, sin embargo, este diagnóstico no le convencía a Richardson. Así, en 1962, instó a J. Olszewski y J.C. Steele a revisar los casos. Olszewski era un experto neuropatólogo de origen polaco y Steele era residente de neurología, juntos examinaron los hallazgos patológicos de los casos (Williams et al., 2008) (Figura 1).

Figura 1. Richardson, Olszewski y Steele.



Izda: J. Clifford Richardson (1909–1986). Centro: Jerry Olszewski (1913–1964). Dcha: John C. Steele (1934). From *Progressive Supranuclear Palsy: clinical and research approaches*, edited by Irene Litvan and Yves Agid, copyright 1992 by oxford university press, inc. (Litvan and Agid, 1992). Reproducción actual con autorización de Oxford University Press, inc.

En 1963, Richardson presentó la descripción clínica de los casos en la reunión anual de la Asociación Americana de Neurología y Olszewski los hallazgos patológicos en la Asociación Americana de Neuropatología. En abril de 1964, juntos publicaron la descripción clinicopatológica de la enfermedad incorporando el término de "parálisis supranuclear progresiva" propuesto por Richardson.

En las décadas siguientes se fueron describiendo nuevos casos en distintas regiones geográficas que confirmaban la existencia de una entidad previamente desconocida (Williams et al., 2008).

1.2. Epidemiología

La PSP es el parkinsonismo atípico más frecuente. La edad media de presentación es en torno a los 65-70 años sin diferencia entre sexos (Agarwal and Gilbert, 2020; Respondek et al., 2014; Viscidi et al., 2021). La prevalencia de la enfermedad es difícil de estimar y existe variabilidad en los trabajos publicados. En estudios comunitarios de regiones específicas como Newcastle o Londres, a través de la revisión clínica de casos, la prevalencia encontrada fue de 5-6,5 casos por 100.000 habitantes (Nath et al., 2001; Schrag et al., 1999) mientras que en estudios poblacionales a partir de la información de registros clínicos esta tasa se redujo a 1-1,39 por 100.000 habitantes (Golbe et al., 1988; Nath et al., 2001). Más recientemente, se ha descrito prevalencias más elevadas (8,3 por 100.000 habitantes) a partir de registros de diagnósticos clínicos en una región específica de Suiza (Fleury et al., 2018) e incluso un aumento en la prevalencia de la enfermedad en un área de Japón en comparación con la década anterior (hasta 17,3 casos por 100.000 habitantes) (Kawashima et al., 2004; Takigawa et al., 2016). Esta tendencia puede estar influida por un envejecimiento creciente de la población, una mayor sensibilización hacia el diagnóstico de las enfermedades raras, la inclusión de los subtipos emergentes de la enfermedad o posibles variaciones geográficas. Por otra parte, en el estudio más reciente hasta la fecha sobre la prevalencia de la PSP en Estados Unidos se estimó una tasa de 2,95 por 100.000 habitantes. Fue obtenida a partir de diagnósticos codificados en conjuntos de bases de datos de aseguradoras estadounidenses con sesgos que probablemente infradiagnostican la prevalencia de la enfermedad como la no aplicación de los nuevos criterios para el diagnóstico clínico (Höglinger et al., 2017) o la menor representación de pacientes ancianos (Viscidi et al., 2021).

1.3. Fisiopatología

La clasificación neuropatológica de las enfermedades neurodegenerativas se realiza en función de las proteínas que conforman los depósitos en el cerebro. El término "taupatía" incluye aquellas enfermedades, esporádicas o familiares, relacionadas con acúmulos filamentosos de proteína tau fosforilada. La PSP se incluye dentro del grupo de las taupatías primarias donde se considera que la proteína tau es el primer factor que contribuye a la neurodegeneración (Tabla 1). Las taupatías se diferencian según las isoformas de tau predominantes en los depósitos cerebrales. En la PSP existe un predominio de las isoformas 4R (explicadas a continuación, 1.3.1). El desencadenante inicial que favorece la fosforilación y agregación fibrilar de la proteína tau se desconoce, pero sí se han identificado factores ambientales y genéticos predisponentes. (Arendt et al., 2016).

Tabla 1. Clasificación de las taupatías.

TAUPATÍAS PRIMARIAS		
Isoformas 3R y 4R	Predominio 4R	Predominio 3R
PP	PSP	Enfermedad de Pick
ELAPD	CBD	FTDL-17
PART	AGD	
FTDL-17	Taupatía globular glial	
	ARTAG	
	FTDL-17	

TAUPATIAS SECUNDARIAS	
Isoformas 3R y 4R	Isoformas cortas 0N3R
Enfermedad de Alzheimer	Distrofia miotónica
Síndrome de Down	
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C	
Encefalopatía traumática crónica	
Enfermedad por cuerpos de Lewy	
Enfermedad priónica	

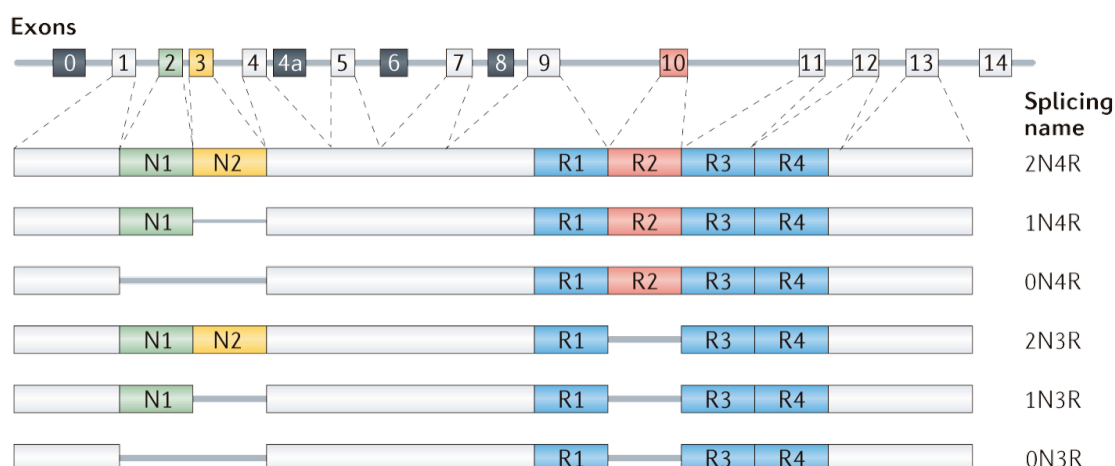
Modificada de T. Arendt et al., 2016 y Stamelou et al., 2021

En la tabla se incluyen las principales taupatías primarias y secundarias categorizadas en función del predominio molecular de las isoformas de tau. PP, parkinsonismo postencefálico; ELAPD, complejo parkinsonismo-demenia-esclerosis lateral amiotrófica; PART (*primary age-related tauopathy*); FTL-17, *Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17*; CBD, degeneración córticobasal; AGD, enfermedad por cuerpos argirófilos; ARTAG, *agin-related tau astroglipathy*.

1.3.1. Funciones de la proteína tau

La proteína tau está codificada por el gen *MAPT* (*microtubule-associated protein tau*) localizado en el cromosoma 17 (Figura 2). Este gen contiene 16 exones que tras su *splicing* alternativo de los exones 2, 3 y 10 expresa 6 isoformas diferentes en el cerebro humano. Estas isoformas se diferencian por la presencia de 3 (3R) o 4 (4R) dominios de unión a microtúbulos en el extremo C-terminal, según se incluya o no el exon 10; y de ninguna (0N), una (1N) o dos (2N) inserciones aminotermiales, codificadas por los exones 2 y 3 (Goedert et al., 1989).

Figura 2. Splicing de la proteína tau.



Modificada de la original, procedente de (Wang and Mandelkew, 2015)

La figura muestra la distribución de exones del gen *MAPT* en el cromosoma 17 y las 6 isoformas resultantes tras el splicing alternativo de los exones 2, 3 y 10.

En humanos, la distribución cerebral de las isoformas 3R y 4R es diferente según la edad del desarrollo. En el cerebro adulto sano tienen una representación similar mientras que en el feto hay un predominio de las isoformas de menor tamaño (3RN0) lo que se ha relacionado con la plasticidad cerebral y la creación de sinapsis de esta etapa madurativa (Liu et al., 2007; Nunez and Fischer, 1997).

En neuronas, la proteína tau se expresa predominantemente en los axones. Su función principal es la unión a microtúbulos y la regulación de procesos dinámicos como la diferenciación, elongación o el transporte axonal celular (Binder et al., 1985; Drechsel et al., 1992). Además, la proteína tau interacciona con una larga lista de proteínas y otros elementos celulares (quinasas, microtúbulos, DNA [ácido desoxirribonucleico], RNA [ácido ribonucleico], membrana plasmática, ribosomas, neurofilamentos, etc.) siendo probable que participe en procesos de señalización celular (Arendt et al., 2016; Brandt et al., 1995; Lee et al., 2004). Se ha identificado la localización neuronal extra axonal de la proteína tau en la región subsináptica de las dendritas donde reduce la transducción de señales sinápticas y modula la plasticidad sináptica mediante la interacción con los filamentos de actina (Ittner et al., 2010; Morris et al., 2011; Tashiro et al., 1997), o en el núcleo donde estabiliza el genoma mediante la unión a los ácidos nucleicos (Sultan et al., 2011).

También se ha descrito la presencia extraneuronal de la proteína tau en células gliales participando en la estabilización de microtúbulos en astrocitos y oligodendrocitos (Gorath et al., 2001; Klein et al., 2002; Papasozomenos and Binder, 1987); y se ha identificado extracelularmente en el líquido intersticial cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (Yamada et al., 2011).

1.3.2. Formación de agregados de tau en la PSP

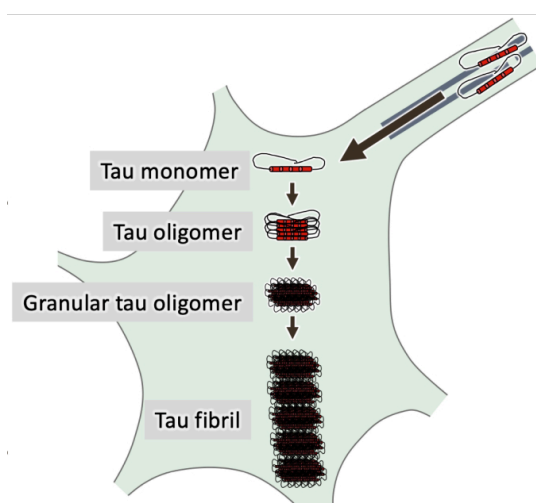
La proteína tau sufre varios cambios postraslacionales para la regulación de su actividad (Rösler et al., 2019). La fosforilación fisiológica de la proteína tau modula su afinidad por los microtúbulos y otras moléculas regulando el transporte axonal y la transmisión sináptica (Hanger et al., 2009). El desequilibrio entre las proteínas quinasas y fosfatasa que participan en este proceso deriva en la hiperfosforilación de la proteína y su agregación fibrilar (Despres et al., 2017). La hiperfosforilación de tau se ha asociado con menor afinidad de la proteína por los microtúbulos y su redistribución en el soma celular y procesos dendríticos lo que conlleva una alteración del transporte axonal y de la transmisión sináptica (Kanaan et al., 2011; Liu et al., 2007; Shoeibi et al., 2019a).

Otras modificaciones postraslacionales fisiológicas de la proteína tau, como la acetilación o la O-GlcNAcetilación, también regulan su fosforilación. La acetilación impide la degradación de la proteína y favorece la acción de las enzimas quinasas (Irwin et al., 2012; Min et al., 2010), mientras que la O-GlcNAcetilación es una glicosilación de la proteína que dificulta su fosforilación en regiones específicas (Liu et al., 2004).

La proteína tau también puede ser fragmentada. Todavía se desconoce si la presencia de fragmentos de tau supone un paso previo que favorece la posterior agregación de la proteína o si es la consecuencia de los intentos fisiológicos de la degradación de los agregados ya formados (Rösler et al., 2019).

Antes de alcanzar la estructura neurofibrilar que identificamos en los estudios anatomopatológicos de las taupatías, se ha descrito un proceso de polimerización de monómeros y dímeros de la proteína tau, pasando por oligómeros solubles y oligómeros granulares que conforman las fibras de tau (Soeda and Takashima, 2020) (Figura 3). En un modelo animal de taupatía humana, la supresión del gen mutado se asoció a un cese de la neurodegeneración y a una mejoría clínica a pesar de persistir la progresión de los ovillos neurofibrilares de tau, lo que cuestiona el papel patogénico de los depósitos fibrilares (SantaCruz et al., 2005). En este sentido, se plantea que son las formas solubles de la proteína las que podrían estar implicadas en la neurodegeneración (Cowan and Mudher, 2013; Gerson et al., 2014; Shafiei et al., 2017).

Figura 3. Esquema de la agregación de la proteína tau.



Modificada de la original, procedente de Soeda et al., 2020

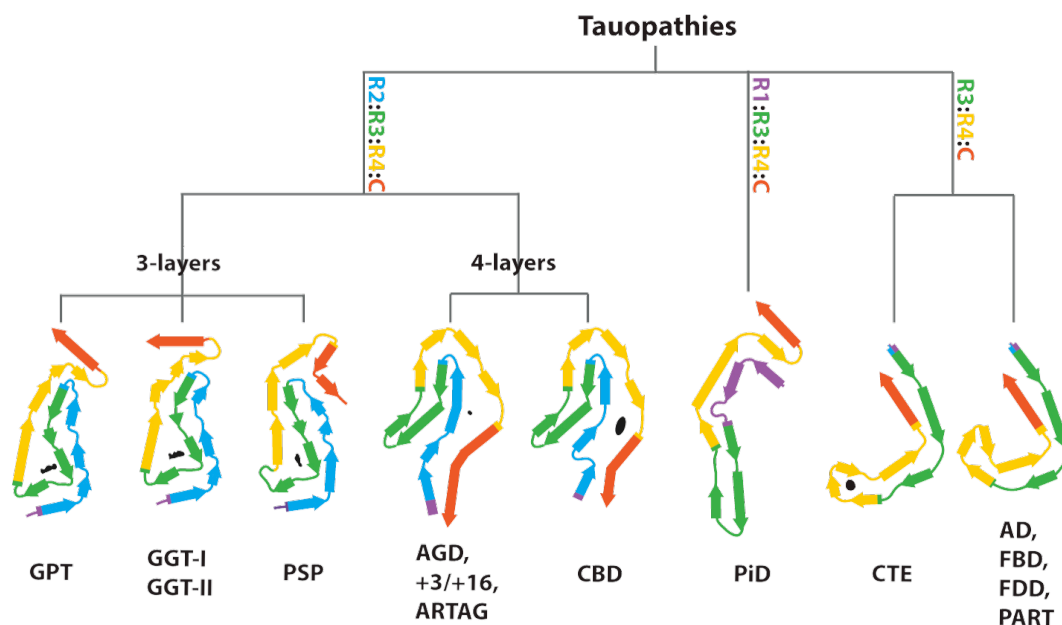
La figura muestra el proceso de agregación de la proteína tau en el que, al ser hiperfosforilada, se desprende de los microtúbulos y se traslada hacia el compartimento somatodendrítico de las neuronas. Los estudios *in vitro* han demostrado que tau se ensambla para formar oligómeros de tau y oligómeros granulares de tau antes de formar los ovillos neurofibrilares.

Por otra parte, los recientes estudios de criomicroscopía electrónica han identificado una conformación estructural diferencial de los protofilamentos

que conforman los depósitos de tau en varias taupatías como la enfermedad de Alzheimer (EA), encefalopatía crónica postraumática (CTE,), enfermedad de Pick (PiD, *Pick disease*), degeneración corticobasal (CBD, *corticobasal degeneration*), enfermedad por granos argirófilos (AGD, *argyrophilic grain disease*), taupatía globular glial (GGT, *globular glial tauopathy*), astrogliopatía tau asociada a la edad (ARTAG, *aging-related tau astrogliaopathy*) o PSP (Fitzpatrick et al., 2017; Scheres et al., 2020; Shi et al., 2021). Estas diferencias no se explican exclusivamente por las isoformas de la proteína tau que las conforman. Los diferentes protofilamentos se distinguen por el grado de plegamiento y a su vez pueden ensamblarse de forma variable, incluso dentro de la misma enfermedad, para formar los agregados fibrilares de la proteína. Estas variaciones estructurales y la interacción con otras moléculas del exterior e interior de los filamentos conducirían a la variabilidad clínica de las taupatías (Fitzpatrick et al., 2017; Scheres et al., 2020; Shi et al., 2021) (Figura 4). Concretamente en la PSP, los protofilamentos se disponen en un plegamiento de 3 capas, parecida a la de otra taupatía 4R como la GGT, aunque diferente a la estructura de 4 capas de la CBD y la AGD. Esta estructura estaba presente en casi todos los casos de PSP que se analizaron, incluyendo distintos fenotipos corticales y subcorticales (Shi et al., 2021). Solo un caso de PSP con fenotipo de demencia frontal, presentó una distribución de protofilamentos diferente, con características mixtas a la forma de plegarse de los casos de PSP y de GGT, y los autores plantean que pueda tratarse de una taupatía previamente desconocida (LNT, *limbic inclusion body 4R tauopathy*) (Shi et al., 2021).

Estos hallazgos abren la puerta a una nueva clasificación molecular de las taupatías, distinguiendo en las taupatías 4R, el grupo con protofilamentos plegados en 4 capas (CBD, AGD, ARTAG) y el grupo de los que se pliegan en 3 capas (PSP, GGT, LNT) (Shi et al., 2021). Sin embargo, estos hallazgos han de ser confirmados en más muestras que incluyan diferentes estadios de la enfermedad, para dilucidar si la composición de los depósitos analizados en la fase final de la enfermedad, tienen relación con las formas tóxicas de tau de los estadios iniciales (Höglinger, 2021).

Figura 4. Protofilamentos de la proteína tau en las taupatías.



Modificada de la original, procedente de Shi et al., 2021.

La figura muestra la clasificación de las taupatías primarias y secundarias en función de la estructura en la que se disponen los protofilamentos que conforman las fibras de los depósitos neurofibrilares de tau. GPT, morfología intermedia entre los protofilamentos de la GGT y la PSP asociada a la LNT. CTE, encefalopatía traumática crónica. PiD, enfermedad de Pick. FBD, demencia familiar británica. FDD, demencia familiar danesa.

1.3.3. Propagación de la proteína tau

El mecanismo de propagación *prion-like* ha despertado un gran interés en el estudio de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. En este modelo "priónico", una semilla de tau patológica, podría transferirse a las neuronas y células gliales vecinas e inducir en ellas la formación de nuevos depósitos patológicos en áreas anatómicamente conectadas (Rösler et al., 2019).

La existencia de este proceso de transmisión entre neuronas, se demostró en estudios de inoculación en modelos animales y cultivos celulares (Aguzzi, 2009; Clavaguera et al., 2009). También se ha descrito la participación de células gliales en este proceso (Clavaguera et al., 2013; Narasimhan et al., 2017) con una potencial transmisión extrasináptica de tau fosforilada mediada por exosomas y ectosomas con mediación de la microglía (Asai et al., 2015). Sin embargo, en estudios de inoculación de homogenados de varias taupatías en modelos murinos, no se reprodujeron exactamente las características de los depósitos de la taupatía de origen en los animales inoculados e incluso

cambió la expresión de las isoformas de la proteína (Andrés-Benito et al., 2022).

Quedan, por tanto, varias cuestiones por resolver como qué forma de tau puede actuar como semilla en la propagación de la enfermedad o cuáles son exactamente los mecanismos que participarían en su liberación y captación por las células implicadas (Rösler et al., 2019).

1.3.4. Factores de riesgo genéticos y epigenéticos

La PSP es una enfermedad fundamentalmente esporádica en la que se presupone una etiología multifactorial, interviniendo factores epigenéticos y ambientales sobre una predisposición genética (Rösler et al., 2019).

Existen casos raros de agregaciones familiares con patrón de herencia autosómica dominante relacionados con mutaciones monogénicas causales fundamentalmente del gen *MAPT* y clasificados dentro de la FTDL-17 (Donker Kaat et al., 2009) (Tabla 1). Suelen presentarse con fenotipos variables y manifestaciones neuropatológicas diferentes de la PSP esporádica, con depósitos de tau más intensos y extensos (Im et al., 2015). También se han descrito mutaciones patogénicas y potencialmente patogénicas en el gen *LRRK2*, principal causa genética monogénica de la enfermedad de Parkinson (EP), aunque suponen una baja frecuencia y no son significativas en la determinación del riesgo genético de la PSP (Sanchez-Contreras et al., 2017).

En las formas esporádicas o de origen multifactorial, existen variantes genéticas, más frecuentes que las mutaciones, que asocian un riesgo variable de desarrollar PSP. Entre ellas, las variantes comunes en el gen *MAPT* son las que más contribuyen al desarrollo de casos esporádicos de PSP (Conrad et al., 1997). Se han descrito 2 haplotipos (*H1*, *H2*) del gen *MAPT* dependientes de la presencia o no de un polimorfismo de inversión, y *H1* se ha descrito como un factor de riesgo para la PSP, CDB, AGD y la EP (Baker et al., 1999). Existen varios subhaplotipos que podrían estar implicados, siendo *H1c* el que asocia un riesgo aumentado de desarrollar PSP y CBD (Höglinger et al., 2011; Pittman, 2005). Recientemente se ha descrito una débil asociación entre subhaplotipos de *H1* y la intensidad de los depósitos de proteína tau en la PSP (Heckman et al., 2019).

Otro gen relacionado con las taupatías es *APOE* (*Apolipoproteína E*). A diferencia del patrón característico de la EA, en la PSP se ha identificado una menor frecuencia del alelo *E4* en los casos frente a los controles (Fujioka et al., 2013; Höglinger et al., 2011). Además, se ha observado una asociación

del genotipo *E2/E2* con mayor carga de proteína tau en modelos murinos de taupatía y en casos de PSP (sobre todo en astrocitos), y se ha relacionado también con mayor riesgo de PSP (Zhao et al., 2018).

Por otra parte, se identificaron SNPs (*single nucleotide polymorphism*) con un riesgo aumentado de PSP en otros genes como *STX6*, *EIF2AK3* o *MOBP* en el primer estudio GWAS (*genome-wide association study*) realizado en la PSP (Höglinger et al., 2011). Los productos de estos genes se han relacionado con el transporte proteico en el retículo endoplásmico (*STX6*), la regulación de la respuesta a proteínas no plegadas (*EIF2AK3*) y con proteínas estructurales de la mielina del sistema nervioso central (SNC) (*MOBP*) (Höglinger et al., 2011). Otros estudios GWAS posteriores replicaron estos resultados e identificaron nuevos SNPs relacionados con los genes *RUNX2*, *SLCO1A2*, *DUSP10*, *CXCR4*, *EGFR* y *GLDC* (Chen et al., 2018, 2019; Sanchez-Contreras et al., 2018; Yokoyama et al., 2017). Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y su implicación en la patogenia de la PSP (Shoeibi et al., 2019a; Stamelou et al., 2021).

También se han realizado estudios GWAS para analizar la variabilidad genética dentro de la propia enfermedad. Jabbari et al. compararon el fenotipo de la forma clásica de la enfermedad (PSP-RS) frente a otros fenotipos atípicos (PSP-noRS), subcorticales exclusivamente, procedentes de una cohorte patológica y otra clínica. Identificaron un polimorfismo relacionado con *TRIM11*, un componente del sistema ubiquitina-proteosoma, que el grupo PSP-noRS presentó con mayor frecuencia que la forma clásica (Jabbari et al., 2018). Sin embargo, estas diferencias no fueron reproducidas en una cohorte exclusivamente neuropatológica (Valentino et al., 2020). Recientemente, otro SNP relacionado con *LRRK2* se ha asociado con la supervivencia en la PSP (Jabbari et al., 2020).

Respecto a la relación entre genética y neuropatología, además de las relaciones descritas entre *MAPT* y *APOE* y los depósitos de tau, se ha observado que los depósitos neuronales de tau podrían estar asociados con redes transcriptómicas relacionadas con las sinapsis y los depósitos astrocitarios de tau asociados con la microglía y el sistema inmune (Allen et al., 2018). También se ha descrito una asociación entre la variante de *TRIM11* y los depósitos de proteína tau en neuronas, pero no con otro tipo de depósitos (Valentino et al., 2020).

Desde el punto de vista epigenético, un estudio EWAS (*epigenome wide association study*) identificó varias zonas con una metilación diferencial en los casos de PSP (Weber et al., 2018). La región del gen *DLX1* agrupó varias de

ellas, sugiriendo su participación en la patogenia de la enfermedad. Estos cambios se asociaron con un aumento de los niveles de DLX1, que tiene dos zonas de unión al promotor de *MAPT* e influye aumentando la expresión de tau (Rösler et al., 2019; Weber et al., 2018). Otro mecanismo epigenético estudiado en la PSP es la identificación de micro RNAs (miRNAs), pequeños RNA no codificantes que regulan negativamente la traducción postranscripcional de otros genes (Ambros, 2004). Se han identificado varios miRNAs relacionados con la PSP en estudios con muestras neuropatológicas (Smith et al., 2011; Tatura et al., 2016), sin clara reproducción en estudios con muestras de LCR de pacientes con diagnóstico clínico de PSP-RS (Nonaka et al., 2022).

1.3.5. Factores de riesgo ambientales

Varios factores ambientales se han asociado con la PSP, aunque no están claramente definidos los mecanismos fisiopatológicos en los que participan (Park et al., 2021).

Determinados hábitos alimentarios, como la ingesta de frutas de la familia de las anonáceas, se han relacionado con un aumento de incidencia de PSP en poblaciones de Guadalupe o Nueva Caledonia (Angibaud et al., 2004; Caparros-Lefebvre and Elbaz, 1999). La anonacina es un inhibidor del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial y se ha relacionado con las taupatías en modelos animales (Rottscholl et al., 2016).

Otro factor relacionado con la PSP, identificado en varios estudios de casos y controles, es la asociación con la exposición a metales pesados (Kelley et al., 2018; Vidal et al., 2009). En el estudio ENGENE-PSP fue un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante (Litvan et al., 2016) y también se consideró como la probable causa del aumento de incidencia de PSP identificado en una región del norte de Francia (Caparros-Lefebvre et al., 2015). Otros posibles factores ambientales relacionados con la exposición a tóxicos fueron el consumo de agua de pozo (Litvan et al., 2016) o vivir en áreas poco pobladas (Davis et al., 1988).

El bajo nivel de educación también se ha relacionado con la incidencia de PSP y se asoció de manera independiente en el estudio multivariante (Golbe et al., 1996; Kelley et al., 2018; Litvan et al., 2016; Rabadia et al., 2019; Vidal et al., 2009), aunque también podría estar relacionado con una mayor exposición laboral o familiar a tóxicos, (Litvan et al., 2016).

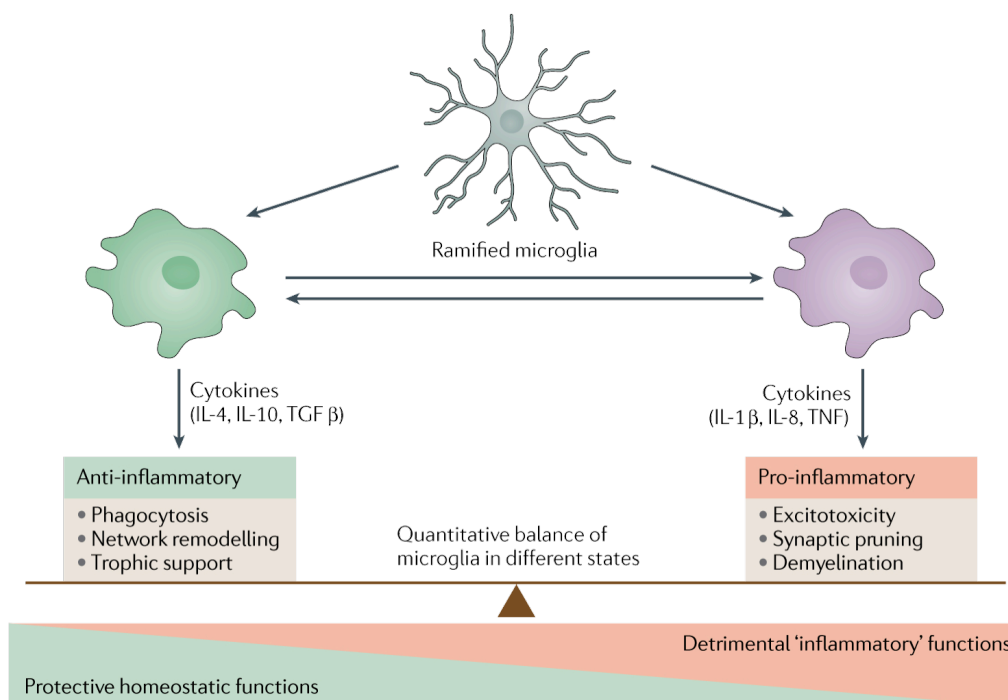
La hipertensión arterial (HTA) crónica se ha relacionado con la inflamación (Dinh et al., 2014) y se han demostrado los efectos antiinflamatorios de las estatinas (Quist-Paulsen, 2010). En la PSP, la HTA se ha asociado con la incidencia de la enfermedad (Rabadia et al., 2019), mientras que el tratamiento con estatinas podría tener un efecto protector (Bayram et al., 2020). Estos resultados sugieren que la inflamación asociada a la neurodegeneración tiene un papel en la fisiopatología de la PSP al igual que en otras taupatías como la EA (McGuinness et al., 2016; Shah et al., 2012).

1.3.6. Inflamación, microglía y TREM2

La neuroinflamación es la respuesta inflamatoria que se produce en el SNC tras un daño tóxico, infeccioso, isquémico o traumático. Este proceso está mediado por la producción de moléculas proinflamatorias como citoquinas (IL-1B, IL-6), factor de necrosis tumoral, prostaglandinas u óxido nítrico por la microglía y los astrocitos (Leng and Edison, 2020). La neuroinflamación está asociada también a la neurodegeneración y existen marcadores moleculares o genéticos de la activación microglial relacionados con las enfermedades neurodegenerativas (Alster et al., 2020).

Las células de la microglía son células de la inmunidad innata y constituyen el componente principal del sistema inmune del SNC. En una situación fisiológica la microglía tiene funciones de vigilancia inmune, fagocitosis de detritus, poda sináptica fisiológica y mantenimiento de la plasticidad neuronal (Ousman and Kubes, 2012). Junto con los astrocitos, aportan soporte neurotrófico y mantienen la homeóstasis sináptica (Attwell et al., 2010; Eroglu and Barres, 2010). En condiciones patológicas se produce un cambio o activación de la microglía (Varnum and Ikezu, 2012). Hasta hace poco tiempo, se dividía la activación microglial en la dicotomía M1-M2, basándose en las clasificaciones de los macrófagos en otros tejidos, siendo M1 un fenotipo de microglía proinflamatorio y M2 un fenotipo antiinflamatorio. Sin embargo, los conocimientos actuales sugieren que esta simplificación no representa la realidad de la activación microglial, que es mucho más compleja y variable, tanto espacial como temporalmente, dentro de una misma enfermedad (Leng and Edison, 2020). Actualmente, se prefiere el uso del término de "microglía asociada a enfermedad (DAM, *disease associated microglia*)" o "microglía neurodegenerativa (MGnD)" (Qin et al., 2021). Este cambio a MGnD parece estar relacionado con la vía de señalización de TREM2-APOE (Apolipoproteína E) (Krasemann et al., 2017).

Figura 5. Esquema de las funciones de la microglía.



Modificada de la original, procedente de Leng et al., 2020.

Desde un punto de vista conceptual, la dicotomía previa M1-M2 puede ser útil para entender que la microglía puede ser dañina o protectora en diferentes circunstancias (Leng and Edison, 2020) (Figura 5). Se ha descrito un aumento en los niveles de citoquinas inflamatorias relacionadas con la activación microglial en regiones diana específicas de diferentes enfermedades neurodegenerativas, como el aumento de las concentraciones de IL-1B en el córtex parietal de cerebros con EA y en la sustancia negra (SN) de casos de PSP, respecto a controles y a otras enfermedades neurodegenerativas (Fernández-Bostrán et al., 2011). En la misma línea, se ha objetivado un aumento de niveles de IL-2 y de la expresión de la glucógeno sintasa quinasa 3 Beta (GSK3B) en el córtex prefrontal de casos de PSP respecto a controles (Rydbirk et al., 2019), y también se ha descrito un aumento en la expresión de genes relacionados con la inflamación y la activación microglial (*CXCR4* y *CXCL12*) en cerebros de enfermedades neurodegenerativas (PSP, EP y DFT) respecto a controles (Bonham et al., 2018). Recientemente, se ha identificado mediante estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) que la activación microglial y los depósitos de proteína tau co-localizan *in vivo* en regiones diana de pacientes con PSP y que se correlacionan con la progresión clínica (Malpetti et al., 2021). Sin embargo, los conocimientos actuales no permiten determinar si la inflamación conduce a la neurodegeneración o si es una consecuencia de ésta (Alster et al., 2020).

El gen *TREM2* codifica un receptor glicoproteico transmembrana que activa la respuesta inmunitaria innata en macrófagos y células dendríticas (Gratuze et al., 2018). En el cerebro, *TREM2* es uno de los receptores más expresados en la microglía regulando su activación y la respuesta inflamatoria (Qin et al., 2021). Favorece la fagocitosis de neuronas apoptóticas, restos celulares y proteínas mal plegadas (Hsieh et al., 2009; Takahashi et al., 2007).

La función de *TREM2* ha sido ampliamente estudiada en la EA. En esta enfermedad, tanto la microglía como *TREM2* parecen tener un papel significativo pero complejo. Varios estudios con modelos animales de EA han presentado resultados contradictorios respecto a la expresión de *TREM2*, tanto potenciando como disminuyendo la inflamación o la progresión de las placas de amiloide (Krasemann et al., 2017; Lee et al., 2018; Venegas et al., 2017; Wang et al., 2016). Respecto a la relación entre la microglía y la proteína tau también se han descrito resultados discordantes, relacionados con la degradación de ovillos neurofibrilares o la facilitación de la propagación de tau en modelos animales de EA (Asai et al., 2015; Leyns et al., 2017; Maphis et al., 2015). Estos resultados, en ocasiones opuestos, se han interpretado como un posible papel dinámico de *TREM2* y la microglía a lo largo de la evolución de la EA con una función neuroprotectora en las fases iniciales y con un efecto contrario en fases tardías de la enfermedad (Qin et al., 2021).

En estudios con muestras humanas, la forma soluble de *TREM2* (s*TREM2*), que deriva de la escisión proteolítica del receptor de superficie, se encuentra elevada en el LCR y plasma de pacientes con EA respecto a controles (Piccio et al., 2016). Los niveles de s*TREM2* estarían modulados por *MS4A4A*, que colocaliza con *TREM2* en la membrana plasmática (Deming et al., 2019). Otros estudios de tejidos humanos *postmortem* han demostrado que la expresión de *TREM2* está elevada en tejidos diana de enfermedades neurodegenerativas como el hipocampo y el córtex temporal en la EA (Celarain et al., 2016; Lue et al., 2014) o la médula espinal en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Cady et al., 2014). Todo ello sugiere que diferentes enfermedades neurodegenerativas podrían compartir similares alteraciones en la regulación de la respuesta inmune innata.

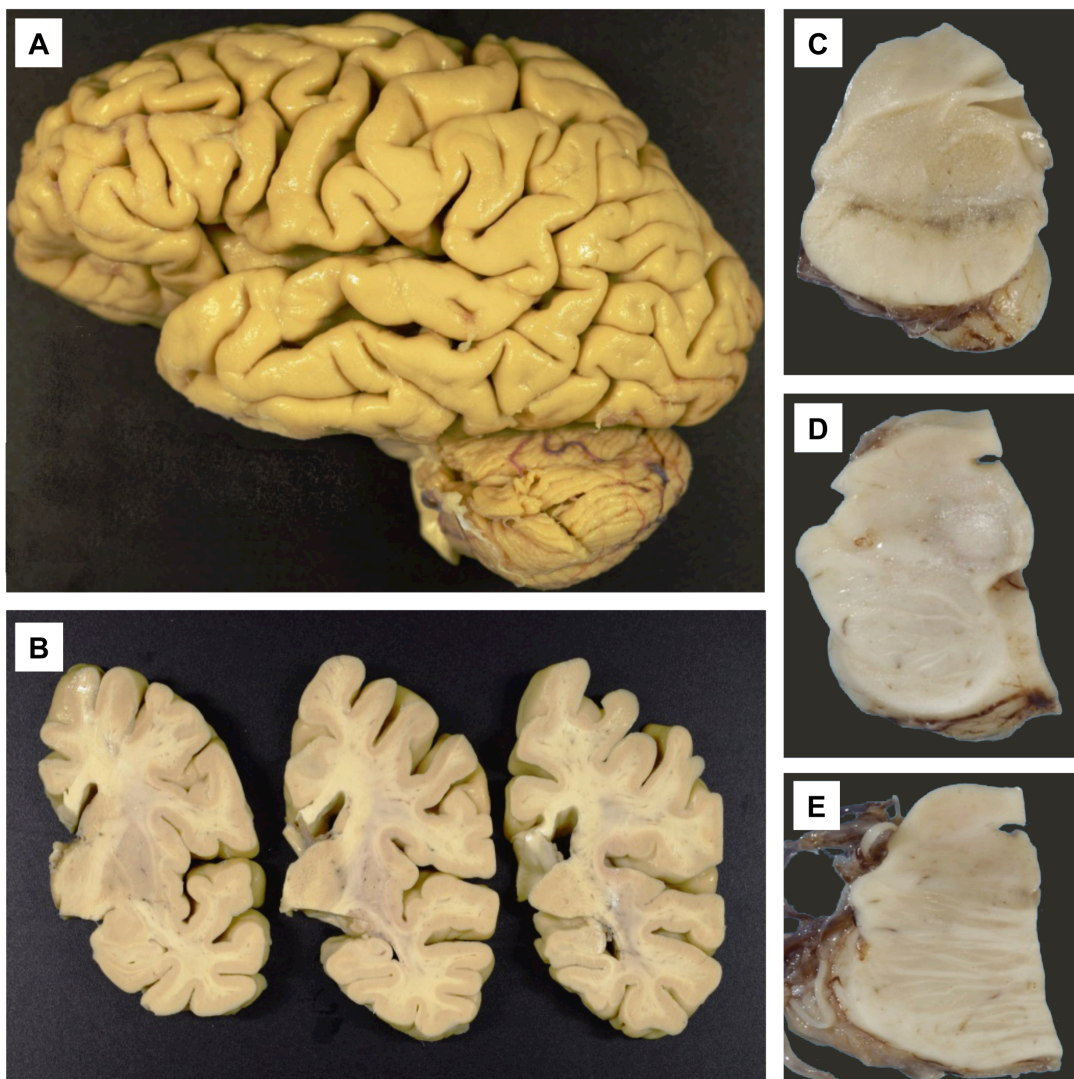
Hasta el momento de la realización de los experimentos de este trabajo, no se ha descrito cuál es la relación entre *TREM2* y PSP en humanos.

1.4. Características neuropatológicas

1.4.1. Hallazgos macroscópicos

En la exploración macroscópica de los cerebros de PSP, el grado de atrofia cortical es variable entre los fenotipos clínicos. Los casos de PSP-RS suelen presentar una atrofia cortical leve en las circunvoluciones frontal posterior o precentral, mientras que otros fenotipos pueden presentar atrofia cortical más específicas (Dickson and Weller, 2011) (Figura 6).

Figura 6. Características macroscópicas de cerebros con PSP.



La figura muestra imágenes macroscópicas de un cerebro con PSP. A, vista lateral del hemisferio izquierdo en la que se identifica atrofia cortical de predominio frontal. B, cortes coronales a la altura de los ganglios basales en los que se observa una atrofia significativa del núcleo subtalámico. C, corte transversal del tronco del encéfalo a la altura del mesencéfalo con despigmentación leve de la sustancia negra. D, corte transversal del tronco del encéfalo a la altura del mesencéfalo con despigmentación leve de la sustancia negra. E, corte transversal del tronco del encéfalo a la altura del mesencéfalo con despigmentación leve de la sustancia negra.

del encéfalo a la altura de la protuberancia alta con presencia del núcleo rojo y atrofia del pedúnculo cerebeloso superior. E, corte transversal del tronco cerebral a la altura de la protuberancia media con despigmentación moderada del locus coeruleus. Fotografías cedidas por la Dra. Zelaya.

A nivel subcortical, los casos de PSP se caracterizan por una atrofia del núcleo subtalámico y del mesencéfalo con despigmentación de la sustancia negra (SN) y una discoloración rojo-marrón del globo pálido (GP). También es frecuente la atrofia del pedúnculo cerebeloso superior con una afectación más leve de la protuberancia o del bulbo raquídeo, incluyendo la despigmentación leve del núcleo locus coeruleus (LC). En el cerebelo, se puede identificar atrofia global y desdiferenciación del núcleo dentado. (Dickson and Weller, 2011; Kovacs, 2015) (Figura 6).

1.4.2. Hallazgos microscópicos (histopatología)

La PSP se caracteriza por pérdida neuronal, espongiosis superficial, astrogliosis y depósitos de proteína tau en neuronas y células gliales (Figuras 7A-F). La pérdida neuronal y gliosis es mayor en las regiones en las que predominan los depósitos neuronales de tau (Dickson and Weller, 2011; Kovacs et al., 2020), siendo el núcleo subtalámico (STN) y la región ventrolateral de la SN los núcleos más frecuentemente afectados (Dickson and Weller, 2011). En el cerebelo de casos con PSP se identifica una "degeneración grumosa" del núcleo dentado que está relacionada con la pérdida neuronal (Figura 7B) y que también puede identificarse en otras taupatías (Ishizawa et al., 2000).

1.4.2.1. Lesiones neuronales

La PSP se caracteriza por pérdida neuronal y depósitos de proteína tau en el citoplasma de las neuronas que se identifican con la tinción argéntica de Gallyas o con inmunohistoquímica para la proteína tau (Dickson and Weller, 2011). Existe un predominio de isoformas 4R de la proteína tau, aunque se ha descrito la acumulación de pequeñas cantidades de tau 3R en neuronas, oligodendrocitos y astrocitos, relacionado con estadios avanzados de la patología neurofibrilar (Taniguchi et al., 2020).

Las lesiones neuronales más características son los ovillos neurofibrilares (NFT, *neurofibrillar tangles*). Se corresponden con una intensa inmunoreactividad difusa para tau de localización citoplasmática y morfología globosa o en llama, según la región (Dickson and Weller, 2011; Kovacs et al., 2017) (Figura 7C). Son depósitos argirófilos y se identifican también con inmunohistoquímica para p62 de forma variable, dependiendo de la

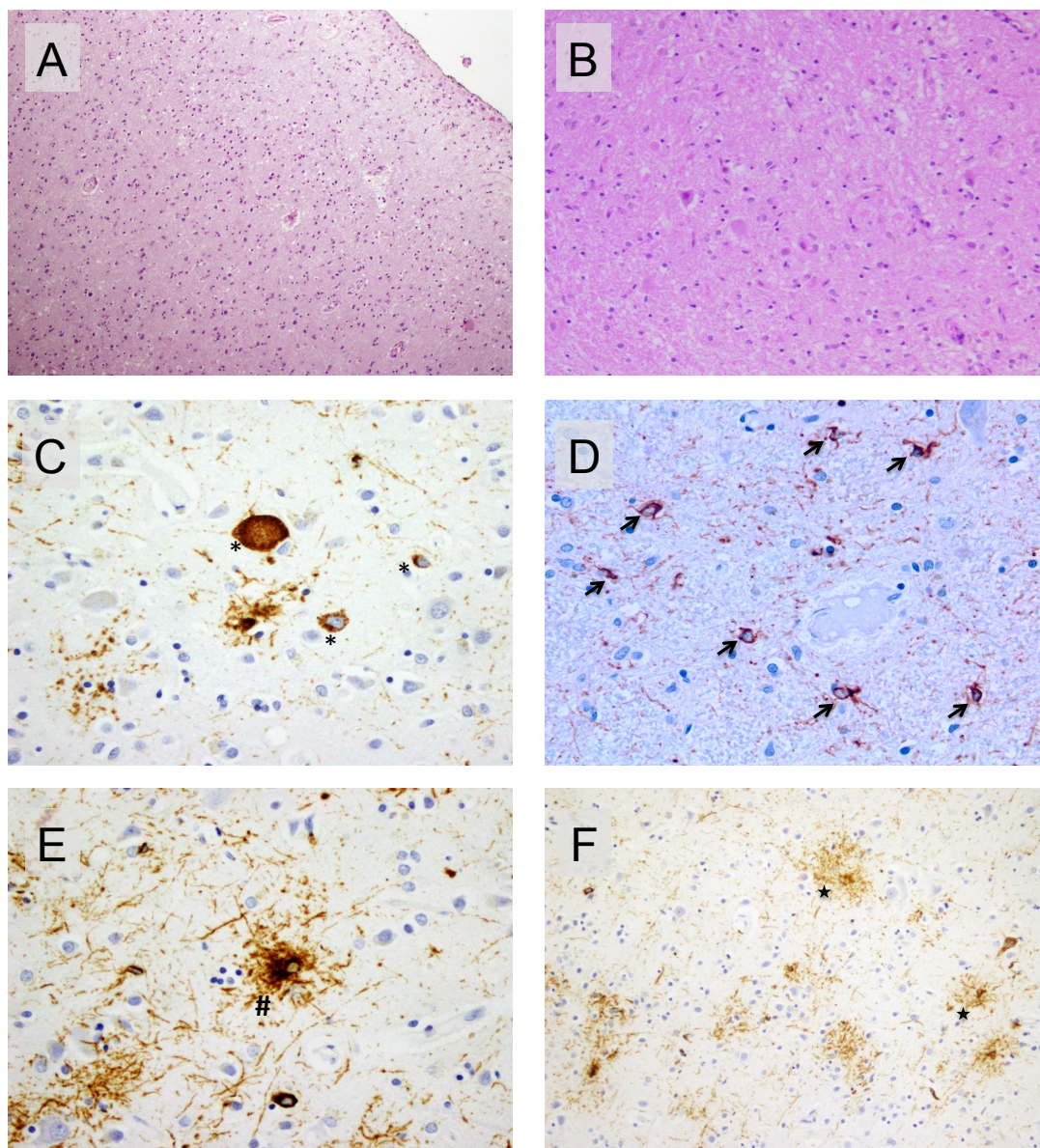
localización y composición (Kovacs, 2017). Los NFT se distribuyen predominantemente en los núcleos troncoencefálicos y en el núcleo basal de Meynert (nbM) (Dickson and Weller, 2011; Kovacs et al., 2020). En la PSP, también existen depósitos con una inmunoreactividad citoplasmática difusa y granular más fina denominados *pretangles*, que se consideran lesiones precursoras de los NFT (Braak et al., 1994; Dickson and Weller, 2011). Los *pretangles*, no pueden detectarse mediante inmunohistoquímica para p62 y son inconstantes con la tinción argéntica de Gallyas (Kovacs et al., 2017). Otras taupatías 4R, como la CBD o la AGD, también presentan NFT y *pretangles* en neuronas pudiendo compartir una distribución similar a la PSP (Dickson et al., 2002; Yokota et al., 2018). Globalmente, la CBD, presenta más carga de tau que la PSP (Robinson et al., 2020) con un predominio en regiones córtico-subcorticales, mientras que la PSP predomina la afectación troncoencefálica (Dickson, 1999). La CBD presenta, también, otras lesiones neuronales de predominio cortical denominadas "neuronas balonizadas", que son eosinofílicas con hematoxilina-eosina, levemente argirófilas y variablemente inmunoreactivas para tau (Dickson and Weller, 2011); que son muy excepcionales en la PSP (Mackenzie and Hudson, 1995). Además, otras taupatías mixtas 3R/4R, como la EA o la taupatía primaria asociada a la edad (PART, *primary age-related tauopathy*) también presentan NFT con una distribución predominante en el hipocampo y en estructuras del lóbulo temporal medial, con una extensión neocortical temporo-fronto-parieto-occipital en los estadios más avanzados (Braak and Braak, 1995; Crary et al., 2014).

En los cerebros de PSP también se pueden identificar granos argirófilos que se corresponden con estructuras inmunorreactivas para tau, en forma de coma o punto, asociadas a las dendritas que también presentan una fuerte inmunorreactividad para p62 y argirofilia (Gil et al., 2018; Kovacs et al., 2017). Los granos argirófilos se relacionan con la edad y también están presentes en otras taupatías 4R, siendo esenciales para el diagnóstico de la AGD donde predominan en estructuras del lóbulo temporal medial (Josephs et al., 2008; Tolnay and Clavaguera, 2004).

Los hilos neuropílicos (NTH, *neuropil threads*) son depósitos de proteína tau en axones y ramificaciones distales celulares de origen neuronal y oligodendroglial (Kovacs, 2015). Se objetivan en la sustancia blanca y gris de regiones corticales y subcorticales (Figuras 7C-F). En la PSP, existe un predominio subcortical con afectación frecuente del núcleo caudado, putamen, GP, STN y SN. A nivel cortical predomina en giro precentral, aunque existe una distribución variable y predominante en los fenotipos

atípicos corticales (Dickson and Weller, 2011; Kovacs et al., 2020). Los NTH también son frecuentes la CBD, con un predominio cortical y en la sustancia blanca subyacente (Dickson and Weller, 2011)).

Figura 7. Principales hallazgos histopatológicos de la PSP.



La figura muestra los hallazgos histopatológicos de la PSP. **A**, imagen panorámica de la corteza frontal en la que se observa espongiosis superficial, pérdida neuronal y astrogliosis [H-E, 4x]. **B**, imagen del cerebelo centrada en la atrofia del núcleo dentado con presencia de gliosis y degeneración grumosa (H-E 20x). **C**, imagen de la corteza frontal con presencia de ovillos neurofibrilares globoides (asteriscos) e hilos neuropilicos (fondo)[Tau-AT8 40x]. **D**, imagen de la sustancia blanca frontal con presencia de cuerpos enrollados (flechas) e hilos neuropilicos (fondo) [Tau-AT8 40x]. **E**, imagen del globo pálido interno que muestra un astrocito en penacho (almohadilla) e hilos neuropilicos (fondo) [Tau-AT8 40x]. **F**, imagen de la corteza frontal con presencia de placas astrocitarias (estrellas) e hilos neuropilicos (fondo) [Tau-AT8 40x]. Fotografías cedidas por la Dra. Zelaya.

1.4.2.2. Lesiones gliales

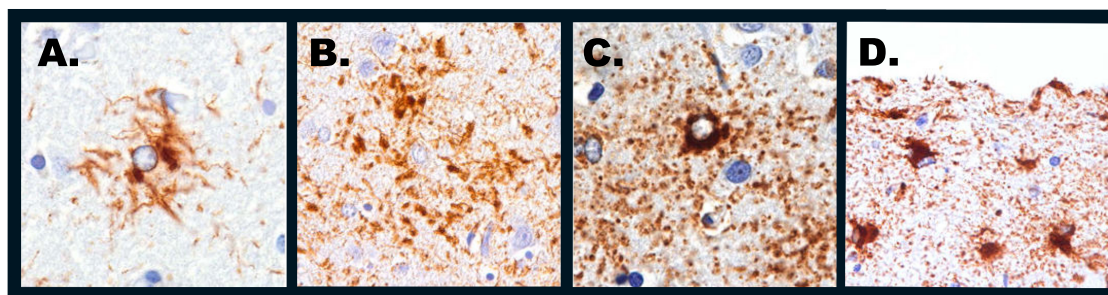
La afectación glial característica de la PSP es la inmunoreactividad para tau fosforilada en los segmentos proximales de los astrocitos, los denominados astrocitos en penacho (TA, *tufted astrocytes*) (Kovacs, 2020) (Figuras 7E y 8A). Están formados por penachos en forma de estrella, frecuentemente, simétrica (Kovacs et al., 2016). También son detectables con la tinción argéntica de Gallyas e inmunohistoquímica para p62 (Kovacs, 2017). Los TA tienden a acumularse cerca de los vasos sanguíneos (Shibuya et al., 2011) con una distribución predominante en regiones corticales y núcleo estriado, siendo más variable en estructuras diencefálo-mesencefálicas e infrecuentes en regiones más caudales (Dickson and Weller, 2011; Kovacs et al., 2020).

Los TA se diferencian de lesiones astrogliales más representativas de otras taupatías como las placas astrocitarias de la CBS o los *thorn-shaped astrocytes* (TSA) y *granular-fuzzy astrocytes* (GFA) de la ARTAG (Kovacs, 2020) (Figura 8).

Las placas astrocitarias, características de la CBD pero no patognomónicas, son acúmulos anulares de depósitos inmunoreactivos para tau de morfología corta y gruesa que se corresponden con las terminaciones distales de un astrocito (Dickson et al., 2002; Kovacs, 2017) (Figuras 7F y 8B). Son detectables con la tinción argéntica de Gallyas e inmunoreactivos para p62 (Kovacs et al., 2017). En la CBD la distribución de esta astrogliopatía es predominantemente cortical y, en menor medida, en el caudado y putamen (Dickson and Weller, 2011; Kovacs, 2020). Su identificación es fundamental para el diagnóstico diferencial entre la PSP y la CBD, aunque pueden estar presentes en ambas enfermedades (Kovacs et al., 2017).

Los TSA, en forma de espina, se definen por la inmunoreactividad para tau localizada en el citoplasma próximo al núcleo celular con extensión a las regiones proximales de los procesos astrocitarios (Figura 8D). También presentan inclusiones en los extremos distales de los astrocitos en regiones perivasculares y en la región pial (Kovacs et al., 2016) con una argirofilia variable en la tinción de Gallyas (Kovacs et al., 2017). Los GFA son depósitos finos, difusos y granulares inmunoreactivos para tau en los procesos astrocitarios y con mayor intensidad en el soma perinuclear (Kovacs et al., 2016) en ausencia de argirofilia en Gallyas (Kovacs, 2017) (Figura 8C). Ambas astrogliopatías son características de la ARTAG, siguen patrones de distribución definidos (Kovacs et al., 2016) y pueden coexistir con la PSP (Kovacs, 2020).

Figura 8. Ejemplos de astrogliopatía en las taupatías primarias.



Modificada de la original, procedente de Kovacs et al., 2017.

La figura muestra diferentes tipos de astrogliopatía en varias taupatías primarias. **A.**, *tufted astrocytes* (TA) en un caso de PSP; **B.**, placa astrocitaria en un caso de CBD; **C.**, *granular-fuzzy astrocytes* (GFA) en un caso de ARTAG; **D.**, *thorn-shaped astrocytes* (TSAs) subpiales en un caso de ARTAG.

Por otra parte, los cuerpos enrollados (CB, *coiled bodies*) son inclusiones oligodendrogliales inmunoreactivas para tau en forma de coma o espiral presentes en la PSP (Dickson and Weller, 2011; Kovacs, 2015) (Figura 7D). En función del corte histológico se pueden visualizar con formas espinosas o ramificadas (Kovacs, 2017). En la PSP, habitualmente, siguen una distribución paralela a los hilos neuropílicos predominando en tractos de sustancia blanca de los ganglios basales, en el tálamo, el troncoencéfalo y la sustancia blanca cerebelosa (Dickson and Weller, 2011) aunque su distribución es muy variable entre distintos fenotipos de PSP (Kovacs et al., 2020). También se pueden encontrar CB en otras taupatías 4R como la CBD o la AGD (Dickson and Weller, 2011; Yokota et al., 2018).

1.4.3. Criterios diagnósticos neuropatológicos (NINDS)

En 1994 se presentaron los criterios para el diagnóstico neuropatológico de la PSP, basados en el análisis semicuantitativo y la distribución de los hallazgos patológicos característicos con inmunohistoquímica para tau (Hauw et al., 1994) (Tabla 2). Para el diagnóstico de "PSP típica" era necesaria la presencia de alta densidad de NFT y NTH en las regiones predominantemente afectadas en la enfermedad (GP, núcleo subtalámico, SN o protuberancia); y una afectación más variable en otras regiones (estriado, núcleos oculomotores, bulbo raquídeo o núcleo dentado). Por último, la presencia de astrocitos tau positivos en las regiones de los ovillos neurofibrilares e hilos neuropílicos permiten confirmar el diagnóstico (Hauw et al., 1994)

También se especificaba una categoría de "PSP atípica" para los casos en los que la distribución o intensidad difería de la descripción estándar (Hauw et al., 1994). En esta categoría se incluirían las formas pálido-nigro-luisiana y *CBS-like* definidas por las estructuras predominantemente afectadas (Yoshida, 2014).

Se consideraba "PSP combinada" a los casos en que la patología PSP coexistía patología vascular cerebral (Hauw et al., 1994) y se describían criterios de exclusión por su asociación con otras patologías (Hauw et al., 1994).

Tabla 2. Criterios NINDS de diagnóstico neuropatológico

Ovillos neurofibrilares e hilos neuropílicos	Ovillos neurofibrilares o hilos neuropílicos
ALTA DENSIDAD (en al menos 3 regiones)	LEVE-ALTA DENSIDAD (en al menos 3 regiones)
Globo pálido	Estriado
Núcleo subtalámico	Núcleos oculomotores
Sustancia negra	Bulbo raquídeo
Protuberancia	Núcleo dentado
Astrocitos tau positivos en las regiones de los ovillos e hilos neuropílicos	
Confirman el diagnóstico	
Criterios de exclusión: Lesiones sugestivas de otras enfermedades	
Cuerpos de Lewy*	
Cambios patológicos tipo EA*	
Inclusiones argirófilas oligodendrogliales	
Cuerpos de Pick	
Espongiosis difusa y placas amiloides PrP positivas	

Adaptado de Hauw et al., 1994

Alta densidad: 2 o más neuronas afectadas en campo de 25x. Baja densidad: 1 neurona afectada en campo de 25x. * Considerar el diagnóstico de PSP en presencia de hallazgos de PSP típica.

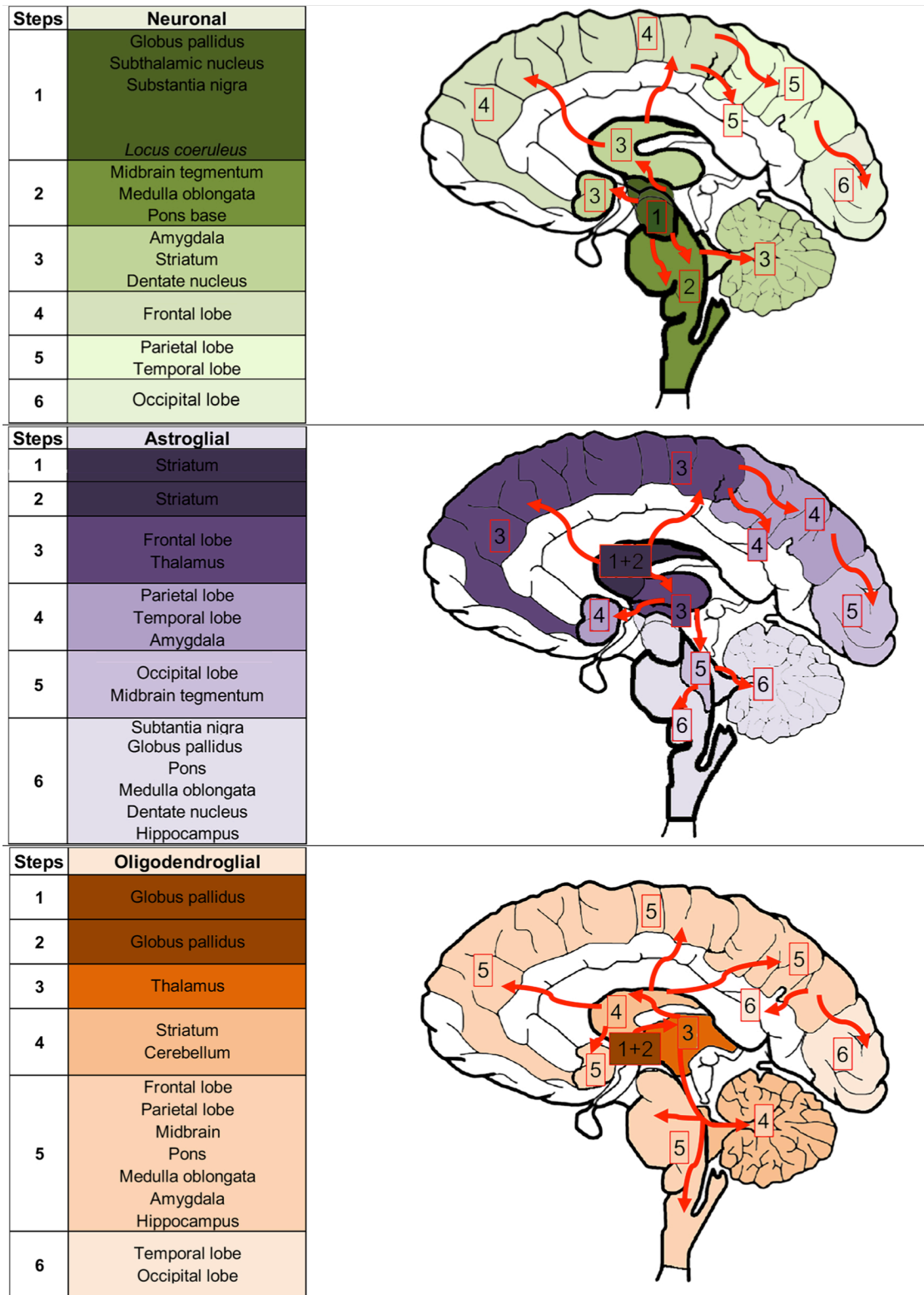
Estos criterios de diagnóstico, siguen actualmente vigentes y se ha demostrado que su especificidad y sensibilidad son mejores cuando se tiene en cuenta el fenotipo clínico además del estudio neuropatológico (Litvan et al., 1996a).

1.4.4. Progresión de tau y estadiaje de la PSP

A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas como la EA o la EP, en las que se han definido distintos estadios de progresión de la enfermedad, la evolución por estadios en la PSP no está igualmente definida. En 2007, Williams et al., propusieron un esquema de la progresión de los depósitos de proteína tau en la PSP. La muestra que analizaron fue de 42 casos de PSP (23 casos de la forma clásica y 19 de fenotipos subcorticales). En este trabajo se propone un *score* de tau basado en la intensidad de los depósitos de tau oligodendrogiales e hilos neuropílicos en regiones específicas (SN, caudado y núcleo dentado). Utilizaron estas mediciones porque se correlacionaban bien con la carga total de tau. Se definió así un gradiente de patología tau que partía desde las regiones más susceptibles y constantemente afectadas (STN, SN y GP), que seguía por la afectación de otras regiones (córtex frontal posterior, núcleo dentado, sustancia blanca cerebelosa, núcleos pontinos) y continuaba hasta la afectación de otras regiones neocorticales (córtex frontal anterior y parietal) (Williams et al., 2007a).

En 2020, en el estudio internacional liderado por Kovacs et al., se profundizó en el patrón de propagación de los depósitos de tau en la PSP. En este trabajo se realizó un estudio de probabilidad condicional mediante el análisis de la relación de la intensidad de los depósitos de tau en varias regiones de 81 casos de PSP-RS. Así, identificaron patrones diferenciales de propagación en función del subtipo celular afectado. Según el modelo, la afectación de tau comenzaría en neuronas troncoencefálicas (SN y LC) y de núcleos subcorticales (GP, STN) precediendo a la afectación oligodendroglial (que se iniciaría en el GP) y astroglial (que comenzaría en el núcleo estriado). Con la evolución de la enfermedad, en los 3 tipos celulares, se produciría una progresión bidireccional: rostral (implicando más núcleos subcorticales y regiones corticales con gradiente fronto-parieto-témporo-occipital) o caudal (afectando a más núcleos troncoencefálicos y cerebelo). Sin embargo, esta progresión sería diferente entre los distintos tipos celulares. Así, en la corteza, la afectación astroglial precedería a la afectación neuronal u oligodendroglial; mientras que, en el cerebelo, en estadios moderados se encontraría afectación neuronal y oligodendroglial, y en fases avanzadas se afectarían los astrocitos. También en el estriado y GP los depósitos astrogliales y oligodendrogiales precederían a los neuronales (Kovacs et al., 2020) (Figura 9).

Figura 9. Progresión de los depósitos de proteína tau en la PSP.



Procedente de Kovacs et al., 2020.

La figura muestra el patrón de propagación de los depósitos de tau propuesto por los autores, estratificado por los tipos celulares (neuronal, astroglial y oligodendroglial).

Además, en este trabajo se establecen unas recomendaciones para el estadiaje neuropatológico de la PSP basado en los depósitos de tau en 6 regiones estratégicas (GP, STN, estriado, núcleo dentado y córtex frontal y occipital) (Figura 10).

Figura 10. Estadiaje de la PSP.

REGION	GP		STN		STR		FR		DE/CB		OC
Cell Stage	N/O		N		A		A		N/O		A
1	+/++	AND/OR	+/++	AND/OR	+/++	AND	-	AND	-	AND	-
2	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++	AND	-/+	AND/OR	-/+	AND	-
3	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++	AND	-/+ +	AND	+ +	AND	-
4	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++	AND	+ ++/+++ ++/+++	AND	++/+++ ++/+++ +	AND	- -/+
5	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++	AND	+ ++/+++ ++/+++	AND	++/+++ ++/+++ +	AND	+
6	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++	AND	++/+++ ++/+++ +	AND	++/+++

Procedente de Kovacs et al., 2020

La figura muestra la propuesta de los autores para el estadiaje de la PSP basado en el análisis semicuantitativo de los depósitos de tau en estructuras celulares concretas y regiones cerebrales específicas. N, neuronal; O, oligodendroglial; A, astrogial. GP, globo pálido; STN, núcleo subtalámico; STR, estriado; FR, córtex frontal; DE/CB, núcleo dentado/sustancia blanca cerebelosa; OC, córtex occipital.

Este esquema ha sido validado en una serie neuropatológica independiente de 35 casos de PSP (Briggs et al., 2021). Estos autores proponen completar el estadiaje con criterios cuantitativos (nº de células/campo de 40x) específicos para cada región con el fin de evitar la variabilidad entre observadores (Briggs et al., 2021). Al analizar los casos tras la aplicación del estadiaje no identificaron una asociación entre los estadios patológicos y la edad o duración de la enfermedad. Sin embargo, sí encontraron una asociación directa entre los estadios patológicos y la puntuación en escalas clínicas tras realizar diversos ajustes para evitar el posible sesgo del tiempo transcurrido entre la última valoración clínica y el fallecimiento (Briggs et al., 2021).

1.4.5. Copatología

La comorbilidad neuropatológica o copatología consiste en la expresión de depósitos de diferentes proteínas en un mismo cerebro. Estos depósitos proteicos pueden encontrarse en diferentes grados de agregación fibrilar, y pueden afectar a diferentes tipos celulares o diferentes regiones encefálicas.

Todos estos aspectos están influidos por factores genéticos, epigenéticos, por el género, la edad y por factores exógenos como la coexistencia de patología vascular u otras enfermedades sistémicas (Kovacs, 2019).

Existen varios factores que podrían determinar el desarrollo de copatología en las enfermedades neurodegenerativas. Uno de ellos podría ser la edad (Kovacs, 2019; Robinson et al., 2018; Spires-Jones et al., 2017). Otro factor es la sinergia que podría establecerse entre dos proteínas de forma que los depósitos de una podrían inducir cambios que desencadenen el mal plegamiento de la otra. Este fenómeno, conocido como *cross-seeding*, ha sido reproducido in vitro y en modelos animales (Soto and Pritzkow, 2018; Spires-Jones et al., 2017). Por último, el depósito anómalo de dos proteínas podría ser debido a una vía alterada común compartida en el proceso de degeneración de ambas proteínas (Kovacs, 2019).

La PSP es la taupatía primaria con mayor grado de copatología asociada (Robinson et al., 2018). En un 71-92% de series recientes de PSP se ha descrito comorbilidad patológica en, siendo la EA la copatología más frecuente, que está presente hasta en un 57-84% de los casos. Otras patologías identificadas en estas series fueron: patología microvascular cerebral (65%), AGD (58%) angiopatía amiloide (25%), enfermedad por CL (8-22%) o depósitos de TDP-43 (*TAR DNA-binding protein 43*) (8-16%), (Jecmenica Lukic et al., 2020; Robinson et al., 2018, 2020).

Respecto a la copatología por alfa-sinucleína (α -syn) en forma de cuerpos de Lewy (CL) en la PSP, su frecuencia varía entre un 8% y un 31,5% (Jecmenica Lukic et al., 2020; Keith-Rokosh and Ang, 2008; Mori et al., 2002; Robinson et al., 2018; Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006).

El grupo de la clínica Mayo, describió la co-localización de ovillos neurofibrilares de tau 4R y CL en neuronas aisladas del nbM y del LC con técnicas de doble inmunotinción (Uchikado et al., 2006). La distribución de los CL era similar a la de la enfermedad por CL, con alguna excepción al esquema de progresión descrito por Braak (Braak et al., 2003) lo que sugiere que la presencia de CL en la PSP es un proceso independiente de la taupatía (Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006).

El grado en el que influye la copatología en la expresión clínica de las enfermedades neurodegenerativas no está claro. Por una parte, el hallazgo de copatología en estudios de autopsias de personas, aparentemente asintomáticas sugiere que no tienen repercusión clínica (Elobeid et al., 2016). Por otro lado, en el campo de estudio de las sinucleopatías, la copatología

con cambios tipo EA se asocia con el deterioro cognitivo en estudios retrospectivos de series patológicas (Colom-Cadena et al., 2017; Robinson et al., 2018). También en la CBD se ha relacionado la presencia de depósitos de TDP43 con un fenotipo específico de la enfermedad (Koga et al., 2018).

En la PSP, varios estudios han analizado la presencia de copatología (Jecmenica Lukic et al., 2020; Robinson et al., 2020) Según estos trabajos, la carga de tau influye más en las manifestaciones clínicas y en la progresión de la enfermedad que la copatología (Jecmenica Lukic et al., 2020; Robinson et al., 2020). En este sentido, el grupo de la clínica Mayo, no encontró diferencias en puntuaciones de baterías cognitivas ente 5 casos de PSP con cambios tipo EA asociados frente a 27 casos sin EA (Koga et al., 2017). En otra serie americana que analizó 108 casos de PSP, identificaron que existía una correlación entre los síntomas motores, disejecutivos, del lenguaje y visuoespaciales con la carga de tau (depósitos característicos de PSP) pero no con el estadio de Braak de la EA (Robinson et al., 2020). Por último, en la serie de del PSP-SG de 101 casos, en una regresión logística multinominal no encontraron relación entre la frecuencia o el inicio de los síntomas cardinales de la enfermedad y la presencia de copatología, sugiriendo que es que la taupatía primaria asociada a la PSP, y no la copatología, la responsable de la expresión clínica de la enfermedad (Jecmenica Lukic et al., 2020).

1.5. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la PSP son inestabilidad postural, parkinsonismo, disfunción oculomotora y alteraciones cognitivas que aparecen precozmente en el fenotipo PSP-RS o forma clásica de la enfermedad. En los últimos 15 años se han definido otros fenotipos de PSP diferentes a la forma clásica, que difieren de ésta fundamentalmente en los síntomas y signos clínicos de comienzo de la enfermedad y la supervivencia (Boxer et al., 2017).

1.5.1. Fenotipos clínicos

Los criterios clínicos que se emplean para el diagnóstico de cada uno de los fenotipos de PSP se recogen más adelante en el apartado de "diagnóstico de la enfermedad" de esta introducción (Tablas 4-7 y figura 13).

1.5.1.1. Síndrome de Richardson (PSP-RS)

Es el fenotipo clásico de la enfermedad que se caracteriza por la aparición precoz de inestabilidad postural con caídas, parálisis supranuclear de la mirada, parkinsonismo simétrico con rigidez de predominio axial, signos pseudobulbares como disartria y disfagia y diversos grados de deterioro cognitivo de características frontales (Steele et al., 1964; Williams et al., 2005).

Es el fenotipo de PSP más frecuente y representa en torno al 24-59,3% de los casos (Gazzina et al., 2019; Grimm et al., 2020; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014; Robinson et al., 2020) y el de menor supervivencia, que oscila en torno a los 6-7,3 años desde el inicio de los síntomas (Gazzina et al., 2019; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014; Sakae et al., 2019).

1.5.1.2. Fenotipos atípicos subcorticales

1.5.1.2.1. PSP con parkinsonismo (PSP-P)

En 2005, Williams et al. describieron clínicamente el primer fenotipo diferente a la PSP-RS, denominado PSP-P. Analizaron 103 casos neuropatológicamente confirmados de PSP y encontraron dos grupos diferenciados: la forma clásica (54% de los casos) y el nuevo fenotipo (33%) caracterizado por un parkinsonismo asimétrico, distonía extra-axial, temblor y respuesta inicial a levodopa. La presencia del temblor era variable, mientras que las caídas o la oftalmoparesia, se desarrollaban más tarde o podían no aparecer (Williams and Lees, 2010; Williams et al., 2005). Las manifestaciones clínicas que se recomendaban para su diagnóstico incluían la presencia de bradicinesia, temblor y distonía extra-axial en ausencia de inestabilidad postural, caídas, alteraciones oculomotoras o demencia; mientras que un inicio asimétrico y la respuesta a tratamiento con L-dopa apoyaban su diagnóstico.

Es el segundo fenotipo más frecuente tras la forma clásica con una incidencia del 9,7-25% en las series neuropatológicas (Gazzina et al., 2019; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014; Robinson et al., 2020). Tiene una supervivencia mayor respecto a la forma clásica (Williams et al., 2005) y a otros fenotipos (Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014) con una mediana en torno a 9,1-12,8 años (Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; O'Sullivan et al., 2008; Respondek et al., 2014; Williams et al., 2005).

El fenotipo PSP-P puede ser difícil de distinguir de la EP. La ausencia de síntomas prodrómicos propios de la EP como hiposmia, trastorno de conducta del sueño REM (*rapid eye movement*) y estreñimiento, junto con la precoz presencia de caídas y alteraciones visuales apoyan la sospecha diagnóstica de PSP-P (Painous et al., 2020) mientras que la presencia de discinesias inducidas por levodopa, disfunción autonómica y alucinaciones visuales van más a favor del diagnóstico de una EP (Williams and Lees, 2010).

Desde el punto de vista neuropatológico, el grupo de Williams et al. en 2007, comparó la intensidad y distribución de los depósitos de proteína tau entre PSP-RS (22 casos) y PSP-P (14 casos). El grupo de PSP-RS presentó mayor carga de tau en todas las regiones analizadas excepto en el STN, putamen, sustancia gris temporal GP externo; en las que no alcanzó diferencias significativas respecto a PSP-RS. Este grupo demostró que la PSP-P estaba relacionada con una menor carga global de tau y más restringida al STN, SN y GP (Williams et al., 2007a). Estos hallazgos fueron consistentes en otras series neuropatológicas posteriores (Jellinger, 2008; Robinson et al., 2020). En el estudio de Kovacs et al., PSP-RS presentó mayor carga de tau global que en PSP-P exclusivamente en el GP, mayor carga de tau oligodendroglial en estructuras subcorticales y corticales, y mayor carga de tau astrogial en regiones corticales (Kovacs et al., 2020).

1.5.1.2.2. PSP con congelación de la marcha (PSP-PGF)

En 2007, se describió este fenotipo caracterizado por congelación de la marcha, de la escritura o del habla y se establecieron los primeros criterios para su diagnóstico centrados en la presencia de una congelación de la marcha o del habla, en ausencia de patología vascular y sin desarrollo de parkinsonismo, alteraciones oculomotoras o deterioro cognitivo durante los primeros cinco años de evolución de la enfermedad.

La PSP-PGF es un fenotipo poco frecuente (Kovacs et al., 2020) y oscila entre el 0,9-9% en las distintas series de PSP (Gazzina et al., 2019; Grimm et al., 2020; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020), incluso sin representación en alguna de ellas (Respondek et al., 2014). Parece tener una mayor incidencia en países orientales pudiendo existir algún factor de riesgo genético no identificado (Yokoyama et al., 2016). La expresión diferencial de un polimorfismo de TRIM11 (Jabbari et al., 2018) podría ser uno de los factores genéticos que determine el desarrollo de fenotipos subcorticales de PSP.

Al igual que el fenotipo PSP-P, la PSP-PGF tiene una duración de la enfermedad mayor que la forma clásica (Williams et al., 2007b) con una supervivencia mediana de 9,5-16 años (Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Williams et al., 2007b). Analizado conjuntamente con el fenotipo PSP-P, se ha descrito un riesgo de muerte hasta 6 veces menor que el resto de subtipos (Guasp et al., 2021).

Desde el punto de vista patológico, la PSP-PGF se caracteriza por una grave degeneración del GP, la SN y el STN con respecto relativo de los núcleos pontinos y el núcleo dentado. En comparación con PSP-RS, tiene una carga global de tau menor, con menos depósitos en el córtex motor, estriado y cerebelo (Ahmed et al., 2008; Williams et al., 2007b). La degeneración palido-nigro-luysiana (PNLA) se ha considerado que podría ser el sustrato neuropatológico de la PSP-PGF (Ahmed et al., 2008).

1.5.1.2.3. PSP con inestabilidad postural (PSP-PI)

Este fenotipo se caracteriza por caídas e inestabilidad precoces sin desarrollo temprano de oftalmoparesia y fue descrito a partir de series de casos con confirmación neuropatológica de PSP (Birdi et al., 2002). En 2014, Respondek et al, establecen por primera vez los criterios para el diagnóstico de este fenotipo, definido por la presencia de inestabilidad postural con caídas en los 2 primeros años de la evolución y la ausencia de oftalmoparesia o alteración de las sacadas. En las series anatomopatológicas de PSP supone un 6,1-18 % de los casos (Gazzina et al., 2019; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014). Representa un porcentaje mayor cuando se aplican los criterios de la Sociedad Internacional de Trastornos del Movimiento (MDS, *Movement Disorder Society*) para el diagnóstico de PSP (PSP-MDS) en una fase temprana de la enfermedad (26%) y disminuye cuando se aplican en la última valoración clínica antes del fallecimiento (Grimm et al., 2020).

Aunque se ha descrito un caso de PSP-PI con confirmación neuropatológica y una larga supervivencia (Kurz et al., 2016), la evolución habitual de este fenotipo es converger en el fenotipo PSP-RS con el paso del tiempo (un 60% a los 4 años y un 70% a los 6 años) (Grimm et al., 2020). Tiene una supervivencia media de 7,1-8,2 años (Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014). El fenotipo PSP-PI muestra una mayor carga de tau, fundamentalmente neuronal, en varias regiones corticales y subcorticales respecto a PSP-RS (Kovacs et al., 2017).

1.5.1.2.4. PSP con alteración óculo-motora (PSP-OM)

Este fenotipo se caracteriza por una alteración oculomotora, con oftalmoparesia o sacadas anormales, en ausencia de inestabilidad postural o caídas en los primeros años. Los criterios para su diagnóstico se definieron por primera vez en el trabajo de Respondek et al. en 2014 (Respondek et al., 2014) donde representaba el 7% de todos los casos mientras que en series posteriores su frecuencia ha sido en torno al 1,5-3,4%, (Gazzina et al., 2019; Grimm et al., 2020; Kovacs et al., 2020). Su supervivencia media es similar a la forma clásica (4,4-7,4 años) y no se han realizado estudios comparativos de su carga de tau con la de otros fenotipos (Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014).

1.5.1.3. Fenotipos atípicos corticales

1.5.1.3.1. PSP con síndrome corticobasal (PSP-CBS)

Este fenotipo se caracteriza por la presencia de un síndrome corticobasal, con rigidez asimétrica, apraxia o distonía apendicular, fenómeno de la mano alien, hiperreflexia, alteración de la sensibilidad cortical, inestabilidad postural o deterioro cognitivo frontal.

Es el fenotipo cortical de PSP menos frecuente con una incidencia del 4-10% (Gazzina et al., 2019; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Ling et al., 2014; Respondek et al., 2014). Tiene una supervivencia media de 5,7-11 años (Boeve et al., 1999; Gazzina et al., 2019; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014; Tsuboi et al., 2005).

Desde el punto de vista neuropatológico, Tsuboi et al., compararon 5 casos de PSP-CBS y 8 de PSP-RS presentando sus diferencias clínico-patológicas. Identificaron que el fenotipo PSP-CBS tenía una carga global de tau mayor que PSP-RS, en el córtex frontal medio y en el parietal inferior, sin encontrar diferencias en el córtex motor o en el cíngulo (Tsuboi et al., 2005). En 2014, Ling et al., no encontraron diferencias entre PSP-CBS y PSP-RS respecto a la tau total pero el fenotipo PSP-CBS presentó mayor carga de tau cortical global y en algunas regiones específicas (córtex frontal posterior, frontal anterior y sustancia blanca parietal) mientras que el fenotipo PSP-RS presentó una carga de tau mayor en los ganglios basales (Ling et al., 2014). En 2020, Kovacs et al., encontraron que los casos de PSP-CBS tenían un mayor acúmulo de tau cortical frontal (predominantemente astrogliar) que PSP-RS (astrogliar), PSP-PI (oligodendrogliar) y PSP-P (astrogliar y oligodendrogliar). Respecto a otros fenotipos corticales, PSP-CBS mostraba una mayor carga de tau total en córtex frontal y mayor carga de tau

oligodendroglial en la amígdala que el fenotipo PSP demencia frontal (PSP-F) (Kovacs et al., 2020).

1.5.1.3.2. PSP demencia frontal (PSP-F)

Este subtipo se presenta con manifestaciones de la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFT), con deterioro cognitivo de perfil disejecutivo y alteraciones conductuales como desinhibición, apatía, pérdida de empatía, estereotipias o hiperoralidad (Donker Kaat et al., 2007; Hassan et al., 2012; Neary et al., 1998; Rascovsky et al., 2011; Sakae et al., 2019). En las series neuropatológicas de PSP, su frecuencia es de un 6,5-21% (Gazzina et al., 2019; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014; Robinson et al., 2020) siendo el fenotipo cortical más frecuente en varias de ellas. Aunque inicialmente se describió que tenía una edad de inicio más temprana que la forma clásica (Donker Kaat et al., 2007), esto no se ha confirmado en otras series. La supervivencia media de este fenotipo es de 4,6-9 años (Donker Kaat et al., 2007; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014; Sakae et al., 2019).

Desde el punto de vista neuropatológico, Sakae et al., describieron que el fenotipo PSP-F tenía mayor patología tau neuronal y oligodendroglial en la circunvolución frontal superior y temporal inferior que PSP-RS (Sakae et al., 2019). En trabajos posteriores PSP-F mostraba mayor carga de tau cortical que PSP-P y mayor tau cortical oligodendroglial que PSP-PI. Los otros fenotipos corticales (tanto PSP-CBS como PSP-SL) presentaban mayor carga de tau cortical que PSP-F en el córtex frontal (Kovacs et al., 2020).

1.5.1.3.3. PSP con alteración del habla y el lenguaje (PSP-SL)

El fenotipo PSP-SL incluye aquellas formas de PSP que se presentan con las variantes de las afasias primarias de la DFT: afasia primaria progresiva no fluente (PNFA) y afasia semántica (SD).

La descripción inicial de este fenotipo proviene de estudios neuropatológicos aislados de casos de PSP que habían comenzado con una afasia primaria progresiva no fluente y, más tarde, desarrollaron parkinsonismo, alteraciones oculomotoras u otros signos propios de la PSP (Boeve et al., 2003; Mochizuki et al., 2003). El fenotipo PSP-SD se definía por primera vez en las recomendaciones de Respondek en 2014, siendo un síndrome más característico de las tardopatías e infrecuente en las taupatías (Josephs et al., 2006a; Respondek et al., 2014; Spinelli et al., 2017).

El fenotipo PSP-SL tiene una prevalencia variable en las series neuropatológicas de PSP, de entre el 3-9,3% (Gazzina et al., 2019; Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020), sin representación en alguna de ellas (Respondek et al., 2014; Robinson et al., 2020). Su supervivencia también es variable de 6,9-11 años.

El fenotipo PSP-PNFA presenta más patología tau (oligodendroglial e hilos neuropílicos neuronales) en la circunvolución frontal superior y córtex temporal que la PSP-RS; y menos patología (oligodendroglial) en el STN y sustancia blanca cerebelosa (Josephs et al., 2005). Estos resultados estaban en consonancia con los obtenidos mediante volumetría por resonancia magnética (RM) que mostraban diferencias respecto a la atrofia prefrontal y subcortical entre la PSP-PNFA y la PSP-RS (Rohrer et al., 2010). En el estudio de Kovacs et al., el grupo de 10 casos de PSP-SL, tenía mayor carga de tau en varias regiones corticales que el resto de fenotipos de PSP, excepto PSP-CBS. Otras diferencias que se encontraron en este trabajo fueron una mayor carga de tau oligodendroglial en el GP en PSP-RS respecto a PSP-SL y mayores depósitos subcorticales (en el GP y SN) en PSP-SL que en PSP-P.

1.5.1.4. Otros fenotipos de PSP

El grupo de estudio que definió los criterios PSP-MDS (Höglinger et al., 2017) descartó incluir como fenotipo de PSP a las formas con afectación predominante de primera motoneurona o ataxia cerebelosa porque se reducía la capacidad de estos criterios para discriminar entre la PSP y la esclerosis lateral amiotrófica o la forma cerebelosa de la AMS. Sin embargo, hay autores que consideran recomendable seguir teniendo presente la existencia de estos fenotipos para poder ahondar en el conocimiento sobre ellos (Ali et al., 2019a).

1.5.1.4.1. PSP con afectación cerebelosa (PSP-C)

Hay varios estudios neuropatológicos de casos de PSP que clínicamente debutaron con una ataxia cerebelosa de la marcha o extremidades que plantean la existencia de un fenotipo PSP-C (Iwasaki et al., 2013; Kanazawa et al., 2009, 2013; Koga et al., 2016; Lee et al., 2016). Estos casos tenían más inclusiones de tau en las células de Purkinje y mayor carga de tau y pérdida neuronal en el núcleo dentado que el resto de casos de PSP (PSP-RS y PSP-P) (Iwasaki et al., 2013; Kanazawa et al., 2009). Sin embargo, estos hallazgos no se confirmaron en la serie de Koga et al., que tampoco encontraron diferencias entre PSP-C y otros fenotipos en otras regiones como el núcleo olivar inferior, núcleos pontinos, STN, SN o el GP.

La frecuencia de este fenotipo es baja (0-1%) en las series americanas o europeas de PSP previas a los criterios PSP-MDS (Koga et al., 2016; Respondek et al., 2014), aunque tuvo una incidencia mayor (11%) en las series de población asiática (Kanazawa et al., 2009). Según la revisión de todos los casos de PSP-C publicados hasta 2019, su supervivencia media es de 6 años (Ando et al., 2020).

En el trabajo original de Steele et al., 4 de los 9 pacientes presentaban ataxia axial y de extremidades, siendo en uno de ellos la manifestación inicial. Sin embargo, la ataxia se consideró criterio de exclusión en los criterios NINDS para el diagnóstico clínico de PSP (Litvan et al., 1996b; Steele et al., 1964). Los criterios PSP-MDS consideraron la presencia de ataxia apendicular prominente como criterio de exclusión, pero no así la ataxia de la marcha (Höglinger et al., 2017).

El diagnóstico diferencial más difícil de este fenotipo es con la forma cerebelosa de la AMS (Koga et al., 2016). En este sentido, se ha descrito que una edad de inicio mayor, la presencia de caídas precoces u oftalmoparesia y la ausencia de disautonomía apoyarían al diagnóstico de PSP-C (Kanazawa et al., 2009).

1.5.1.4.2. PSP con afectación de 1ª motoneurona

La descripción de este subtipo se hizo en 2006 en un grupo de pacientes con síntomas de afectación de primera motoneurona que mostraban en el estudio patológico una degeneración grave del tracto corticoespinal. Estos casos también tenían inclusiones globulares oligodendrogiales y, posteriormente, han sido considerados como otro tipo de taupatía 4R que fenotípica y neuropatológicamente se parece a la PSP, la GGT (Ahmed et al., 2013; Josephs et al., 2006b). En 2012, se describió un caso similar que cursó clínicamente como un síndrome de primera motoneurona de larga evolución (12 años) sin alteraciones oculomotoras, parkinsonismo, afectación de segunda motoneurona o demencia y con estudio neuropatológico compatible con una PSP, aunque no se especifica si había inclusiones gliales características de la GGT (Nagao et al., 2012).

La afectación de la vía piramidal, incluyendo la médula espinal, puede ser frecuente en la PSP y se afecta con más intensidad en el fenotipo PSP-RS que el grupo de fenotipos atípicos (PSP-CBS, PSP-SL, PSP-P y PSP-PGF) (Stejskalova et al., 2019).

1.5.2. Fase pre-diagnóstico

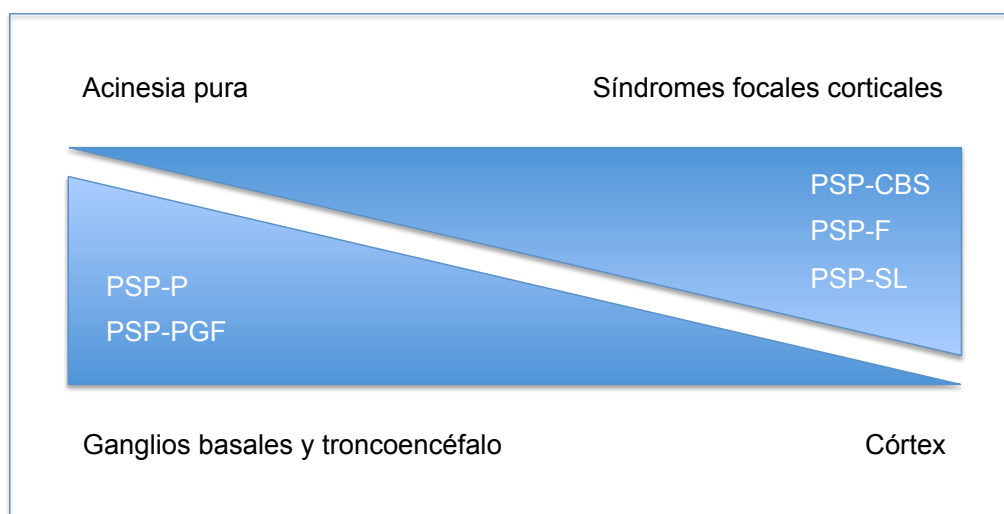
La presencia de hallazgos neuropatológicos de PSP sin evidencia clínica de demencia, parkinsonismo, trastorno de la marcha u otro síndrome neurológico se ha definido como PSP incidental (Evidente et al., 2011; Oshima et al., 2004). En una serie de 119 autopsias de voluntarios sanos la presencia de hallazgos neuropatológicos de PSP se encontró en el 3% de los casos (Dugger et al., 2014).

En dos series de autopsias de población japonesa se identificaron casos con hallazgos leves sugestivos de PSP consistentes en una menor intensidad y distribución de los depósitos de tau, insuficientes para cumplir criterios NINDS. (Nogami et al., 2015; Yoshida et al., 2017). El análisis retrospectivo de estos casos demostró que el 25-33% presentaban demencia, el 33,3% alteraciones de la marcha y hasta el 50% depresión (Nogami et al., 2015; Yoshida et al., 2017) y fueron considerados como fases iniciales de la enfermedad. En esta línea, Painous et. al, analizaron retrospectivamente los síntomas previos al diagnóstico en pacientes con PSP. En una serie clínica de 50 casos de PSP, comparada con 50 casos con diagnóstico de EP y 50 controles sanos, estudiaron los síntomas que presentaron desde al menos un año antes del diagnóstico. Encontraron que los pacientes con diagnóstico de PSP tuvieron más alteraciones visuales, motoras, cognitivas, conductuales y mareos que los diagnosticados de EP. Además, alguno de estos síntomas podía anticiparse hasta 10 años antes del diagnóstico. No encontraron diferencias significativas al comparar estos resultados entre los distintos fenotipos clínicos de PSP (Painous et al., 2020). Igualmente, en el seguimiento prospectivo de la cohorte del biobanco del Reino Unido, identificaron que los pacientes que finalmente se diagnosticaron de PSP, presentaron peor rendimiento en determinadas funciones cognitivas y motoras en los años previos al diagnóstico respecto a controles (Street et al., 2022).

1.5.3. Espectro clínico-patológico

Teniendo en cuenta todo lo expuesto hasta ahora sobre los fenotipos de la PSP, se acepta que la base patológica que diferencia los distintos fenotipos es la diferente intensidad y localización de los depósitos de la proteína tau encefálica. Así, se plantea que la PSP abarca un espectro clínicopatológico amplio donde se situarían, en un extremo, los fenotipos subcorticales con afectación predominante troncoencefálica y subcortical; y en el otro, los fenotipos corticales con mayor afectación en regiones corticales (Dickson et al., 2010) (Figura 11).

Figura 11. Espectro clínico-patológico de la PSP.



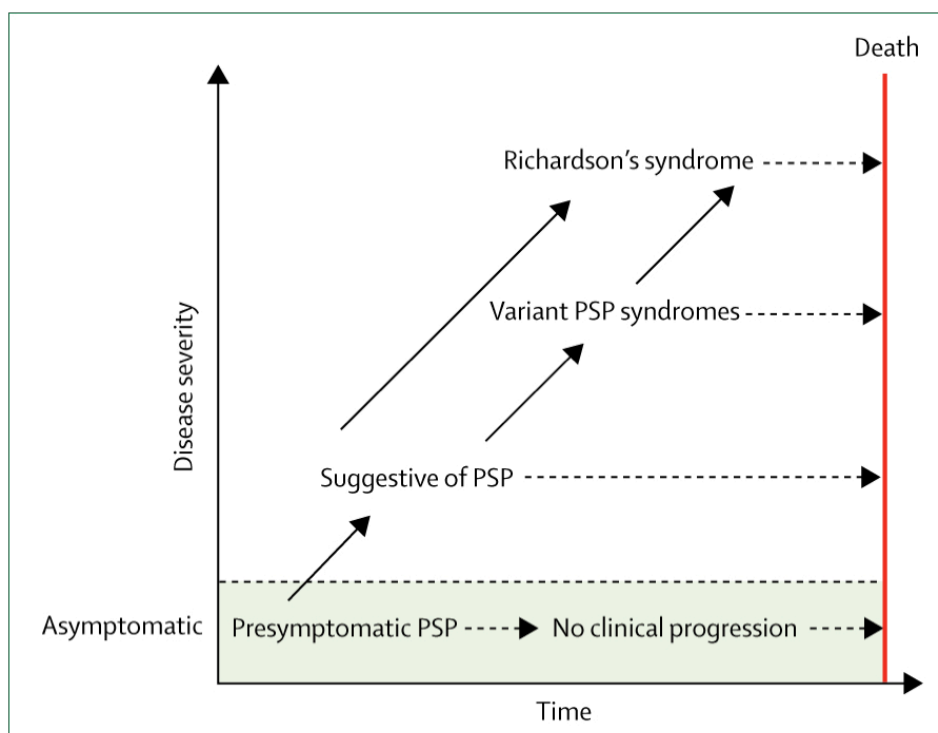
Adaptado de Dickson et al., 2010.

La figura propone un espectro clínico de la PSP en cuyos extremos se encontrarían, por un lado, los fenotipos subcorticales con una afectación predominante en los ganglios basales y troncoencéfalo; y en el otro, los fenotipos corticales con una afectación predominante cortical. PSP-P, PSP-Parkinsonismo; PSP-PGF, PSP con congelación de la marcha; PSP-CBS, PSP con síndrome córticobasal; PSP-F, PSP con demencia frontal; PSP-SL, PSP con alteración del lenguaje y del habla.

1.5.4. Evolución natural de la enfermedad

Al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas es probable que exista una fase presintomática de la PSP en la que los cambios neuropatológicos no alcanzan el umbral necesario para producir manifestaciones clínicas de la enfermedad (Evidente et al., 2011; Nogami et al., 2015; Yoshida et al., 2017). Posteriormente, la aparición de síntomas leves o aislados se corresponderían con el grupo "sugestivo de PSP", que no llegan a cumplir los grados de mayor certeza diagnóstica. En fases más avanzadas, este grupo "sugestivo de PSP" evolucionaría hacia la expresión clínica de la forma clásica o de otros fenotipos clínicos (Boxer et al., 2017; Höglinger et al., 2017). La mayor parte de los casos con fenotipos atípicos de PSP desarrollan los síntomas característicos de la forma clásica durante la evolución de la enfermedad (Respondek et al., 2014; Williams and Lees, 2009) lo que sugiere que todos los fenotipos confluyen en el fenotipo PSP-RS al final de la enfermedad (Figura 12).

Figura 12. Modelo evolutivo hipotético de la PSP.



Procedente de Boxer et al., 2017.

En la figura se propone la PSP como un continuo patológico desde una fase presintomática, pasando por una fase paucisintomática o sugestiva de la enfermedad, hasta llegar a una fase clínicamente florida en la que, en muchos casos, se cumplirían los criterios para el diagnóstico clínico. No todos los casos presintomáticos o sugestivos de la enfermedad evolucionarían a un fenotipo de PSP claramente determinado.

El desarrollo de síntomas motores, bulbares y cognitivos en la PSP conduce a la dependencia en estos pacientes (Morgan et al., 2020). En un metanálisis realizado en 2017 se identificó que la disfagia precoz, los síntomas cognitivos o las caídas eran predictores de mortalidad en la PSP (Glasmacher et al., 2017), siendo la neumonía la causa de muerte más frecuente (Litvan et al., 1996c). En la misma línea, en un estudio retrospectivo sobre casos con diagnóstico clínico de PSP en población china (21 casos) se identificaron como factores predictores de mortalidad el desarrollo de apatía, disfagia, parálisis vertical de la mirada, estrés del cuidador, úlceras por presión y neumonía (Shea et al., 2019).

Como se ha comentado, el fenotipo clínico influye en el pronóstico de la PSP (Glasmacher et al., 2017; Respondek et al., 2014; Williams et al., 2005). En el metanálisis previamente mencionado, la presencia del fenotipo PSP-RS era un claro factor relacionado con la mortalidad (Glasmacher et al., 2017).

Por otra parte, la relación entre los depósitos de la proteína tau y la duración de la enfermedad no está claramente definida. El grupo de la clínica Mayo, en una serie de 97 cerebros de PSP sin copatología, describió unos resultados que diferían en función del tipo celular analizado. Encontraron una correlación negativa entre la supervivencia y la presencia de *coiled bodies* o hilos neuropílicos de origen oligodendroglial; y una correlación positiva entre supervivencia e hilos neuropílicos de origen neuronal o astrocitos en el cortex motor (Josephs et al., 2006c). Posteriormente, se encontró una correlación negativa entre la carga de tau y la supervivencia, siendo los casos con mayor carga global de tau los que tenían una evolución más fulminante (Ahmed et al., 2008; Williams et al., 2007a, 2007b). Sin embargo, en un estudio reciente, Guasp et al., no identificaron una asociación entre la carga de tau y la supervivencia, que sí se relacionaba con el fenotipo clínico (Guasp et al., 2021). Estos resultados, plantean que en la relación entre la supervivencia y la taupatía de la PSP participen otros factores como el tipo celular donde se produce el depósito de tau, la pérdida neuronal o la posible existencia de cepas diferentes de la proteína (Narasimhan et al., 2017).

1.6. Diagnóstico de la enfermedad

El diagnóstico de la PSP es clínico y desde su descripción se han ido estableciendo distintos criterios para establecer un diagnóstico más precoz y sensible (Höglinger et al., 2017; Litvan et al., 1996b; Respondek et al., 2014).

En un estudio previo a la aplicación de los criterios PSP-MDS (1990-2016) en un centro específico de trastornos del movimiento americano, identificaron que el tiempo de demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico está mejorando respecto a las décadas pasadas, con una latencia en torno a 29 meses en el periodo de 2010-2016 respecto a 40 meses entre 1990-2009 (Mamarabadi et al., 2018). Sin embargo, en otro estudio más reciente con una muestra menor y aplicando los criterios PSP-MDS identificaron una mediana de 81 meses hasta el diagnóstico (Painous et al., 2020). Esta latencia era significativamente diferente según el fenotipo de PSP, con una mediana de 70 meses para el diagnóstico del fenotipo PSP-RS y en torno a 110-120 meses, para los fenotipos subcorticales (Painous et al., 2020).

El desarrollo de biomarcadores en el campo de la neuroradiología, medicina nuclear o del análisis bioquímico de fluido biológicos (LCR o suero) en la PSP está dirigido a identificar el proceso neuropatológico de la PSP para diferenciarlo de otros parkinsonismos o demencias (Shoeibi et al., 2019a). Sin embargo, hasta la fecha, no hay ningún biomarcador que permita diagnosticar con certeza la PSP *premortem*, y su diagnóstico definitivo sigue siendo neuropatológico.

1.6.1. Criterios de diagnóstico

1.6.1.1. Criterios NINDS para el diagnóstico clínico de PSP

En 1996, un grupo de expertos realizó un consenso para definir los criterios para el diagnóstico clínico de la PSP (Tabla 3). Se describieron 3 categorías con distinto grado de certeza diagnóstica: posible, probable y definitiva. La "PSP posible" requería un inicio posterior a los 40 años junto con una progresión gradual, y con el desarrollo de, bien parálisis supranuclear de la mirada vertical o inestabilidad con caídas en el primer año de evolución de la enfermedad. La clasificación de "PSP probable" requería tanto la presencia de parálisis de la mirada vertical como la de inestabilidad con caídas en el primer año, además del inicio posterior a los 40 años y la progresión gradual. En ambos casos no debían de estar presentes los criterios de exclusión que orientaban a otras enfermedades. La PSP posible o probable con histopatología típica de la enfermedad se consideraba PSP definitiva. También se describían síntomas y signos que, sin formar parte de los criterios, apoyaban el diagnóstico (Litvan et al., 1996c).

Estos criterios son muy específicos para el diagnóstico del fenotipo PSP-RS, pero tienen una baja sensibilidad para el diagnóstico de PSP en fases tempranas de la enfermedad, sobre todo para los fenotipos atípicos que se han descrito en las últimas dos décadas (Josephs and Dickson, 2003; Osaki et al., 2004; Respondek et al., 2013).

Tabla 3. Criterios clínicos para diagnóstico de PSP (Litvan et al., 1996)

PSP PROBABLE

1. Progresión gradual de las manifestaciones clínicas
2. Inicio en edad mayor de 40 años
3. Exclusión de otros diagnósticos (criterios de exclusión)
4. Parálisis supranuclear de la mirada vertical
5. Inestabilidad postural con caídas en el primer año

PSP POSIBLE

- Cumplen puntos 1 a 3
- Cumplen algún punto del 4 al 5

Criterios de exclusión:

Encefalitis reciente	Signos cerebelosos prominentes
Síndrome de la mano alien	Disautonomía temprana
Alteración sensitiva cortical o déficit focal	Parkinsonismo asimétrico
Psicosis sin relación con tratamiento dopaminérgico	Anomalía estructural en neuroimagen
Demencia cortical tipo Alzheimer	Whipple + en PCR de LCR

Criterios de apoyo:

Parkinsonismo simétrico proximal	Disartria o disfagia precoces
Distonía cervical en retrocollis	Deterioro cognitivo precoz
Ausencia de respuesta a levodopa	

PSP DEFINITIVA

PSP probable o posible con confirmación anatomopatológica

Adaptado de Litvan et al. 1996

1.6.1.1. Clasificación de "fenotipos predominantes" de PSP

En 2009, el grupo de estudio de NNIPPS (Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes) propuso una modificación de los criterios NINDS en aras de aumentar su sensibilidad y mejorar el diagnóstico de la PSP (Bensimon et al., 2009). Las modificaciones consistieron en aumentar el límite inferior de edad hasta 30 años y ampliar a tres años el periodo en el que registrar la presencia de inestabilidad con caídas (Bensimon et al., 2009). Sin embargo, en su validación en una serie neuropatológica independiente, los criterios NNIPPS no demostraron ser mejores que los criterios NINDS para el diagnóstico de PSP. Presentaron mayor latencia diagnóstica, menor especificidad y menor valor predictivo positivo que los criterios NINDS para

"PSP probable"; sin cambios significativos en la sensibilidad (Respondek et al., 2013).

En 2014, el grupo de estudio de PSP (PSP-SG, *PSP study group*) realizó el primer estudio multicéntrico internacional que analizaba más de 100 casos de PSP confirmados (Respondek et al., 2014). En este trabajo se analizó la frecuencia de los distintos fenotipos de PSP aplicando las recomendaciones de expertos para el diagnóstico de cada fenotipo que hasta entonces habían sido propuestas individuales en los trabajos que describieron estos fenotipos atípicos (Donker Kaat et al., 2007; Josephs and Duffy, 2008; Josephs et al., 2005; Kanazawa et al., 2009; Tsuboi et al., 2005; Williams et al., 2005, 2007b). Describieron un solapamiento de fenotipos en el 17% de la muestra y un 37% de los casos no se pudo clasificar con estos criterios por ausencia de síntomas cardinales o presencia de criterios de exclusión (Respondek et al., 2014). En aras de mejorar estas recomendaciones propusieron una nueva clasificación basada en el fenotipo clínico predominante en los 2 primeros años de evolución de la enfermedad (Tabla 4). Con su aplicación, desapareció el solapamiento de fenotipos y disminuyó el porcentaje de casos no clasificables a un 13% (Respondek et al., 2014). Estos criterios aumentaban la sensibilidad para el diagnóstico de PSP, de un 53% a un 87% con respecto a los criterios NINDS (Respondek et al., 2014).

En este trabajo un 24% de los casos cumplían criterios de PSP-RS, que si se contabilizan junto a los fenotipos PSP-PI y PSP-OM ascienden al 49% de los casos. No se incluyeron casos con los fenotipos PSP-PAGF, PSP-PNFA ni PSP-C. Aunque hubo pacientes que presentaron *freezing* o afasia al inicio, la presencia precoz y predominante de otros síntomas implicaron su clasificación en otros fenotipos. Respecto al grupo de los casos no clasificables (13% del total), un 36% de ellos presentaron disartria como síntoma más frecuente en los 2 primeros años. La gran mayoría de este grupo (84,6%) desarrollaron oftalmoparesia y caídas en la evolución (Respondek et al., 2014).

Con esta nueva clasificación de fenotipos predominantes se intentó solucionar la falta de sensibilidad y retraso diagnóstico que conllevaban los criterios NINDS y se establecieron los cimientos de los criterios PSP-MDS que se formularían posteriormente (Höglinger et al., 2017).

Tabla 4. Clasificación en fenotipos predominantes de PSP (Respondek).

Fenotipo	Características	Requisito
Todos	Todas las siguientes: Inicio en edad adulta Carácter progresivo	Obligatorio
PSP-RS	Todos los siguientes en los primeros 2 años: Inestabilidad postural Caídas Alteración de las sacadas Parálisis supranuclear de la mirada	Predominante
PSP-PI	Todos los siguientes en los primeros 2 años: Inestabilidad postural con caídas Ausencia de parálisis supranuclear de la mirada o de alteración de las sacadas	Predominante
PSP-OM	Todos los siguientes en los primeros 2 años: Parálisis supranuclear de la mirada o de alteración de las sacadas Ausencia de inestabilidad postural con caídas	Predominante
PSP-P	Al menos 2 de las siguientes: Bradicinesia (cualquier momento) Temblor (en los primeros 2 años) Rigidez apendicular (en los primeros 2 años) Asimetría al inicio Respuesta a Levodopa	Predominante De apoyo
	Ausencia de todos los siguientes en los primeros 2 años: Inestabilidad postural Parálisis supranuclear de la mirada Alteración de las sacadas Deterioro cognitivo frontal	De apoyo
PSP-PAGF	Todos los siguientes en los primeros 2 años: Bradicinesia Congelación de la marcha o del habla	Predominante
	Ausencia de todos los siguientes en los primeros 2 años: Temblor Rigidez Parálisis supranuclear de la mirada o alteración de las sacadas Caídas e inestabilidad postural	De apoyo

PSP-CBS	Al menos un síntoma extrapiramidal Bradicinesia Rigidez apendicular > axial Distonía axial y extra-axial	Predominante
	Al menos un síntoma cortical: Apraxia apendicular Mioclonías Alteración sensitiva cortical Síndrome de la mano alien	
	Cualquiera de los siguientes: Asimetría al inicio Asimetría persistente Ausencia de respuesta a L-Dopa	De apoyo
PSP-FTD	Al menos 2 de las siguientes en los primeros 2 años: Cambios de personalidad de tipo frontal Disfunción social Disfunción ejecutiva Alteración conductual frontal Signos físicos frontales	Predominante
	Todos los siguientes en los primeros 2 años: Deterioro cognitivo Ausencia de deterioro cognitivo sugestivo de EA Ausencia de inestabilidad postural con caídas Ausencia de parálisis supranuclear de la mirada o de alteración de las sacadas	De apoyo
PSP-PNFA	Al menos uno de los siguientes: Afasia progresiva no fluente Apraxia del habla	Predominante
	Ausencia de todos los siguientes en los primeros 2 años: Inestabilidad postural o caídas Parálisis supranuclear de la mirada o de alteración de las sacadas	De apoyo
PSP-SD	Presente en los primeros 2 años: Demencia semántica	Predominante
PSP-C	Presente en los primeros 2 años: Ataxia cerebelosa	Predominante

Adaptado de Respondek et al., 2014.

1.6.1.1. Criterios de diagnóstico de PSP de la MDS

En 2017, el PSP-SG publicó unos nuevos criterios para el diagnóstico clínico de la PSP (Höglinger et al., 2017). Para ello realizó un análisis del valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síntomas y signos relacionados con la PSP en una cohorte neuropatológica que incluía también controles patológicos de CBD, atrofia multisistémica (AMS) parkinsoniana, EP, etc. (Respondek et al., 2017). De forma paralela, analizaron el grado de utilidad de los biomarcadores de imagen y medicina nuclear para el diagnóstico de PSP (Whitwell et al., 2017). Con los resultados obtenidos elaboraron una propuesta inicial de criterios que fue depurada, siguiendo la metodología Delphi, tras un consenso de expertos (Höglinger et al., 2017).

Para la aplicación de estos criterios, existen unas características clínicas básicas que todos los fenotipos de PSP deben presentar que son el origen esporádico, edad de inicio mayor de 40 años y la evolución progresiva de los síntomas. También se establecen unos criterios de exclusión clínicos y radiológicos para descartar otras enfermedades que plantean un diagnóstico diferencial con la PSP. Por último, existen otros criterios de exclusión condicionados a la presentación clínica y los hallazgos genéticos que excluirían una PSP esporádica (Tabla 5).

Posteriormente se incluye el análisis de las características clínicas nucleares de la PSP agrupadas en cuatro dominios funcionales con diferentes grados de afectación para cada uno: disfunción oculomotora, inestabilidad postural, rasgos parkinsonianos o las alteraciones cognitivas (Tabla 6). Algunos de ellos, como la inestabilidad postural (P1-P3) o la congelación de la marcha (A1), implican la limitación temporal de estar presentes en los tres primeros años desde el inicio de la sintomatología. El resto pueden cumplir este ítem en cualquier momento de la evolución.

También se describen características clínicas o radiológicas de apoyo al diagnóstico (Tabla 7). Incluyen determinados aspectos que tienen un valor predictivo positivo para el diagnóstico de PSP, pero insuficiente como para incluirlos como criterios de diagnóstico.

La combinación de las puntuaciones en estos dominios y características de apoyo, determina el diagnóstico de los distintos fenotipos de la PSP con distintos grados de certeza (Figura 13).

Tabla 5. Características clínicas necesarias para todos los fenotipos de los criterios PSP-MDS.

Criterio	Necesidad
Presencia de:	Obligatorio
Incidencia esporádica Edad de inicio mayor o igual a 40 años Progresión gradual	
Ausencia de:	Obligatorio
Predominio de déficit amnésico episódico Predominio de disautonomía Predominio de alucinaciones visuales y fluctuaciones de nivel de conciencia Predominio de signos de enfermedad de primera y segunda motoneurona Ataxia apendicular significativa Otras causas de inestabilidad postural (sensorial, vestibular, espástica, ...)	
Ausencia de:	Obligatorio *
Leucoencefalopatía grave Alteraciones estructurales significativas (hidrocefalia, lesiones vasculares o tumorales estratégicas en núcleos grises subcorticales o troncoencéfalo Mutaciones en gen MAPT ^a Mutaciones raras de otras enfermedades que puedan simular una PSP ^b	
Ausencia de:	Situación
Hallazgos radiológicos sugestivos de Ictus, CADASIL, angiopatía amiloide	En casos de inicio agudo
Hallazgos radiológicos o analíticos sugestivos de enfermedad priónica o encefalitis paraneoplásica	En casos de rápida evolución
Hallazgos analíticos sugestivos de enfermedad de Wilson, Niemann-Pick tipo C, hipoparatiroidismo, neuroacantocitosis o neurosífilis	En menores de 45 años

Hallazgos analíticos sugestivos de la enfermedad de Whipple

Con clínica
sistémica sugestiva

(Adaptado de Höglinger et al, 2017).

* No es necesaria la realización de estudio genético para el diagnóstico. Se recomienda en casos con algún familiar de primer o segundo grado con un síndrome compatible con PSP o el conocimiento de mutaciones en la familia.

^a Su diagnóstico excluye una PSP esporádica.

^b DFT no asociada a MAPT, EP, AD, Niemann-Pick, Kufor-Rabeb, síndrome de Perry, enfermedades mitocondriales, atrofia dentatorubro-palidoluisiana, prionopatías, Huntington o ataxias espinocerebelosas.

Tabla 6. Dominios funcionales de los criterios PSP-MDS.

Nivel de certeza	Disfunción Oculomotora (O)	Inestabilidad postural (P)	Acinesia (A)	Deterioro cognitivo (C)
1	O1	P1	A1	C1
	Parálisis supranuclear de la mirada vertical	Caídas no provocadas antes de 3 años	Congelación de la marcha progresiva antes de 3 años	Afasia primaria progresiva o apraxia del habla
2	O2	P2	A2	C2
	Enlentecimiento de las sacadas verticales	Tendencia a caer en el pull-test antes de 3 años	Parkinsonismo de predominio axial resistente a dopa	Demencia frontal
3	O3	P3	A3	C3
	Intrusiones sacádicas frecuentes durante la fijación o apraxia de apertura palpebral / blefaroespasmó	Más de 2 pasos en el pull-test antes de 3 años	Parkinsonismo tremórico +/- asimétrico +/- respuesta a L-Dopa	Síndrome corticobasal

(Adaptado de Höglinger et al, 2017).

Tabla 7. Características clínicas y de imagen, de apoyo al diagnóstico de los criterios PSP-MDS.

Pistas clínicas (CC)	Hallazgos de imagen (IF)
CC 1 Resistencia a L-Dopa	IF 1 Atrofia o hipometabolismo mesencefálico
CC 2 Disartria	IF 2 Déficit dopaminérgico postsináptico estriatal
CC 3 Disfagia	
CC 4 Fotofobia	

(Adaptado de Höglinger et al, 2017).

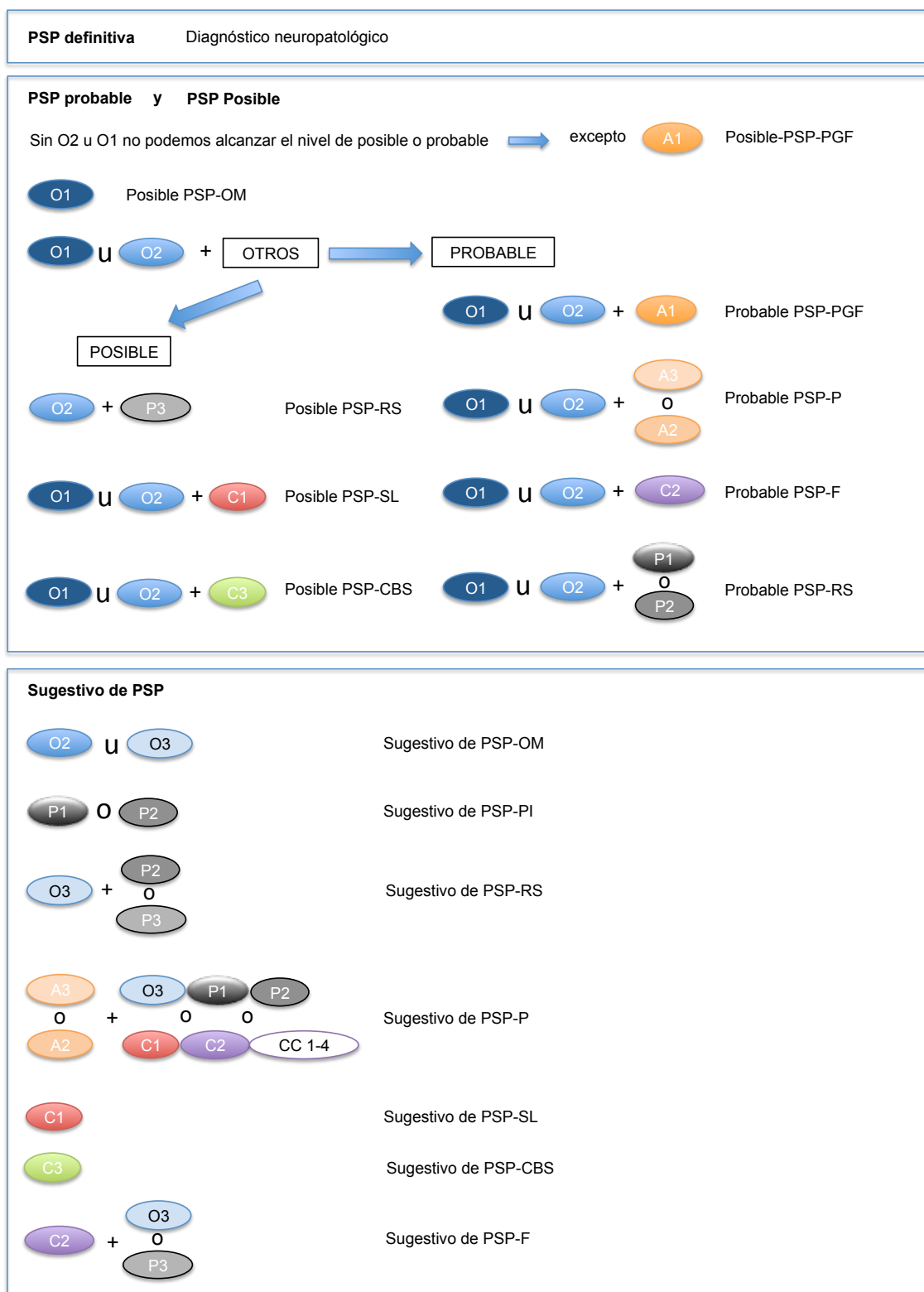
Según estos criterios, se sigue manteniendo el diagnóstico anatomopatológico como *gold standard* (PSP definitiva). El grado de "probable PSP" es muy específico, pero no tan sensible y su aplicación tendría utilidad para ensayos terapéuticos y otros estudios de la enfermedad. El grado de "posible PSP" conlleva mayor sensibilidad, pero menor especificidad para el diagnóstico de PSP, y puede ser útil para estudios epidemiológicos. Por último, el grado de "sugestivo de PSP" resulta de utilidad para la práctica clínica habitual (Höglinger et al., 2017).

El principal cambio que añaden los criterios PSP-MDS respecto al fenotipo PSP-RS, es la ampliación a los 3 primeros años el periodo en el que se pueden registrar la inestabilidad postural y caídas para su diagnóstico (Höglinger et al., 2017).

Por otra parte, para establecer el diagnóstico del fenotipo PSP-P, se incluye la posibilidad de un parkinsonismo axial sin respuesta al tratamiento dopaminérgico (Höglinger et al., 2017).

Respecto al otro fenotipo subcortical, PSP-PGF, los primeros criterios de Williams et al. eran bastante restrictivos y obligaban a un seguimiento de 5 años en ausencia de rasgos parkinsonianos (Williams et al., 2007b). En este sentido, tanto la clasificación de Respondek como los criterios PSP-MDS proponen unos criterios más asequibles como la presencia de una acinesia pura precoz (2-3 primeros años) en ausencia de inestabilidad postural grave que condicione el diagnóstico de PSP-RS (Tabla 4-7 y figura 13).

Figura 13. Fenotipos y grados de certeza con los criterios PSP-MDS.



(Adaptado de Höglinger et al, 2017).

La figura muestra la clasificación en fenotipos clínicos de PSP según los criterios PSP-MDS en función de la presencia de alteraciones clínicas en los dominios funcionales y las características de apoyo explicadas en las Tablas 6 y 7.

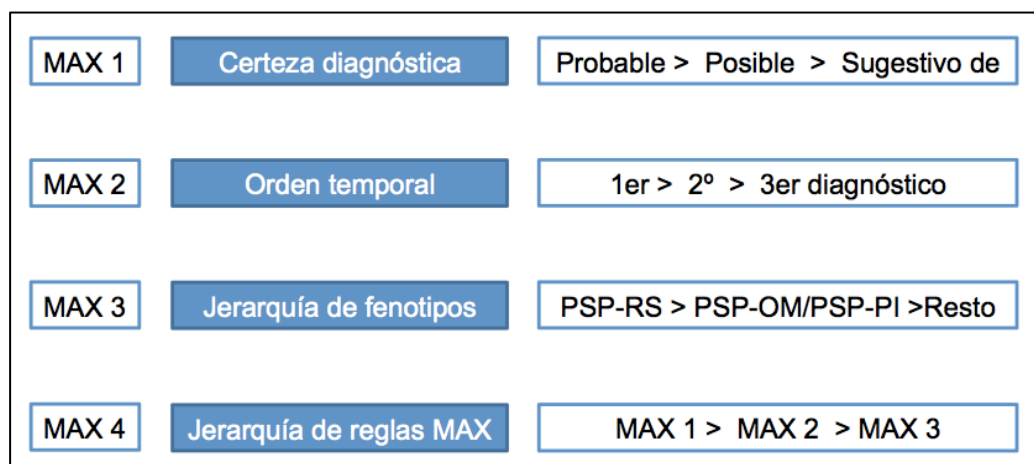
Respecto a las características clínicas necesarias para clasificar a los fenotipos corticales de PSP, no hay grandes cambios con respecto a las recomendaciones previas, salvo para el fenotipo PSP-F, ya que es preciso asociar al síndrome frontal la presencia de alteraciones posturales leves (P3), alteraciones oculomotoras leves o blefaroespasmos (O3). Para el diagnóstico de "sugestivo de" PSP-SL y PSP-CBS es suficiente con la presencia de una afasia primaria progresiva o un síndrome corticobasal respectivamente.

1.6.1.1. Validación y críticas a los criterios

Tras la publicación de los criterios PSP-MDS, Picillo et al., demostraron que su aplicación en una serie clínica de pacientes con sospecha de PSP aumentaba la sensibilidad diagnóstica con respecto a los criterios NINDS (100% vs 62,7%). Incluyeron todos los niveles de certeza, hasta "sugestivo de" como diagnóstico de PSP. Sin embargo, tras su aplicación, observaron que con frecuencia existía una superposición de fenotipos para un mismo paciente (Picillo et al., 2018). Por otra parte, Ali et al. aplicaron los criterios en una serie de casos de PSP con confirmación neuropatológica y utilizaron como controles casos diagnosticados en vida de PSP o parkinsonismo. Los nuevos criterios PSP-MDS tenían una mayor sensibilidad que los NINDS (47-87,9% según grados de certeza frente a 33,3%-45,5%, respectivamente) con una menor especificidad (39,7%-85,7% según grado de certeza frente a 90,5%). Este grupo también observó una superposición significativa de fenotipos en un mismo paciente (Ali et al., 2019b).

Para tratar de evitar este inconveniente, el PSP-SG publicó las reglas MAX (*multiple allocations extinction*) con 4 normas sobre cómo aplicarlas (Grimm et al., 2019) (Figura 14).

Figura 14. Reglas MAX.



Adaptada de Grimm et al., 2019.

La figura muestra las 4 reglas MAX que priorizan la elección de los fenotipos cuando se cumplen los criterios para varios de ellos en un mismo paciente. Se prioriza el mayor grado de certeza alcanzado (MAX 1), el fenotipo predominante más temprano (MAX 2) y los fenotipos del espectro de la forma clásica respecto al resto (MAX 3).

La aplicación de las reglas MAX reducía significativamente el solapamiento de fenotipos (Ali et al., 2019a).

Posteriormente, el PSP-SG analizó en una muestra de 204 cerebros de PSP y 216 controles, la evolución temporal de la sensibilidad y especificidad de los criterios PSP-MDS en función del momento en que se aplicaban. La sensibilidad de los criterios aumentaba cuanto más tarde se aplican: desde el 53,5%, en el primer año desde el inicio de síntomas, hasta el 85,8%, en la última valoración clínica. Estas cifras de sensibilidad eran superiores a las obtenidas con la aplicación de los criterios NINDS, a expensas de los casos clasificados como "sugestivos de". Respecto a la especificidad de los criterios PSP-MDS, fue alta hasta el tercer año de aplicación (75,9%) con una disminución progresiva posterior (61,5% a los 9 años); a diferencia de los criterios NINDS que mantuvieron una elevada especificidad a lo largo de la evolución (96,3% a los 3 años y 94% a los 9 años). En este mismo trabajo describieron los cambios en la distribución fenotípica de la serie de PSP tras la aplicación de los criterios PSP-MDS en distintos momentos de la evolución. El cambio de fenotipo más frecuente fue el paso de "sugestivo de" PSP-PI a PSP-RS mientras que el resto de fenotipos se mantenían relativamente estables (Grimm et al., 2020).

La aplicación de los criterios PSP-MDS y de las reglas MAX, conllevan una disminución de la diversidad de los fenotipos clínicos de PSP según algunos trabajos. Así, Shoeibi et al., encontraron una superposición de los fenotipos PSP-P y PSP-RS en una serie clínica y que la aplicación de la regla MAX 3 sobre-diagnosticaba el fenotipo PSP-RS en detrimento del PSP-P (Shoeibi et al., 2019b). De forma similar, Frank et al., a partir de una serie clínica de 80 pacientes con PSP, clasificados inicialmente en fenotipos según criterios de expertos, comprobaron que al aplicar los criterios PSP-MDS, 8 casos de PSP-P, 6 casos de PSP-CBS, 2 casos de PSP-F, 2 casos de PAGF y 1 caso de PSP-PNFA pasaron a ser considerados como PSP-RS. Se producía así un diagnóstico de más casos de PSP-RS a expensas de los fenotipos atípicos corticales y subcorticales (Frank et al., 2020).

1.6.1. Biomarcadores

El objetivo de un biomarcador ideal para PSP es que sea capaz de distinguirla, con alta sensibilidad y especificidad, de controles sanos y de otras enfermedades con las que comparte sintomatología (EP, AMS, CBD, DFT, etc.). Tendría un gran valor si pudiese servir para diagnosticar la enfermedad cuando todavía la sintomatología es leve o inespecífica y no se cumplen los criterios de diagnóstico; o si demostrase una fuerte relación con la neuropatología independientemente del fenotipo clínico (Whitwell et al., 2017).

Los biomarcadores genéticos ya han sido mencionados en el apartado de fisiopatología de este manuscrito. A continuación, se describen los conocimientos actuales sobre biomarcadores de imagen y laboratorio en PSP.

1.6.1.1. Biomarcadores radiológicos y de medicina nuclear

En los estudios de RM estructural, el fenotipo PSP-RS se caracteriza por una atrofia mesencefálica predominante y atrofia de los pedúnculos cerebelosos superiores, ganglios basales y lóbulos frontales (Stamelou et al., 2021). Los cálculos de volúmenes mesencefálicos son útiles en el diagnóstico diferencial de PSP-RS frente a EP y AMS (Quattrone et al., 2008). Sin embargo, estas técnicas son poco útiles en la diferenciación de los fenotipos atípicos de PSP con otras enfermedades neurodegenerativas (Whitwell et al., 2017). Por otra parte, el estudio de la afectación del pedúnculo cerebeloso superior, midiendo su intensidad en secuencias de difusión o en tractografía con tensor de difusión, o en otros tractos como el cuerpo calloso, podrían ser útiles para diferenciar PSP-RS de otros parkinsonismos (Nicoletti et al., 2008; Whitwell et al., 2017). Actualmente, la atrofia mesencefálica es el único parámetro radiológico que se incluye en los criterios PSP-MDS, dentro del apartado de características "de apoyo" por tener un valor predictivo positivo insuficiente (Höglinger et al., 2017).

En los estudios de metabolismo con PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), el fenotipo PSP-RS muestra un hipometabolismo en troncoencéfalo, ganglios basales, tálamo y lóbulos frontales. Estos patrones permiten diferenciar PSP-RS de EP y AMS (Martí-Andrés et al., 2020; Tripathi et al., 2013). Además, podrían ayudar a diferenciar entre PSP-RS y otros fenotipos subcorticales (PSP-P y PSP-PGF) (Martí-Andrés et al., 2020). El hipometabolismo mesencefálico en PET-FDG también se considera como criterio de imagen de apoyo en los criterios PSP-MDS (Höglinger et al., 2017).

En la última década, los radiotrazadores PET con unión a proteína tau (PET-tau) han tenido un gran avance. El trazador más desarrollado es F-Flortaucipir (F-AV-1451) que tiene una gran correlación con los agregados 3R/4R en la EA pero menos consistente en taupatías 4R como la PSP. Se están desarrollando radiotrazadores de 2ª generación como F-PI-2620 que podrían tener una afinidad selectiva para las isoformas 4R y por tanto conllevar menos falsos positivos (Leuzy et al., 2019). En los estudios con F-PI-2620, los casos de PSP-RS muestran un aumento de fijación del trazador en el GP, STN, SN y núcleo dentado. Este patrón permite diferenciarlo de controles con sospecha de sinucleopatías (EP y AMS) y de otros fenotipos de PSP (Brendel et al., 2020). El estudio con PET-tau, podría ser un biomarcador óptimo, pero todavía faltan estudios que demuestren la especificidad de los ligandos (Stamelou et al., 2021; Whitwell et al., 2017).

1.6.1.2. Biomarcadores en sangre y líquido cefalorraquídeo

A diferencia de los avances obtenidos en la EA, el estudio de la concentración de oligómeros de proteína tau en el LCR ha mostrado resultados inconsistentes en la PSP. Se ha hipotetizado sobre la influencia de aspectos técnicos o la existencia de diferentes cepas de la de la proteína tau y esta técnica se encuentra todavía en desarrollo (Coughlin and Litvan, 2020; Jabbari et al., 2017; Shoeibi et al., 2019a; Stamelou et al., 2021). Los estudios con RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion) permiten detectar la presencia de una determinada proteinopatía en la muestra de origen al analizar su capacidad de agregación de monómeros de la proteína en condiciones determinadas (Coughlin et al., 2021). Recientemente se han presentado resultados prometedores con esta técnica en las taupatías 4R, a partir de muestras de LCR de pacientes con PSP y CBD con confirmación patológica (Saijo et al., 2020). De forma similar a las sinucleopatías, que podrían distinguirse en función de patrones de agregación específicos (Rossi et al., 2020), los estudios RT-QuIC podrían distinguir entre diferentes taupatías 4R o incluso determinar distintas cepas de la proteína dentro de la misma enfermedad (Saijo et al., 2020).

En lo que respecta a los neurofilamentos de cadenas ligeras (NfL) que son filamentos intermedios generados tras el daño axonal y marcadores inespecíficos de neurodegeneración, se ha visto que se encuentran más elevados en el LCR de pacientes con PSP respecto a controles con EP, incluso en etapas tempranas de la enfermedad (Bridel et al., 2019), pero no sirven para distinguir la PSP de otros parkinsonismos atípicos (Stamelou et al., 2021). Puede ser útil su determinación como marcador de la progresión de

la enfermedad en ensayos terapéuticos (Jabbari et al., 2017; Shoeibi et al., 2019a).

Otra proteína relacionada con la neuroinflamación, como YKL-40, también se ha encontrado elevada en el LCR de pacientes con PSP con respecto a controles sanos y con otras enfermedades neurodegenerativas (Jabbari et al., 2017; Magdalinou et al., 2015). Sin embargo, su utilidad como biomarcador en la PSP todavía no está definida (Rösler et al., 2019).

Los estudios de algunos biomarcadores en suero como NfL y tau tienen buenas correlaciones con los niveles en LCR (Kuhle et al., 2016), aunque todavía se encuentran en desarrollo (Coughlin and Litvan, 2020). En un estudio comparativo entre varias enfermedades neurodegenerativas y controles sanos se encontró que los pacientes con diagnóstico clínico de PSP presentaron niveles aumentados de NfL en sangre respecto a controles, sin alteración en otros biomarcadores (p-tau 181, Beta amiloide 42/40 y la proteína ácida fibrilar glial, GFAP) (Chouliaras et al., 2022).

1.7. Tratamiento

En la actualidad, la PSP es una enfermedad incurable. El tratamiento sigue siendo sintomático. En los últimos años, se están desarrollando ensayos clínicos prometedores con el objetivo de modificar el curso de la enfermedad basados en el conocimiento creciente de la fisiopatología de la proteína tau (Boxer et al., 2017).

1.7.1. Tratamiento sintomático

En el tratamiento de la bradicinesia o la rigidez, la L-Dopa produce una respuesta modesta y, habitualmente, menor que en la EP (Williams et al., 2005). Además, esta respuesta no suele mantenerse en el tiempo. Otros fármacos como los agonistas dopaminérgicos o la amantadina son, en general, menos efectivos que en la EP y con mayor riesgo de efectos secundarios (Litvan et al., 1996c).

La toxina botulínica puede ser efectiva en el tratamiento de la apraxia de la apertura ocular, la distonía cervical o la sialorrea (Gómez-Caravaca et al., 2015; Piccione et al., 1997). Otros tratamientos sintomáticos empleados son: fármacos antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina o duales) para la depresión y labilidad emocional pseudobulbar, neurolépticos con menor riesgo de parkinsonismo farmacológico (quetiapina o

clozapina) para las alteraciones conductuales, hipnóticos (melatonina, clonacepam o trazodona) para los trastornos del sueño y medidas dietéticas o fármacos procinéticos para el estreñimiento (Coughlin and Litvan, 2020).

La estimulación cerebral profunda del núcleo pedunculopontino en pacientes con PSP-RS avanzada no ha producido beneficio y ha conllevado efectos secundarios (Scelzo et al., 2017).

1.7.2. Medidas no farmacológicas

La fisioterapia en estos pacientes es útil y existen estudios en los que ha demostrado mejorar temporalmente la puntuación en escalas clínicas. La terapia ocupacional, el abordaje multidisciplinar y los cuidados paliativos afectan positivamente a la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares (Clerici et al., 2017; Wiblin et al., 2017).

1.7.3. Dianas terapéuticas y potenciales tratamientos

Hasta el momento actual, aunque se han realizado estudios controlados con placebo para varios fármacos (co-enzima Q10, riluzol, rasagilina, ácido valproico, lítio, tideglusib, davunetide, ...) ninguno ha demostrado un beneficio clínico significativo en la PSP (Coughlin and Litvan, 2020). El desarrollo de fármacos potencialmente modificadores de la enfermedad se está dirigiendo a interferir en la fisiopatología de la proteína tau y la disfunción mitocondrial. Las principales dianas terapéuticas actuales son: la reducción de la expresión génica de la proteína tau, la inhibición de sus modificaciones postraslacionales, el bloqueo de su propagación intercelular o la potenciación de sus funciones fisiológicas perdidas. (Coughlin and Litvan, 2020; Rösler et al., 2019).

1.7.3.1. Terapia génica

La reducción de la transcripción del gen *MAPT* o de la traslación de su RNA mensajero (mRNA) podrían producir un beneficio en la PSP. En modelos animales de EA, la terapia con oligonucleótidos antisentido para tau ha demostrado reducir significativamente la cantidad de mRNA de tau disminuyendo la atrofia hipocampal, pérdida neuronal y alteraciones del comportamiento (DeVos et al., 2017). En la PSP los oligonucleótidos antisentido se han diseñado como moduladores del *splicing* alternativo del gen *MAPT* interfiriendo sobre la transcripción del exon 10 e intrón 10 y, en modelos animales de taupatía, han demostrado la capacidad de reducir la sobreexpresión de las isoformas 4R y de la tau total, con efectos clínicos

positivos y con menor carga de tau cerebral (DeVos et al., 2017; Schoch et al., 2016).

1.7.3.2. Modificaciones postraslacionales

Las modificaciones postraslacionales patológicas que conducen a la agregación fibrilar de la proteína tau incluyen: la hiperfosforilación, la acetilación o la disminución de la O-GlcNAcetilación (Rösler et al., 2019).

La hiperfosforilación de la proteína tau se debe a un desbalance entre enzimas quinasas y fosforilasas (Despres et al., 2017), siendo la quinasa GSK3 (*Glycogen synthase kinase-3*) la principal enzima que participa en la fosforilación de tau (Shoeibi et al., 2018). Tanto el ácido valproico como el litio son inhibidores de GSK3 y se han probado en modelos animales de taupatía con resultados prometedores pero que en humanos no han demostrado resultados clínicos significativos o no han sido tolerados (Leclair-Visonneau et al., 2016; Panza et al., 2020). Tideglusib es un inhibidor irreversible de GSK3. En un estudio fase II con Tideglusib no se demostraron beneficios clínicos significativos, pero se encontraron diferencias en la atrofia de algunas regiones corticales en un subgrupo de pacientes, frente a placebo en los análisis post hoc (Höglinger et al., 2014; Tolosa et al., 2014). Existen también protein-quinasas, como CDK5 (*Cyclin dependent kinase 5*), y sus moléculas reguladoras que son dianas terapéuticas potenciales en las taupatías (Coughlin and Litvan, 2020).

La acetilación de la proteína tau interviene en un paso previo de la hiperfosforilación impidiendo su degradación y favoreciendo la acción posterior de las enzimas quinasas (Irwin et al., 2012; Min et al., 2010). Salsalato, es un inhibidor de la acetilación que también tiene un efecto antiinflamatorio asociado disminuyendo la activación microglial (Panza et al., 2019). Un ensayo fase I no demostró diferencias en la progresión clínica o la atrofia mesencefálica en la RM de 10 pacientes (PSP-RS) tratados con salsalato frente a controles históricos (VandeVrede et al., 2020a).

Por último, el proceso de O-GlucosilNAcetilación (O-GlyNAcylation) también regula la fosforilación de tau (Liu et al., 2004). Consiste en la glicosilación de la proteína añadiendo un residuo de N-Acetilglucosamina a residuos de serina o treonina compitiendo directamente en las regiones fosforilables. En modelos animales, el aumento de la O-GlyNAcylation mediado por la administración de inhibidores de la enzima O-GlcNAcase (OGA) que disminuye el proceso, produce una disminución de agregados de tau y de la pérdida neuronal (Yuzwa et al., 2014). Actualmente están en desarrollo 2 fármacos inhibidores

de la OGA que han demostrado un aumento de la O-GlyNAcylation en modelos animales y una buena tolerancia inicial en estudios fase I recientes (MK-8719 y ASN120290) (Soeda and Takashima, 2020; VandeVrede et al., 2020b).

1.7.3.3. Inmunoterapia

Estos tratamientos van dirigidos a neutralizar la proteína por medio de inmunización pasiva (anticuerpos contra regiones específicas de tau) o activa (mediante la vacunación que posteriormente genere anticuerpos específicos frente a epítomos de la proteína) (Congdon and Sigurdsson, 2018). Los anticuerpos pueden unirse a la tau extracelular (más accesible pero menos representativa de la tau total) y/o a la tau intracelular, dependiendo de su tamaño y carga. Por ambas vías, estos anticuerpos contribuyen a la neutralización de la proteína activando al sistema fagocitario microglial o el sistema endosoma-lisosoma (Congdon and Sigurdsson, 2018). En la PSP se han desarrollado 2 anticuerpos (BIB092 y ABBV-8E12) con resultados favorables en estudios fase I. Sin embargo, en ambos casos, en ensayos clínicos fase II no han alcanzado diferencias en los objetivos propuestos. (Dam et al., 2021; Höglinger et al., 2021). En la actualidad, existen otro anticuerpo en desarrollo en PSP con un estudio en fase I (UCB0107) cuyos resultados están pendientes de ser conocidos (NCT:04185415).

Respecto a las vacunas anti-tau, AADvac1 es la más desarrollada y se han realizado estudios fase I y II con resultados favorables respecto a tolerabilidad en pacientes con EA pero no se han ensayado en la PSP (Soeda and Takashima, 2020).

1.7.3.4. Otros potenciadores de la degradación de tau

Nilotinib es un inhibidor de una tirosin kinasa con aprobación para su uso en la leucemia mieloide crónica que actúa como inductor de la autofagia (Turner et al., 2020) que se ha probado en pacientes con EA pero todavía no en pacientes con PSP

1.7.3.5. Inhibidores de la agregación de tau

Se han realizado varios ensayos sin éxito hasta la actualidad con fármacos o nutrientes con capacidad antiagregante de tau en la EA (cúrcuma, ginseng, ácido fólico o azul de metileno y sus derivados) (Coughlin and Litvan, 2020; Soeda and Takashima, 2020).

1.7.3.6. Estabilizadores de microtúbulos

Además de las terapias descritas para disminuir los efectos tóxicos de la proteína tau patogénica, también se ha trabajado en potenciar la principal acción fisiológica de la proteína tau que es la estabilización de los microtúbulos. Davunetide es un neuropéptido que mostró propiedades estabilizadoras de microtúbulos en modelos animales (Matsuoka et al., 2008; Quraishi et al., 2013) pero que no ha mostrado cambios clínicos significativos en un estudio fase IIb/III con más de 300 pacientes de PSP (Boxer et al., 2014).

1.7.3.7. Modulación de la activación microglial e inflamación

La microglía y los astrocitos participan en la fagocitosis de formas patológicas de tau extracelular y la potenciación de esta actividad podría ser una diana terapéutica (Martini-Stoica et al., 2018). Sin embargo, como ya se ha comentado, la activación microglial es compleja, pudiendo tener efectos proinflamatorios y proagregantes de tau (Leng and Edison, 2020). En este sentido, los tratamientos antiinflamatorios podrían ser una diana potencial en la PSP (Rösler et al., 2019).

1.7.3.8. Potenciadores de las funciones mitocondriales

La disfunción mitocondrial y la acumulación de productos de la oxidación se ha implicado en la patogenia PSP (Shoeibi et al., 2018). La co-enzima Q10 (coQ10) es un potenciador del complejo mitocondrial que fue comparada frente a placebo en un estudio con un corto seguimiento de 6 semanas, demostrando mejoría en escalas clínicas (Stamelou et al., 2008). Sin embargo, no se encontraron claros beneficios en estudios posteriores con un seguimiento mayor (Apetauerova et al., 2016).

1.7.3.9. Otras dianas terapéuticas

Otros tratamientos como la asociación de nutrientes (ácido alfa-lipólico y L-carnitina; o piruvato, creatinina y niacinamida) o la transfusión de plasma joven tampoco han ofrecido resultados favorables hasta el momento (Shoeibi et al., 2018; VandeVrede et al., 2020c).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.1. Justificación del estudio

La PSP es una enfermedad neurodegenerativa cuyo diagnóstico precoz es difícil por la ausencia de biomarcadores validados. Tampoco se dispone de un tratamiento eficaz que modifique su evolución. Profundizar en el conocimiento de su heterogeneidad clínica y neuropatológica ayudará a realizar un diagnóstico más preciso y precoz y permitirá contribuir al diseño de futuros estudios que resuelvan las incógnitas pendientes sobre la enfermedad.

2.2. Hipótesis

Nuestra hipótesis es que existe una correlación entre los hallazgos anatomopatológicos y las características clínicas de la PSP y que los distintos fenotipos clínicos vienen determinados por la diferente densidad y distribución de los depósitos de proteína tau en las distintas estructuras del encéfalo. La expresión fenotípica de la PSP podría a su vez estar influida por la interacción de la proteína tau con otros depósitos proteicos neuronales; así mismo, consideramos que la activación de la microglía puede jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad.

2.3. Objetivos

El objetivo general de este trabajo es analizar las características clínicopatológicas de la PSP en un estudio retrospectivo *postmortem* y explorar el papel de la microglía en su fisiopatología.

Los objetivos específicos son:

1. Aplicar retrospectivamente diferentes criterios clínicos de diagnóstico de la PSP para analizar en los distintos fenotipos clínicos:
 - Frecuencia relativa
 - Supervivencia
 - Tiempo de demora hasta el diagnóstico clínico
 - Diagnósticos alternativos planteados en vida
2. Comparar los distintos fenotipos clínicos en función de:

-
- La carga global de proteína tau
 - La distribución de la proteína tau en las diferentes estructuras corticales y subcorticales
3. Explorar la relación del depósito de la proteína tau con los de otras proteínas mal plegadas como la alfa-sinucleína

 4. Explorar la expresión génica de un gen candidato, *TREM2*, relacionado con la inflamación y la activación microglial en la PSP y su potencial uso como biomarcador de la enfermedad.

 5. Estudiar la relación entre la carga de la proteína tau y la expresión génica de *TREM2* en una serie neuropatológica de PSP.

3. METODOLOGÍA Y EXPOSICIÓN DE RESULTADOS

Este trabajo se ha realizado mediante la fórmula de compendio de artículos. A continuación, se adjuntan los 3 artículos publicados con los que se pretende responder a la hipótesis y objetivos planteados. El orden de los artículos es diferente al cronológico de publicación para facilitar su integración:

ARTÍCULO 1.

Is the phenotype designation by PSP-MDS criteria stable throughout the disease course and consistent with tau distribution? Front. Neurol. 2022.

ARTÍCULO 2.

Midbrain catecholaminergic neurons co-express α -synuclein and tau in PSP. Front. Neuroanat. 2015.

ARTÍCULO 3.

Microglia-Related Gene Triggering Receptor Expressed in Myeloid Cells 2 (TREM2) Is Upregulated in the Substantia Nigra of Progressive Supranuclear Palsy. Movement Disorders. 2020.

En cada artículo se describe la metodología empleada y se discuten los resultados obtenidos. Después de esta sección, se realizará una discusión conjunta e integradora de todos ellos.

3.1. ARTÍCULO 1.

Is the phenotype designation by PSP-MDS criteria stable throughout the disease course and consistent with tau distribution? Front. Neurol. 2022.



Is the Phenotype Designation by PSP-MDS Criteria Stable Throughout the Disease Course and Consistent With Tau Distribution?

Javier Sánchez-Ruiz de Gordo^{1,2*}, Victoria Zelaya³, Paula Tellechea-Aramburo¹, Blanca Acha², Miren Roldán², Carlos López-Molina⁴, Valle Coca⁵, Arkaitz Galbete⁶, Maite Mendioroz^{1,2} and M. Elena Erro^{1,2}

¹ Department of Neurology, Hospital Universitario de Navarra, Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain, ² Neuroepigenetics Laboratory-Navarrabiomed, Hospital Universitario de Navarra, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain, ³ Department of Pathology, Hospital Universitario de Navarra, Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain, ⁴ Dpto. Automática y Computación, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain, ⁵ Navarrabiomed Brain Bank, Hospital Universitario de Navarra, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain, ⁶ Navarrabiomed, Universidad Pública de Navarra (UPNA), REDISSEC, Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Pamplona, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:

Pedro J. García-Ruiz,
University Hospital Fundación Jiménez
Díaz, Spain

Reviewed by:

Emilia J. Sitek,
Medical University of Gdansk, Poland
Ivan Martínez-Valbuena,
University of Toronto, Canada

*Correspondence:

Javier Sánchez-Ruiz de Gordo
javier.sanchez.ruizdegordo@navarra.es

Specialty section:

This article was submitted to
Movement Disorders,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

Received: 01 December 2021

Accepted: 04 January 2022

Published: 03 February 2022

Citation:

Sánchez-Ruiz de Gordo J, Zelaya V, Tellechea-Aramburo P, Acha B, Roldán M, López-Molina C, Coca V, Galbete A, Mendioroz M and Erro ME (2022) Is the Phenotype Designation by PSP-MDS Criteria Stable Throughout the Disease Course and Consistent With Tau Distribution? *Front. Neurol.* 13:827338. doi: 10.3389/fneur.2022.827338

Introduction: The MDS-PSP criteria have shown high sensitivity for the PSP diagnosis, but do not discriminate the phenotype diversity. Our purpose was to search for anatomopathological differences among PSP phenotypes resulting from the application of the MDS-PSP criteria comparing with the previous ones.

Methods: Thirty-four PSP cases from a single brain bank were retrospectively classified according to the criteria used by Respondek et al. in 2014 and the PSP-MDS criteria at 3 years (MDS-3y), 6 years (MDS-6y) and at the last clinical evaluation before death (MDS-last). Semiquantitative measurement of total, cortical and subcortical tau load was compared. For comparative analysis, PSP-Richardson syndrome and PSP postural instability were grouped (PSP-RS/PI) as well as the PSP atypical cortical phenotypes (PSP-Cx).

Results: Applying the Respondek's criteria, PSP phenotypes were distributed as follow: 55.9% PSP-RS/PI, 26.5% PSP-Cx, 11.8% PSP-Parkinsonism (PSP-P), and 5.9% PSP-Cerebellum. PSP-RS/PI and PSP-Cx had a higher total tau load than PSP-P; PSP-Cx showed a higher cortical tau load than PSP-RS/PI and PSP-P; and PSP-RS/PI had a higher subcortical tau load than PSP-P. Applying the MDS-3y, MDS-6y and MDS-last criteria; the PSP-RS/PI group increased (67.6, 70.6 and 70.6% respectively) whereas the PSP-Cx group decreased (8.8, and 8.8 and 11.8%). Then, only differences in total and subcortical tau burden between PSP-RS/PI and PSP-P were observed.

Interpretation: After the retrospective application of the new MDS-PSP criteria, total and subcortical tau load is higher in PSP-RS/PI than in PSP-P whereas no other differences in tau load between phenotypes were found, as a consequence of the loss of phenotypic diversity.

Keywords: tauopathies, progressive supranuclear palsy (PSP), phenotypes, PSP-MDS criteria, tau protein load, clinical-pathological correlation

INTRODUCTION

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neurodegenerative disease characterized pathologically by the accumulation of hyperphosphorylated four-repeat (4R) tau protein within neurons (neurofibrillary tangles) and glial cells (tufted astrocytes and coiled bodies) (1).

The clinical diagnostic criteria established in 1996 by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2) have high specificity for the diagnosis of the most frequent clinical presentation and original description of the disease, Richardson syndrome (PSP-RS), which is characterized by gait instability and falls, ophthalmoplegia, pseudobulbar signs and cognitive impairment. However, NINDS-PSP criteria have low sensitivity for the diagnosis of the atypical PSP phenotypes that have been described throughout the last 20 years, especially in early stages of the disease (3–7). For this reason, the movement disorders society (MDS) has recently reformulated PSP diagnostic criteria (8). The new MDS-PSP criteria categorize PSP symptoms into four clinical domains: ocular motor, postural instability, akinesia and cognitive dysfunction. Different combinations of these symptoms have defined various PSP phenotypes: PSP-RS, PSP-predominant postural instability (PSP-PI); PSP-predominant ocular motor dysfunction (PSP-OM); PSP-predominant parkinsonism (PSP-P); PSP-progressive gait freezing (PSP-PGF); PSP-predominant corticobasal syndrome (PSP-CBS); PSP-predominant frontal presentation (PSP-F) and PSP-predominant speech/language disorder (PSP-SL).

The pathogenic basis underlying these PSP phenotypes seems to be due to the different load and distribution of tau protein in a variety of cell types across encephalic regions (9, 10). This hypothesis is derived from studies showing more severe and widespread tau deposits in PSP-RS than in the subcortical phenotypes (3) and higher tau accumulation in neocortical regions in PSP-CBS (11), PSP-F (6), and PSP-SL (10) than in PSP-RS. In addition, to differences in overall total tau burden, clinical phenotypes can also be differentiated based on the different cell types involved (neurons, astrocytes, oligodendroglia) (10).

The application of the new MDS-PSP criteria in clinical setting has confirmed a higher sensitivity than the previous criteria (12). However, they have demonstrated a lower phenotype diversity with higher representation of PSP-RS (13) and poor accuracy in differentiating PSP-RS from PSP-P phenotypes (14), although some of these studies have not included autopsy-confirmed diagnosis (15).

Prior to the publication of the new MDS-PSP criteria, Respondek et al. (16) studied the phenotypic spectrum of PSP by retrospective chart review in a cohort of 100 autopsy-confirmed PSP patients, constituting the first quantitative description of the relative distribution of PSP clinical phenotypes defined in a large multicenter cohort.

After the MDS-PSP criteria description, the study of Kovacs et al. (10) was the first one comparing tau load among PSP phenotypes and no other similar studies have been published afterwards.

The aim of our study was to search for anatomopathological differences regarding tau load and distribution among PSP

phenotypes of 34 definitive PSP cases from the same brain bank resulting from the application of the criteria applied by Respondek et al. (16) and the new MDS-PSP diagnostic criteria (8).

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Thirty-four pathologically confirmed PSP cases from the NavarraBiomed Brain Bank (2005–2017) were included. The study was performed under the ethics guidelines issued by our institution and written informed consent was obtained from all participants or family caregivers for pathological brain studies.

Classification Into PSP Clinical Phenotypes

We performed a retrospective review of the clinical charts of all patients included with a clinical diagnosis of PSP. Experienced movement disorders neurologists examined all patients and the clinical items not specifically mentioned in the clinical records were considered as absent. The age of onset (age at first symptom related with PSP), disease duration (years), sex and core clinical features were recorded for each case. Patients were retrospectively allocated into the different predominant phenotypes according to the criteria applied by Respondek in 2014 (Respondek's criteria, **Supplementary Table 1**) (16). Moreover, they were classified into PSP-RS, PSP-PI, PSP-P, PSP-SL, PSP-F and PSP-CBS at 3 and 6 years of disease evolution (MDS-3y and MDS-6y respectively) and at the last clinical evaluation before death (MDS-last) applying the new MDS-PSP criteria (8). If a patient was deceased before that period, the data from the last evaluation was considered. The MAX rules (17) were also implemented when multiple alternatives were present for a single patient. Cases, which did not meet the clinical criteria of any phenotype, were classified as unclassified (PSP-U).

PSP-RS and PSP-PI phenotypes were grouped as PSP-RS spectrum (PSP-RS/PI) considering PSP-PI as a transitional form of PSP-RS (18). The PSP-SL, PSP-F and PSP-CBS were grouped as PSP cortical predominant phenotypes (PSP-Cx) for comparative analysis.

Neuropathological Examination and Immunohistochemistry

Brain processing was made according to the recommendation guide proposed by BrainNet Europe (19). Routine workflow included immunohistochemical staining of 3–5 μm -thick paraffin-embedded sections, followed by counterstaining with hematoxylin-eosin. Tau pathology detection was performed with a mouse monoclonal antibody anti-human PHF-TAU, clone AT8, (Innogenetics, Ghent, Belgium). Presence of other protein deposits were analyzed using a mouse monoclonal antibody against alfa-synuclein (NCL-L-ASYN; LeicaBiosystems) or an anti-phospho TDP-43 monoclonal antibody (TIP, PTD-MO1, Cosmo Bio). Following incubation with the primary antibody, the sections were incubated with EnVision + system peroxidase (Dako, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) for 30 min at room temperature. The peroxidase reaction was visualized with diaminobenzidine and H_2O_2 . Control

of the immunostaining included omission of the primary antibody; no signal was obtained following incubation with only the secondary antibody. Antibody omission was used as a negative control for all staining. Neuropathological examination was completed following the revised NINDS criteria (20) for PSP diagnosis and the assessment of others co-pathologies (Alzheimer disease, Lewy bodies disease, Multiple System Atrophy, TDP 43 frontotemporal lobar degeneration and argyrophilic grain disease) were performed according to their specific recommendations (21–23).

Regional tau Protein Density Quantification

For each subject, 21 brain regions stained with an antibody anti-human PHF-TAU, were analyzed by an investigator blinded to clinical data. These areas included: cortical regions (primary motor cortex, middle frontal cortex, parietal cortex, and their adjacent white matters), subcortical regions (putamen, globus pallidus, basal nucleus of Meynert, medial thalamus, subthalamic nucleus, substantia nigra pars compacta, midbrain tectum, ventral part of the pons, locus coeruleus and inferior olivary nucleus) and cerebellar regions (dentate nucleus, cerebellar cortex and white matter). The hippocampus region was excluded to avoid AD-related bias.

The presence of neurofibrillary tangles, neuropil threads, tufted astrocytes and oligodendroglial coiled bodies were graded using a four categories semiquantitative analysis (0 = absent, + = mild, ++ = moderate, +++ = severe) (Supplementary Figure 1). Total PSP-tau burden was obtained by averaging all scores. Cortical PSP-tau and a subcortical PSP-tau burden were obtained by averaging cortical and subcortical regions respectively, excluding cerebellar structures. In addition, tau staining in neurons (tangles and neuropil threads), astrocytes and oligodendrocytes (coiled bodies and neuropil threads in the white matter) were averaged separately.

Analysis of Genetic Variants

Genomic DNA was isolated from frozen frontal cortex tissue by phenol-chloroform method (24). *APOE* genotyping was performed using polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) (25). *APOE* genotypes were analyzed after digesting amplified sequences with 5 units of HhaI enzyme at 37°C overnight. H1/H2 haplotypes were assessed based on the *MAPT*_238 bp deletion/insertion variant located at intron 9 as previously described (26).

Statistical Analysis

Data from continuous variables were expressed by mean \pm standard deviation and categorical variables by frequencies and percentage. Cox's regression adjusted for age of onset and total tau burden were used to compare disease duration between PSP RS/PI and the other phenotypes (PSP-Cx + PSP-P). Following the recent findings of other authors (27) we also compared disease duration between PSP-P and the other phenotypes (PSP-RS/PI + PSP-Cx). Linear regressions were computed to evaluate group differences in tau burdens among PSP phenotypes adjusting by age of onset and Braak stage and to analyze the

association between tau burdens and disease duration adjusting by age of onset and Braak stage. Linear regressions were also computed to evaluate the association between *MAPT* or *APOE* genotype and tau burdens or disease duration adjusting by age of onset and Braak stage. Significance level for all comparisons was set at p value <0.05. Statistical analysis was performed with SPSS software version 21.0 (IBM, Inc., USA).

RESULTS

PSP Phenotypes Distribution

The distribution of the PSP clinical phenotypes is summarized in Figure 1 and Supplementary Table 2. When applying the Respondek's criteria for predominant PSP phenotypes (16) we found the following distribution. 55.9% of patients exhibited a PSP-RS/PI phenotype (20.6% PSP-RS and 35.3% PSP-PI), 26.5% displayed a PSP-Cx variant (11.8% PSP-Progressive Non-Fluent Aphasia [PSP-PPNFA], 8.8% of patients had a PSP-Frontotemporal Dysfunction phenotype [PSP-FTD], and 5.9% PSP-CBS), 11.8% PSP-P, and 5.9% PSP-Cerebellum (PSP-C, not recognized in the new MDS-PSP classification). After applying the MDS-3y criteria, PSP phenotypes were distributed as follow: 67.6% PSP-RS/PI (47.1% PSP-RS and 20.6% PSP-PI), 17.6% PSP-U, 8.8% PSP-Cx (8.8% PSP-SL) and 5.9% PSP-P. Using the MDS-6y criteria, a different phenotypes distribution was obtained: 70.6% PSP-RS/PI (61.8% PSP-RS and 8.8% PSP-PI), 11.8% PSP-P, 8.8% PSP-Cx (5.9% PSP-SL and 2.9% PSP-F) and 8.8% PSP-U. Finally, applying MDS-last criteria the distribution was: 70.6% PSP-RS/PI (64.7% PSP-RS and 5.9% PSP-PI), 17.6% PSP-P, 11.8% PSP-Cx (8.8% PSP-SL and 2.9% PSP-F) and no PSP-U cases. No case ever met the criteria for PSP-PGF or PSP-OM.

Demographics and Disease Duration

The individual patient demographic characteristics are summarized in Table 1. Briefly, 52.9% of the patients were female and the average age of onset (SD) and disease duration were 72.3 (7.3) and 8 (4) years respectively. The mean time to diagnosis (SD) was 4.6 (4.2) years and *Premortem* diagnosis accuracy rate in the last clinical evaluation was 91.2%. Case 30 and 32, classified as PSP-P according to the Respondek's and MDS-last criteria, were misdiagnosed in life as Parkinson's disease (PD); and case 25 allocated to PSP-PPNFA or PSP-SL was misdiagnosed as frontotemporal dementia.

The PSP-RS/PI phenotype had shorter disease duration than the other phenotypes (PSP-P + PSP-Cx) in the resultant groups after applying Respondek's and MDS-PSP criteria (MDS-6y and MDS-Last), adjusting for age at onset and total tau burden (Supplementary Table 3). When comparing PSP-P with the other phenotypes (PSP-RS + PSP-Cx), the PSP-RS/PI + PSP-Cx group had shorter disease duration than PSP-P applying MDS-last criteria with similar hazard ratio and no other significant differences were found (Supplementary Table 3).

Neuropathological Description

The individual pathological features are summarized in Table 1. The 32.4% of the patients exhibited exclusively

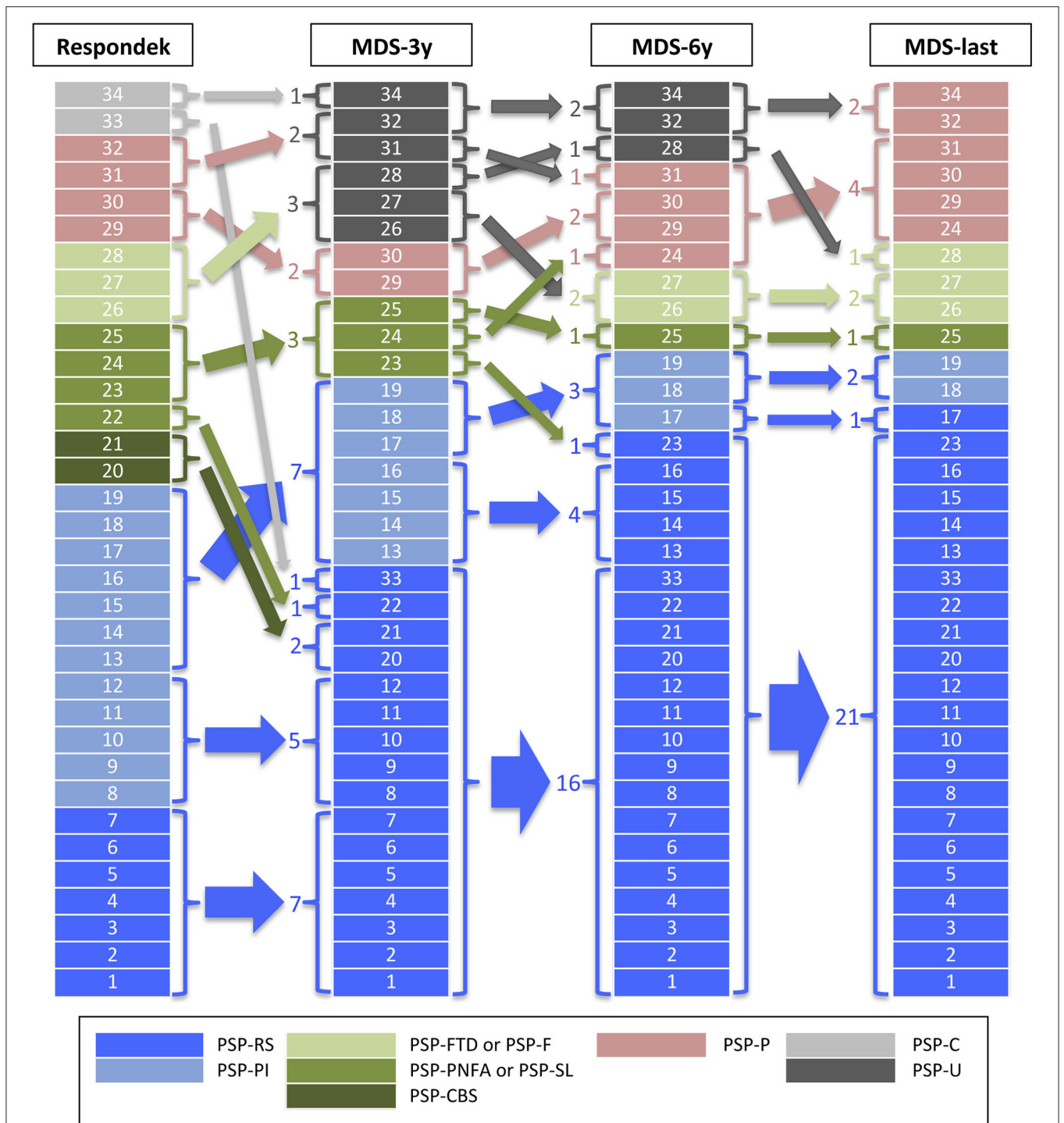


FIGURE 1 | PSP phenotype distribution. The figure shows the PSP phenotype distribution after applying the criteria used by Respondek et al. in (16) (Respondek) or the Movement Disorders Society criteria and MAX rules at 3 years of disease evolution (MDS-3y), at 6 years (MDS-6y) and at last clinical evaluation before to death (MDS-last). PSP-RS, Richardson’s syndrome; PSP-PI, PSP with postural instability; PSP-FTD or PSP-F, PSP with predominant frontal presentation; PSP-PNFA or PSP-SL, PSP with predominant speech/language disorder; PSP-CBS, PSP with corticobasal syndrome; PSP-P, PSP with predominant parkinsonism; PSP-C, PSP with cerebellar presentation; PSP-U, unclassified PSP.

TABLE 1 | Demographic and pathological features of the sample.

Case ID	Sex	Age of onset (yr.)	Disease duration (yr.)	Premortem diagnosis	Time to diagnosis (yr.)	Copathology	Braak stage	APOE genotype	MAPT genotype
34	F	70, 8	17, 5	PSP	7, 8	AD	1	E3/E3	H1/H1
33	M	71, 9	8, 4	PSP	3, 4	AD	1	n.a.	H1/H1
32	M	68, 7	17	PD	–	AG	0	E3/E3	H1/H1
31	M	61, 8	8, 3	PSP	6	none	0	E3/E3	H1/H1
30	M	60, 3	18, 3	PD	–	AD	3	E2/E4	H1/H2
29	F	72, 4	9, 3	PSP	3, 8	AD	2	E3/E3	H1/H1
28	M	65	12	PSP	10	none	0	E3/E3	H1/H1
27	M	68, 3	11, 4	PSP	5, 3	AA	0	E3/E3	H1/H1
26	F	68, 5	9, 9	PSP	3, 5	none	0	E3/E3	H1/H1
25	F	81, 3	10, 2	FTD	–	AD	3	E3/E4	H1/H2
24	M	72, 6	9, 3	PSP	6, 5	AA	0	E3/E3	H1/H1
23	F	73, 1	6	PSP	5, 2	AD	2	E3/E4	H1/H1
22	M	73, 1	4, 1	PSP	2, 1	LBD, AG	0	E3/E3	H1/H1
21	M	64, 6	6, 2	PSP	3, 8	none	0	E3/E3	H1/H1
20	F	75, 2	10, 5	PSP	4, 4	none	0	E3/E3	H1/H2
19	F	66, 6	2, 6	PSP	2, 2	AD	2	E3/E4	H2/H2
18	M	77, 4	4, 1	PSP	1, 7	LBD	0	E3/E3	H1/H1
17	F	79, 4	9, 5	PSP	7, 8	AD, AA	1	E3/E3	H1/H1
16	F	64, 7	6, 9	PSP	4, 2	none	0	E3/E3	H1/H1
15	F	74	11, 6	PSP	5, 4	AD, AA	4	E3/E3	H1/H1
14	F	83, 8	4, 3	PSP	2, 6	AA	0	E3/E3	H1/H1
13	M	64, 3	6	PSP	3	none	0	E3/E3	H1/H1
12	F	56, 4	7, 3	PSP	2, 6	None	0	E3/E3	H1/H1
11	M	64, 2	5, 8	PSP	3	None	0	n.a.	n.a.
10	F	78, 3	3, 8	PSP	2, 4	AD, AA	1	E3/E3	H1/H1
9	F	79, 6	11	PSP	3, 1	AD, LBD, TDP43	2	E2/E3	H1/H2
8	F	76, 6	8, 6	PSP	2, 7	AD	2	E3/E3	H1/H1
7	M	77, 5	4, 5	PSP	2, 6	AA	0	E3/E3	H1/H1
6	F	88, 6	3, 4	PSP	0	AD, AA	1	n.a.	n.a.
5	M	82	4	PSP	1	None	0	E3/E3	H1/H1
4	M	73	6, 2	PSP	0, 9	AD	2	E3/E3	H1/H1
3	F	62, 1	5, 2	PSP	2, 2	None	0	E3/E3	H1/H1
2	M	79	5, 3	PSP	1, 5	AD	4	n.a.	n.a.
1	F	84	4, 4	PSP	0	AD, LBD	4	E3/E3	H1/H1

ID, identification; yr., years; F, female; M, male; PD, Parkinson disease; FTD, frontotemporal dementia; AD, Alzheimer disease; AG, argyrophilic grains; AA, amyloid angiopathy; LBD, Lewy bodies disease; TDP43, hippocampal TDP-43 protein deposits. n.a., not available.

pathological findings of PSP. Alzheimer disease (AD) was the most frequent co-existing pathology (47.1%), with moderate-advanced stages (Braak stage 3–6) in 14.7% of cases. α -synuclein deposits were found in 11.8% of PSP cases (4 cases), which belonged to the PSP-RS/PI phenotype independently of the moment or classifying criteria employed. One case (number 18) showed Lewy bodies limited to the brainstem, and the other 3 cases displayed a limbic-transitional distribution. In addition, in case 9, hippocampal TDP-43 protein deposits were also identified. Finally, amyloid angiopathy and limbic argyrophilic grains were found in 8 and 2 cases respectively.

Tau Burden Distribution

The distribution of tau load across the different brain regions of each case is represented in a heat map in **Figure 2**. Considering all cases, tau pathology was found more abundantly in subcortical structures. Differences in total, cortical and subcortical tau burden among phenotypes adjusted by age of onset and AD Braak stage are showed in **Figures 3A–D**.

Applying the Respondek's criteria (**Figure 3A**), PSP-RS/PI and PSP-Cx had higher total tau burden than PSP-P. Cortical tau load was significantly more abundant in PSP-Cx than in PSP-RS/PI and PSP-P whereas differences in subcortical tau burden were only found between PSP-RS/PI and PSP-P.

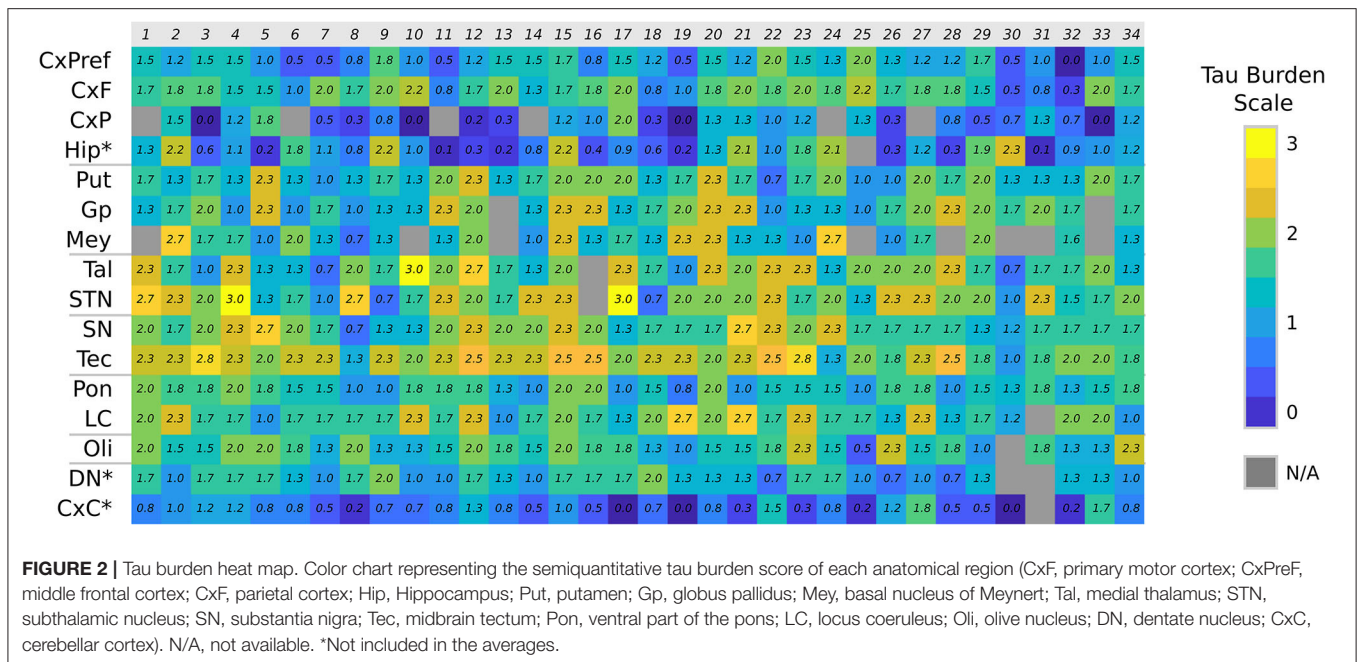


FIGURE 2 | Tau burden heat map. Color chart representing the semiquantitative tau burden score of each anatomical region (CxP, primary motor cortex; CxPref, middle frontal cortex; CxF, parietal cortex; Hip, Hippocampus; Put, putamen; Gp, globus pallidus; Mey, basal nucleus of Meynert; Tal, medial thalamus; STN, subthalamic nucleus; SN, substantia nigra; Tec, midbrain tectum; Pon, ventral part of the pons; LC, locus coeruleus; Oli, olive nucleus; DN, dentate nucleus; CxC, cerebellar cortex). N/A, not available. *Not included in the averages.

Regarding cellular tau pathology (**Supplementary Figure 2**), the PSP-Cx group showed higher total and cortical neuronal tau burden than PSP-P ($p < 0.05$) and higher neuronal, astroglial and oligodendrocyte cortical tau burden than PSP-RS/PI ($p < 0.05$).

When applying the MDS-3y criteria (**Figure 3B**), only significant differences in total and subcortical tau burden between PSP-RS/PI and PSP-P were observed. Neuronal subcortical tau burden was more abundant in PSP-RS/PI than in PSP-P. Moreover, higher astroglial cortical tau burden was found in PSP-Cx than PSP-RS/PI (**Supplementary Figure 3**).

When applying MDS-6y and MDS-last criteria (**Figures 3C,D**), only subcortical tau load was found significantly higher in PSP-RS/PI than in PSP-P without differences in cellular tau burden.

In the simple linear regression adjusting by age of onset and AD Braak stage, there was no association between total, cortical or subcortical tau burden and disease duration in the overall sample.

Genetic Profile of the Sample

A predominance of *MAPT* gene haplotype H1 was observed: 83.9 % of the patients presented an H1/H1 genotype, 12.9 % presented the H1/H2 genotype and only one case presented an H2/H2 genotype. Regarding the *APOE* genotype, E3/E3 was the most frequent genotype (83.3 %). Isolated cases presented haplotypes E2 (6.6 %) or E4 (13.3 %), (**Table 1**). There was no association between *MAPT* gene haplotype or *APOE* genotype and disease duration or tau burden.

DISCUSSION

The new MDS-PSP classification (8) resulted from the need to establish sensitive and specific clinical criteria for the diagnosis of the different PSP phenotypes that have been described after the 1996 definition of the NINDS-PSP criteria (2), which are very specific for the PSP-RS phenotype, but very insensitive for the atypical variants. To date, several retrospective studies validating the new MDS-PSP criteria have been published (12–15) confirming that these criteria are much more sensitive and will likely lead to better detection of PSP vs. other neurodegenerative diseases being also feasible to apply in real clinical settings. Regarding the accuracy of these sets of criteria for differentiating among the various PSP phenotypes, their usefulness has been shown to be limited since they may overestimate the presence of PSP-RS and PSP-P phenotypes in detriment of the cortical phenotypes (13). This is noteworthy, as one of the main goals of the new MDS-PSP criteria has been to allow earlier diagnosis of PSP in general, but specifically of the atypical variants of PSP. These studies, some of which have no pathological correlate, have settled the need to redefine or revise the new MDS-PSP criteria (13, 15). On the other hand, to date, there are no pathological criteria to differentiate the phenotypes of PSP, but it seems clear that they depend on the different tau load and distribution within encephalic regions and to the different patterns of cellular tau pathologies (10). Taking into account all these data, we studied the tau load and distribution among the PSP phenotypes of a series of 34 cases who were retrospectively classified following the criteria established by Respondek in 2014 and also according with phenotypes resulting from the new MDS-PSP criteria, at

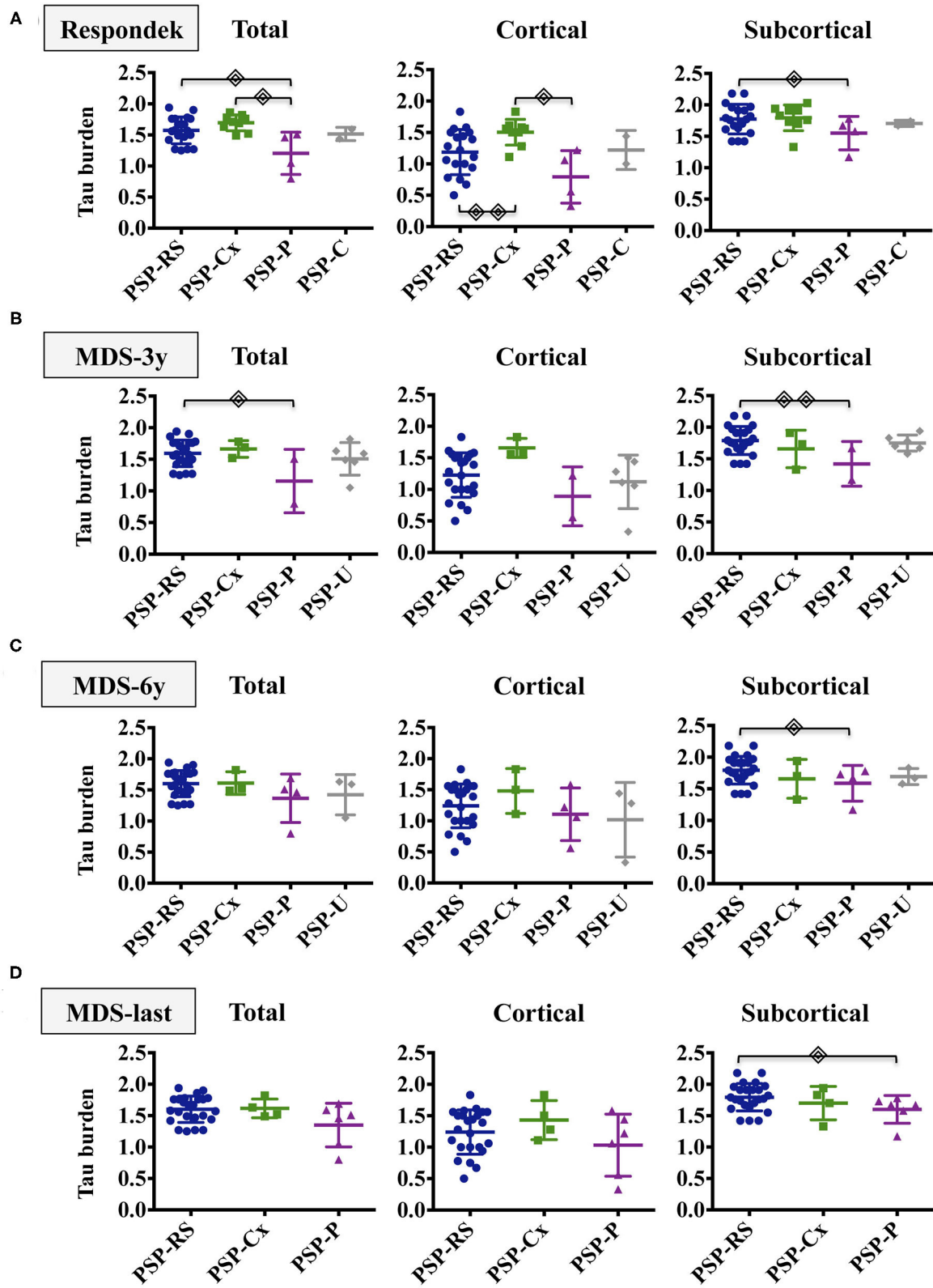


FIGURE 3 | Tau burden distribution in PSP phenotypes. The figure shows the total, cortical and subcortical semiquantitative tau loads in the different PSP phenotypes after applying Respondek's (A), MDS-3y (B), MDS-6y (C) and MDS-last (D) criteria. Simple linear regressions were computed to evaluate group differences between PSP subtypes adjusting by age of onset and Braak stage. \diamond ($p < 0.05$), $\diamond\diamond$ ($p < 0.01$). Non-significant differences were not displayed. PSP-RS/PI, Richardson Syndrome spectrum; PSP-Cx, PSP cortical predominant phenotypes; PSP-P, PSP with predominant parkinsonism; PSP-U, unclassified PSP.

3 years of disease progression, at 6 years and at the final visit before death.

Handling a small sample of patients, we have grouped all cortical phenotypes in a group (PSP-Cx) and also PSP-RS together with PSP-PI (PSP-RS-PI), since the latter has been shown to be a transitional form of PSP-RS in which it transforms in a high percentage of cases with disease progression (28).

The application of the MDS-3y criteria implies a reduction of cases fulfilling features for diagnosis of atypical phenotypes and 6 cases of PSP-U arise, mainly at the expense of cortical phenotypes, which are reduced to 3 (PSP-SL). One of the PSP-C cases also moves to the PSP-U group and the other one to the PSP-RS group. This fact may be due to a bias because of the retrospective nature of the study and the lack of clinical data on incipient involvement of oculomotor dysfunction or postural instability. The number of PSP-P cases is reduced to two, in contrast to other studies that find that MDS-3y criteria overestimates the diagnosis of this phenotype in early stages of the disease (14). The number of cases in the PSP-RS/PI group applying the PSP-MDS criteria is practically similar, regardless of whether applied at 3 years of evolution, at 6 years or at the last visit before death. Our findings are in line with other recent publications showing that the new PSP-MDS criteria tends to overestimate PSP-RS in detriment of cortical phenotypes (13). This is due to the fact that some cortical phenotypes (PSP-CBS and PSP-SL) are unable to reach a higher level of certainty than “possible” and, thus, converge to PSP-RS or PSP-P phenotypes after applying MAX rule 1 (17). Surprisingly, we found a high number of PSP-SL cases compared to other series (10, 12, 13, 16) and this fact possibly reflects a case selection bias for biobank study.

The largest differences in tau load between phenotypes are found when comparing cases resulting from the application of Respondek's criteria and thus, not only are significant differences in total and subcortical tau load found between the PSP-RS/PI and PSP-P groups, but also more cortical tau is found in the PSP-Cx group with respect to the PSP-RS/PI and PSP-P groups. The loss of phenotypic diversity implied by the application of the PSP-MDS criteria leads in our study to a loss of significant differences in tau load between the different phenotypes, contrary to the findings of the first study comparing the tau load between the phenotypes resulting from the application of the PSP-MDS criteria (10). In this multicenter study the cortical phenotypes do show increased cortical tau load. Our work does not reproduce these findings, probably because it is a single-center study with a small sample. Regarding cellular pathology after applying MDS-3y criteria, differences between PSP-Cx and PSP-RS/PI in the astroglial cortical tau load and between PSP-RS and PSP-P in the subcortical neuronal tau load were observed. Although they might be in consonance with those described by Kovacs et al. (10), they should be taken cautiously because of the phenotype clustering performed for the analysis.

Our findings, and those of other *postmortem* studies, do not allow to establish what happens in the early stages of the disease. We hypothesize that in cortical phenotypes, tau protein deposits firstly in the cortex, causing a cortical/subcortical gradient greater in the initial phases of the disease, and this

fact is what determines the clinical syndrome. Unlike other neurodegenerative diseases such as AD or PD (23, 29), where different stages of disease progression have been defined, the evolution by stages in PSP is not equally established. Prodromal symptoms (16, 30) or preclinical forms have not been studied in depth until recently (31, 32). It has been suggested that tau pathology is initially confined to the pallid-nigro-lusian system (10, 33) and from these nuclei it extends to basal ganglia, pontine nuclei, cerebellum dentate nucleus and finally to the frontal and parietal lobes. Different patterns of involvement of subcortical circuitry, suggesting different patterns of disease spread through the brain has been proposed as the basis of the differences of PSP phenotypes (34). Further developing this hypothesis, Kovacs et al. have proposed a pattern of tau pathology with a staging system in PSP-RS that might be applicable to other PSP phenotypes (10). The spread of tau protein along neural connections is a pathogenic hypothesis not yet fully confirmed in primary tauopathies (35). Even more, this mechanism could not explain the astroglial pathology of primary tauopathies (36). PET tau imaging studies may clarify where tau deposits locate in early stages of the disease (34, 37).

Regarding disease duration, it is significantly shorter in PSP-RS/PI phenotype comparing with the other phenotypes (PSP-Cx + PSP-P), independently of the criteria applied with the exception of MDS-3y, probably due to the high presence of PSP-U cases excluded from the analyses. Recently it has been found that there is more dichotomy in terms of disease duration if PSP-RS is grouped with atypical cortical phenotypes than PSP-RS compared vs. all atypical phenotypes (27). These results have not been reproduced in our sample neither has a correlation between disease duration and tau load been found. It might be related to the lack of statistical power due to the cohort size. A significant negative correlation between tau load and disease duration (3) has suggested that more fulminant disease affects more regions, more severely from disease onset and contributes to an earlier death though probably there are other factors influencing disease duration, such as neuronal death or co-pathology (38–40).

The exact pathogenic basis that determines PSP phenotypes is not known. We have found predominance in H1/H1 and E3/E3 genotypes of *MAPT* and *APOE* genes in our series. *MAPT* gene haplotype variation has been shown to influence the risk of PSP and also to play a role in the severity of the disease (41). Cellular vulnerability (neuronal or astroglial) in PSP seems to be determined by molecular mechanisms and thus neuronal deposits are associated with brain expression of synaptic genes while astroglial deposits are associated with microglial and immune system gene expression (42).

The present study has weaknesses. One limitation is its retrospective nature. The main limitation is the small sample, which implies that atypical phenotypes are underrepresented, and leads to the phenotype or the anatomical regions clustering. In addition, the percentage of cases with multiproteinopathy is high, but this fact, is in accordance with recent studies that confirm the less important impact of co-pathologies on PSP progression (39) rate and demonstrates that tau burden

is the strongest correlate with clinical manifestations (40). In contrast, this study analyzes cases from the same brain biobank, which confers the strength of the standardization of neuropathological procedures.

As a conclusion, our study shows that tau load remains different between the PSP-RS and the PSP-P phenotypes resulting from retrospective application of the new MDS-PSP criteria, whereas no other differences regarding cortical or subcortical tau load between phenotypes are found, as a consequence of the loss of phenotypic diversity. Further studies are needed to understand the pathogenic basis of the different PSP phenotypes and also to confirm the need of reformulating the new MDS-PSP criteria.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) de Navarra. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

REFERENCES

- Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol.* (1964) 10:333–59. doi: 10.1001/archneur.1964.00460160003001
- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (steele-richardson-olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop*. *Neurology.* (1996) 47:1–9. doi: 10.1212/WNL.47.1.1
- Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's Syndrome and PSP-Parkinsonism. *Brain.* (2005) 128:1247–58. doi: 10.1093/brain/awh488
- Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* (2007) 22:2235–41. doi: 10.1002/mds.21698
- Ling H, Ling H, de Silva R, Massey LA, Courtney R, Hondhamuni G, et al. Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathol Appl Neurobiol.* (2014) 40:149–63. doi: 10.1111/nan.12037
- Sakae N, Josephs KA, Litvan I, Murray ME, Duara R, Uitti RJ, et al. Neuropathologic basis of frontotemporal dementia in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* (2019) 34:1655–62. doi: 10.1002/mds.27816
- Mochizuki A, Ueda Y, Komatsuzaki Y, Tsuchiya K, Arai T, Shoji S. Progressive supranuclear palsy presenting with primary progressive aphasia—clinicopathological report of an autopsy case. *Acta Neuropathol.* (2003) 105:610–4. doi: 10.1007/s00401-003-0682-5
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the movement disorder society criteria. *Mov Disord.* (2017) 32:853–64. doi: 10.1002/mds.26987
- Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol.* (2010) 23:394–400. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833be924
- Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* (2020) 20:2. doi: 10.1007/s00401-020-02158-2
- Tsuboi Y, Josephs KA, Boeve BF, Litvan I, Caselli RJ, Caviness JN, et al. Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov Disord.* (2005) 20:982–8. doi: 10.1002/mds.20478
- Ali F, Martin PR, Botha H, Ahlsgog JE, Bower JH, Masumoto JY, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic criteria for progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* (2019) 34:1144–53. doi: 10.1002/mds.27619
- Frank A, Peikert K, Linn J, Brandt MD, Hermann A. MDS criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy overemphasize richardson syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* (2020) 20:51065. doi: 10.1002/acn3.51065
- Shoeibi A, Litvan I, Juncos JL, Bordelon Y, Riley D, Standaert D, et al. Are the international parkinson disease and movement disorder society progressive supranuclear palsy (IPMDS-PSP) diagnostic criteria accurate enough to differentiate common PSP phenotypes? *Parkinsonism Relat Disord.* (2019) 69:34–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.012
- Picillo M, Erro R, Cuoco S, Tepefino ME, Manara R, Pellicchia MT, et al. MDS PSP criteria in real-life clinical setting: motor and cognitive characterization of subtypes. *Mov Disord.* (2018) 33:1361–5. doi: 10.1002/mds.27408
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord.* (2014) 29:1758–66. doi: 10.1002/mds.26054
- Grimm M-J, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord.* (2019) 34:1228–32. doi: 10.1002/mds.27666
- Kurz C, Ebersbach G, Respondek G, Giese A, Arzberger T, Höglinger GU. An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Acta Neuropathol Commun.* (2016) 4:120. doi: 10.1186/s40478-016-0391-7
- Bell JE, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Arzberger T, Bogdanovic N, Budka H, et al. Management of a twenty-first century brain bank: experience

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JS-R, ME, and MM contributed to conception and design of the study. VC, MR, JS-R, and VZ developed brain processing, sample genotyping, and measurement of tau burdens. JS-R, CL-M, and AG organized the database, designed the figures, and performed the statistical analysis. JS-R and ME wrote the first draft of the manuscript. VZ, PT-A, and BA wrote sections of the manuscript. All authors contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

ACKNOWLEDGMENTS

We want to kindly thank Teresa Tuñón M.D., Ph.D and Federico García-Bragado M.D., Ph.D (Department of Pathology, Complejo Hospitalario de Navarra), Isabel Gil M.D., Ph.D., Ana Purroy Ph.D. (Navarrabiomed BrainBank), and Maria Rosario Luquin M.D., Ph.D. (Clínica Universidad de Navarra), for their help. Finally, we are very grateful to the patients and relatives that generously donor the brain.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.827338/full#supplementary-material>

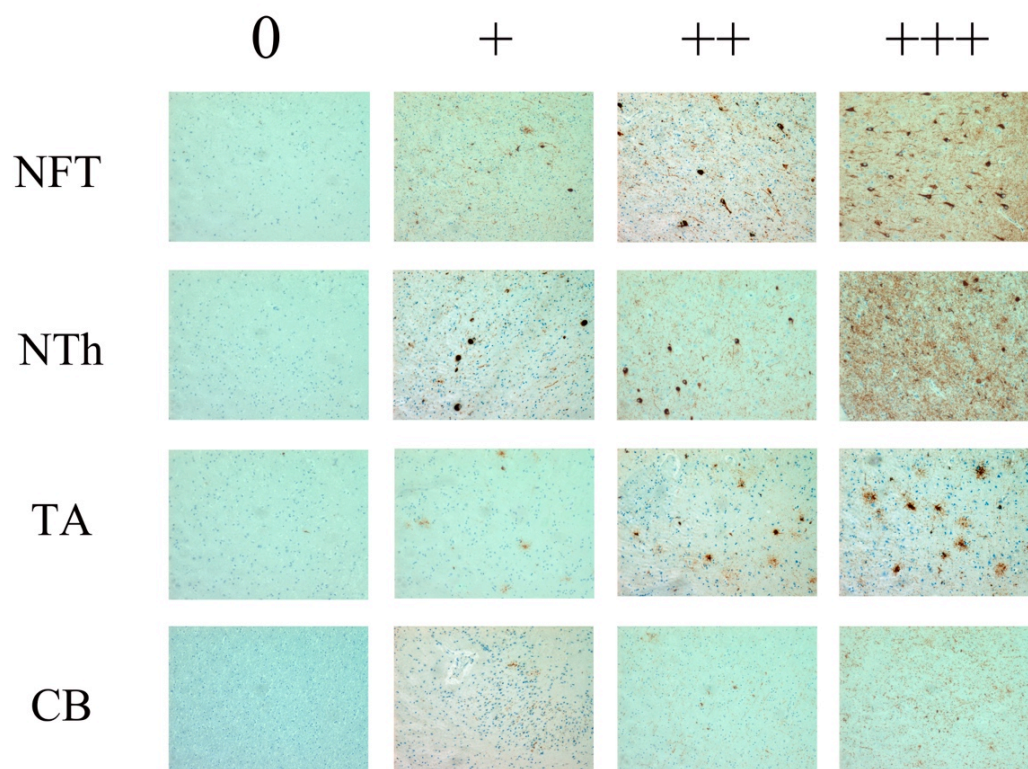
- in the brainnet Europe consortium. *Acta Neuropathol.* (2008) 115:497–507. doi: 10.1007/s00401-008-0360-8
20. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, Lantos PL, Daniel SE, Horoupian DS, ET AL. Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol.* (1996) 55:97–105. doi: 10.1097/00005072-199601000-00010
 21. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* (2004) 63:911–8. doi: 10.1093/jnen/63.9.911
 22. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* (2010) 119:1–4. doi: 10.1007/s00401-009-0612-2
 23. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, et al. National institute on aging-alzheimer's association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol.* (2012) 123:1–11. doi: 10.1007/s00401-011-0910-3
 24. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* (1988) 16:1215. doi: 10.1093/nar/16.3.1215
 25. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res.* (1990) 31:545–548. doi: 10.1016/S0022-2275(20)43176-1
 26. Baker M, Litvan I, Houlden H, Adamson J, Dickson D, Perez-Tur J, et al. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet.* (1999) 8:711–5. doi: 10.1093/hmg/8.4.711
 27. Guasp M, Molina-Porcel L, Painous C, Caballol N, Camara A, Perez-Soriano A, et al. Association of PSP phenotypes with survival: a brain-bank study. *Parkinsonism Relat Disord.* (2021) 84:77–81. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.01.015
 28. Grimm M-J, Respondek G, Stamelon M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. Clinical conditions “suggestive of progressive supranuclear palsy”—diagnostic performance. *Movement Disorders.* (2020) 35:230113. doi: 10.1002/mds.28263
 29. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* (2003) 24:197–211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)0065-9
 30. Nogami A, Yamazaki M, Saito Y, Hatsuta H, Sakiyama Y, Takao M, et al. Early stage of progressive supranuclear palsy: a neuropathological study of 324 consecutive autopsy cases. *J Nippon Med Sch.* (2015) 82:266–73. doi: 10.1272/jnms.82.266
 31. Evidente VGH, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Hentz JG, Caviness JN, et al. Neuropathological findings of PSP in the elderly without clinical PSP: possible incidental PSP? *Parkinsonism Relat Disord.* (2011) 17:365–71. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.02.017
 32. Painous C, Martí MJ, Simonet C, Garrido A, Valdeoriola F, Muñoz E, et al. Prediagnostic motor and non-motor symptoms in progressive supranuclear palsy: the step-back PSP study. *Parkinsonism Relat Disord.* (2020) 74:67–73. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.03.003
 33. Yoshida K, Hata Y, Kinoshita K, Takashima S, Tanaka K, Nishida N. Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series. *Acta Neuropathol.* (2017) 133:809–23. doi: 10.1007/s00401-016-1665-7
 34. Whitwell JL, Tosakulwong N, Botha H, Ali F, Clark HM, Duffy JR, et al. Brain volume and flortaucipir analysis of progressive supranuclear palsy clinical variants. *Neuroimage Clin.* (2020) 25:102152. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102152
 35. Mudher A, Colin M, Dujardin S, Medina M, Dewachter I, Alavi Naini SM, et al. What is the evidence that tau pathology spreads through prion-like propagation? *Acta Neuropathologica Communications.* (2017) 5:99. doi: 10.1186/s40478-017-0488-7
 36. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, Meno-Tatang G, Duyckaerts C, Courade J-P, et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol.* (2020) 139:3–25. doi: 10.1007/s00401-019-02087-9
 37. Whitwell JL, Höglinger GU, Antonini A, Bordelon Y, Boxer AL, Colosimo C, et al. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: where are we and where do we need to be? *Mov Disord.* (2017) 32:955–71. doi: 10.1002/mds.27038
 38. Schofield EC, Hodges JR, Bak TH, Xuereb JH, Halliday GM. The relationship between clinical and pathological variables in richardson's syndrome. *J Neurol.* (2012) 259:482–90. doi: 10.1007/s00415-011-6205-8
 39. Jecmenica Lukic M, Kurz C, Respondek G, Grau-Rivera O, Compta Y, Gelpi E, et al. Copathology in progressive supranuclear palsy: does it matter? *Mov Disord.* (2020) 20:28011. doi: 10.1002/mds.28011
 40. Robinson JL, Yan N, Caswell C, Xie SX, Suh E, Van Deerlin VM, et al. Primary tau pathology, not copathology, correlates with clinical symptoms in PSP and CBD. *J Neuropathol Exp Neurol.* (2020) 79:296–304. doi: 10.1093/jnen/nlz141
 41. Heckman MG, Brennan RR, Labbé C, Soto AI, Koga S, DeTure MA, et al. Association of MAPT subhaplotypes with risk of progressive supranuclear palsy and severity of tau pathology. *JAMA Neurol.* (2019) 76:710–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0250
 42. Allen M, Wang X, Serie DJ, Strickland SL, Burgess JD, Koga S, et al. Divergent brain gene expression patterns associate with distinct cell-specific tau neuropathology traits in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* (2018) 136:709–27. doi: 10.1007/s00401-018-1900-5
- Conflict of Interest:** BA is supported by a PFIS fellowship from the Spanish Government (FI18/00150) and MM received a grant “Programa de intensificación” founded by “LaCaixa Foundation” and Fundación Caja-Navarra. JS reports support for training from Pfizer. ME reports support for training from Abbvie.
- The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.
- Publisher's Note:** All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.
- Copyright © 2022 Sánchez-Ruiz de Gordo, Zelaya, Tellechea-Aramburo, Acha, Roldán, López-Molina, Coca, Galbete, Mendioroz and Erro. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary figure 1.

Tau burden semi-quantitative analysis in the different cellular structures.

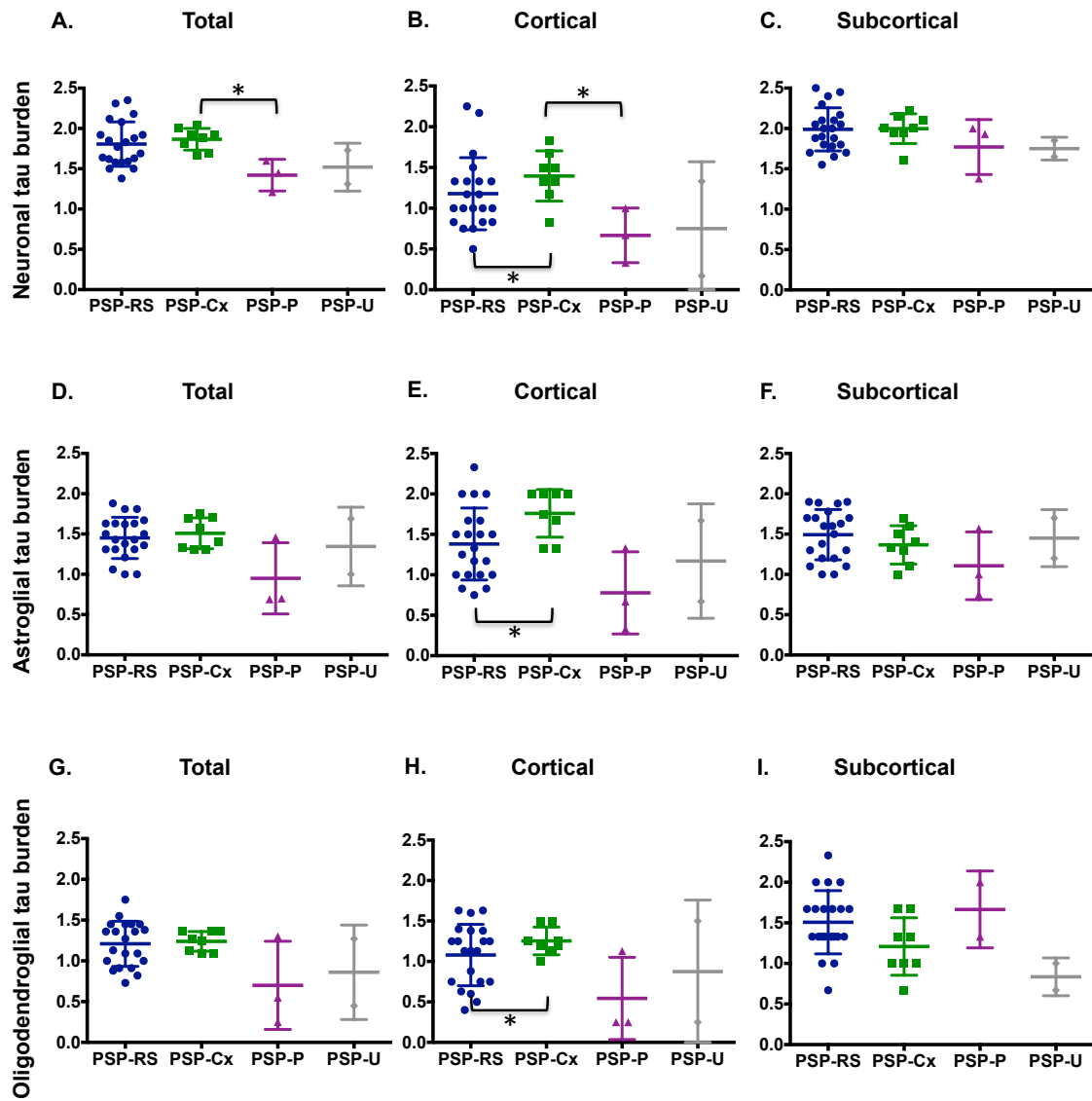
Images obtained at 10X magnification with immunohistochemistry for hyperphosphorylated tau



(AT8). Neurofibrillar tangles (NFT), Neuropyl threads (NTh), Tufted Astrocytes (TA) and Coiled bodies (CB) were measured. Intensity of deposits: 0 (absent), +(mild), +++ (moderate), +++(severe). Scale bar: 500 μ m.

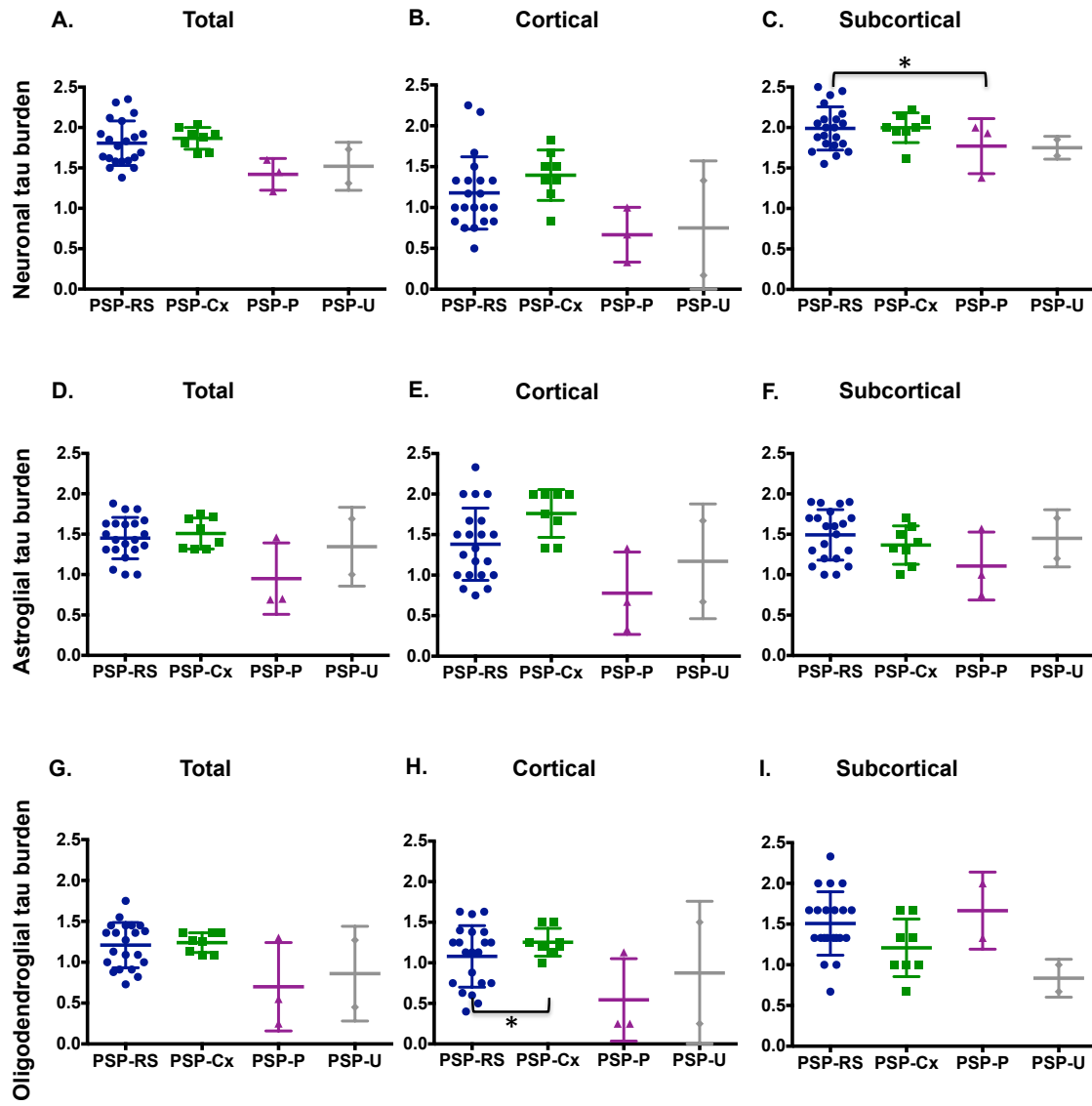
Supplementary figure 2.

RESPONDEK



Supplementary figure 3.

MDS-3Y



Supplementary Table 1. Respondek's criteria of predominant phenotypes of PSP.

Group	Feature	Impact
All subtypes	All of the following:	Mandatory
	Adult onset	
	Progression	
PSP-RS	All of the following within the first 2 years:	Predominant
	Postural instability	
	Falls	
	Abnormal saccades	
	Supranuclear gaze palsy	
PSP-PI	All of the following within the first 2 years:	Predominant
	Postural instability with falls	
	No supranuclear gaze palsy or abnormal saccades	
PSP-OM	All of the following within the first 2 years:	Predominant
	Supranuclear gaze palsy or abnormal saccades	
	No postural instability with falls	
PSP-P	At least two of the following:	Predominant
	Bradykinesia (any time)	
	Tremor (within the first 2 years)	
	Limb Rigidity (within the first 2 years)	Supportive
	Asymmetry at onset	
	Levodopa responsiveness	
	Absence of all of the following within the first 2 years:	
Falls	Supportive	
Postural instability		
Supranuclear gaze palsy		
Abnormal saccades		
Frontal lobe dysfunction		
PSP-PAGF	All of the following within the first 2 years:	Predominant
	Bradykinesia	
	Freezing of gait or speech	
PSP-PAGF	Absence of all of the following within the first 2 years:	Supportive
	Tremor	
	Rigidity	
	Supranuclear gaze palsy and abnormal saccades	

	Falls and postural instability	
PSP-CBS	At least one extrapyramidal symptom:	
	Bradykinesia	
	Rigidity limbs > axial	
	Dystonia axial or extra-axial	
	At least one cortical symptom:	Predominant
	Apraxia of limb(s)	
	Myoclonus	
	Cortical sensory loss	
	Alien limb phenomenon	
	Asymmetry at onset	
	Persistent Asymmetry	Supportive
	No levodopa responsiveness	
PSP-FTD	Presence within the first 2 years of at least two of the following categories:	
	Frontal-type personality change	
	Social dysfunction	Predominant
	Executive dysfunction	
	Frontal behavior	
	Frontal physical signs	
	Presence of all of the following within the first 2 years:	
	Cognitive dysfunction	
	No AD-like deficits	Supportive
	No postural instability or falls	
	No supranuclear gaze palsy or abnormal saccades	
PSP-PNFA	At least one of the following:	
	Progressive non-fluent aphasia	Predominant
	Apraxia of speech	
	Absence of all of the following within the first 2 years:	
	Falls or postural instability	Supportive
	Supranuclear gaze palsy or abnormal saccades	
PSP-SD	Presence in the first 2 years:	Predominant
	Semantic dementia	
PSP-C	Presence in the first 2 years:	Predominant
	Cerebellar ataxia	

(Adapted from Respondek et al., 2014)

RS, Richardson's syndrome; PI, Postural Instability; OM, Oculomotor; P, Parkinsonism; PAGF, Pure Akinesia with Gait Freezing; CBS, Corticobasal Syndrome; FTD, Frontotemporal Dysfunction; PNFA, Progressive Non-Fluent Aphasia; SD, Semantic Dementia; C, Cerebellar.

Supplementary Table 2. Criteria application.

Case ID	Respondek	MDS-3y			MDS-6y			MDS-last		
		MDS criteria (O, P, A, C)	Predominance subtype and certain grade	MAX rules	MDS criteria (O, P, A, C)	Predominance subtype and certain grade	MAX rules	MDS criteria (O, P, A, C)	Predominance subtype and certain grade	MAX rules
34	PSP-C	O0, P2, A0, C0	unclassified	-	O0, P2, A0, C0	unclassified	-	O1, P2, A2, C3, CC2, CC3	prob. PSP-RS , poss. PSP-CBS, prob. PSP-P	MAX 1, 2
33	PSP-C	O2, O3, P1, A0, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS	-	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS	-	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2
32	PSP-P	O0, P0, A3, C0	unclassified	-	O0, P0, A3, C0	unclassified	-	O3, P0, A2, A3, C0, CC2, CC3	s.o. PSP-P	-
31	PSP-P	O0, P0, A3, C0	unclassified	-	O1, P0, A2, A3, C0, CC2	prob. PSP-P	-	O1, P0, A2, A3, C0, CC2, CC3	prob. PSP-P	-
30	PSP-P	O0, P2, A3, C0	s.o. PSP-P	-	O0, P2, A3, C0	s.o. PSP-P	-	O0, P0, A2, A3, C0, CC2, CC3	s.o. PSP-P	-
29	PSP-P	O0, P0, A2, C0, CC1	s.o. PSP-P	-	O0, P0, A2, C0, CC1	s.o. PSP-P	-	O3, P0, A2, C0, CC2	s.o. PSP-P	-
28	PSP-FTD	O0, P0, A0, C2	unclassified	-	O0, P0, A0, C2	unclassified	-	O1, P0, A0, C2, CC2, CC3	prob. PSP-F	-
27	PSP-FTD	O0, P0, A0, C2	unclassified	-	O1, P0, A2, C2, CC2, CC3	prob. PSP-F , prob. PSP-P	MAX 2	O1, P0, A2, C2, CC2, CC3	prob. PSP-F , prob. PSP-P	MAX 2
26	PSP-FTD	O0, P0, A0, C2	unclassified	-	O1, P0, A2, C2, CC2, CC3	prob. PSP-F , prob. PSP-P	MAX 2	O1, P0, A2, C2, CC2, CC3	prob. PSP-F , prob. PSP-P	MAX 2
25	PSP-PNFA	O0, P0, A0, C1	s.o. PSP-SL	-	O0, P0, A0, C1	s.o. PSP-SL	-	O0, P0, A2, C1, CC2, CC3	s.o. PSP-SL, s.o. PSP-P	MAX 2
24	PSP-PNFA	O0, P0, A0, C1, CC2	s.o. PSP-SL	-	O1, P0, A2, C1, CC2	poss. PSP-SL, prob. PSP-P	MAX 1	O1, P0, A2, C1, CC2, CC3	poss. PSP-SL, prob. PSP-P	MAX 1
23	PSP-PNFA	O0, P1, A2, C1, CC2	s.o. PSP-SL, s.o. PSP-P, s.o. PSP-PI	MAX 2	O1, P1, A2, C1, CC2, CC3	poss. PSP-SL, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3	O1, P1, A2, C1, CC2, CC3	poss. PSP-SL, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3
22	PSP-PNFA	O1, P1, A0, C1	prob. PSP-RS , poss. PSP-SL	MAX 1	O1, P1, A2, C1, CC2, CC3	poss. PSP-SL, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3	O1, P1, A2, C1, CC2, CC3	poss. PSP-SL, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3
21	PSP-CBS	O1, P1, A0, C3	poss. PSP-CBS, prob. PSP-RS	MAX 1	O1, O3, P1, A2, C3, CC2, CC3	poss. PSP-CBS, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3	O1, O3, P1, A2, C3, CC2, CC3	poss. PSP-CBS, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3
20	PSP-CBS	O2, P1, A0, C3, CC2	prob. PSP-RS , poss. PSP-CBS	MAX 1	O2, P1, A2, C3, CC2	poss. PSP-CBS, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3	O1, O3, P1, A2, C3, CC2, CC3	poss. PSP-CBS, prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 1, 3
19	PSP-PI	O0, P2, A2, C0	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 3	O0, P2, A2, C0, CC2	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 2	O0, P2, A2, C0, CC2	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 2
18	PSP-PI	O0, P1, A2, C0, CC1	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 3	O0, P1, A2, C2, CC1, CC3	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P, s.o. PSP-F	MAX 3	O0, P1, A2, C2, CC1, CC3	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P, s.o. PSP-F	MAX 3
17	PSP-PI	O0, P1, A0, C0	s.o. PSP-PI	-	O0, P1, A2, C0	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 2	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
16	PSP-PI	O0, P1, A2, C0	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
15	PSP-PI	O0, P1, A2, C0	s.o. PSP-PI, s.o. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
14	PSP-PI	O0, P1, A0, C0	s.o. PSP-PI	-	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
13	PSP-PI	O0, P1, A0, C0	s.o. PSP-PI	-	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
12	PSP-PI	O1, P1, A0, C2	prob. PSP-RS , prob. PSP-F	MAX 2	O1, P1, A2, C2	prob. PSP-RS , prob. PSP-F, prob. PSP-P	MAX 2	O1, P1, A2, C2, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-F, prob. PSP-P	MAX 2
11	PSP-PI	O1, P1, A0, C2	prob. PSP-RS	-	O1, P1, A0, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS	-	O1, P1, A0, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS	-
10	PSP-PI	O1, P1, A2, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
9	PSP-PI	O1, P1, A2, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
8	PSP-PI	O1, P1, A0, C0	prob. PSP-RS	-	O1, O3, P1, A2, C0, CC2	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2
7	PSP-RS	O1, P1, A3, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, A3 C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, A3 C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
6	PSP-RS	O1, P1, A0, C0	prob. PSP-RS	-	O1, P1, A2, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
5	PSP-RS	O1, P1, A2, C0, CC2	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
4	PSP-RS	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3
3	PSP-RS	O1, P1, A0, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS	-	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2
2	PSP-RS	O1, P1, A0, C0	prob. PSP-RS	-	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2	O1, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2
1	PSP-RS	O1, P1, A2, C0	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 3	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2	O1, O3, P1, A2, C0, CC2, CC3	prob. PSP-RS , prob. PSP-P	MAX 2

The table shows the operational values of the criteria used by Respondek et al. in 2014, the Movement Disorders Society (MDS) criteria and the MAX rules.

All patients met definite postmortem diagnosis of PSP and these criteria were applied retrospectively. Bold represents the phenotype selected after applying the MAX rules when more than one phenotype was available.

MDS-3y, MDS criteria at 3 years of disease evolution; MDS-6y, MDS criteria at 6 years of disease evolution; MDS-last, MDS criteria at the last clinical

assessment; RS, Richardson's syndrome; PI, Postural Instability; OM, Oculomotor; P, Parkinsonism; CBS, Corticobasal Syndrome; FTD, Frontotemporal

Dysfunction; PNFA, Progressive Non-Fluent Aphasia; SD, Semantic Dementia; C, Cerebellar; PSP-SL, PSP with predominant speech/language disorder; PSP-

F, PSP with predominant frontal presentation; PSP-P, predominant parkinsonism; s.o., suggestive of; poss, possible; prob, probable.

Supplementary Table 3. Disease duration comparison between PSP phenotypes.

Phenotype classification	Cox's regression*	Hazard Ratio	95% IC		p-value
			Inferior	Superior	
Respondek	PSP-RS/PI vs. rest	2.503	1.069	5.863	0.035
	Rest vs. PSP-P	5.076	0.749	34.391	0.096
MDS-3y	PSP-RS/PI vs. rest	2.766	0.827	9.249	0.099
	Rest vs. PSP-P	11.03	0.724	167.981	0.084
MDS-6y	PSP-RS/PI vs. rest	3.105	1.078	8.945	0.036
	Rest vs. PSP-P	2.733	0.587	12.733	0.2
MDS-last	PSP-RS/PI vs. rest	4.581	1.612	13.023	0.004
	Rest vs. PSP-P	4.509	1.125	18.069	0.033

The table shows the Cox's regression for disease duration between PSP RS/PI vs. PSP-Cx + PSP-P (**PSP-RS/PI vs. rest**), and PSP-RS/PI + PSP-Cx vs. PSP-P (Rest vs **PSP-P**). * All of them were adjusted for age of onset and total tau burden. Respondek, criteria used by Respondek et al. in 2014; MDS-3y, MDS-PSP criteria at 3 years of disease evolution; MDS-6y, MDS-PSP criteria at 6 years; MDS-last; MDS-PSP criteria at the last clinical evaluation. PSP-RS/PI, Richardson Syndrome spectrum; PSP-Cx, PSP cortical predominant phenotypes; PSP-P, PSP with predominant parkinsonism.

3.2. ARTÍCULO 2.

Midbrain catecholaminergic neurons co-express α -synuclein and tau in PSP.
Front. Neuroanat. 2015.

Midbrain catecholaminergic neurons co-express α -synuclein and tau in progressive supranuclear palsy

María Elena Erro Aguirre^{1,2*}, María Victoria Zelaya^{2,3}, Javier Sánchez Ruiz de Gordo^{1,2}, María Teresa Tuñón^{2,4} and José Luis Lanciego^{2,5,6}

¹ Department of Neurology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain, ² Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, Spain, ³ Brain Bank, Navarra Biomed, Pamplona, Spain, ⁴ Department of Neuropathology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain, ⁵ Department of Neurosciences, Center for Applied Medical Research (CIMA), Pamplona, Spain, ⁶ Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Pamplona, Spain

Objective: To analyze the frequency and distribution of α -synuclein deposits in progressive supranuclear palsy (PSP).

Methods: The brains of 25 cases of pathologically confirmed PSP were evaluated with immunohistochemistry for α -synuclein and tau. Multiple immunofluorescent stains were applied to analyze the expression of tau and α -synuclein aggregates in catecholaminergic neurons. Patients' clinical symptoms were retrospectively recorded.

Results: Deposits α -synuclein in the form of typical Lewy bodies (LBs) were only found in two PSP cases (8%) that fulfilled the clinical subtype of PSP known as Richardson's syndrome (RS). LBs were present in the locus ceruleus (LC), substantia nigra pars compacta (SNc), basal forebrain, amygdala and cingulate cortex in a distribution mimicking that of Parkinson's disease (PD). Triple-immunolabeling revealed co-expression of α -synuclein and tau proteins in some tyrosine hydroxylase (TH)-positive neurons of the LC and SNc.

Conclusions: There is no apparent clinical correlation between the presence of LBs in PSP. Tau protein co-aggregate with α -synuclein in catecholaminergic neurons of PSP brains suggesting a synergistic interaction between the two proteins. This is in keeping with the current view of neurodegenerative disorders as "misfolded protein diseases".

Keywords: neurodegenerative diseases, atypical parkinsonian disorders, lewy bodies, multiple immunolabeling techniques, substantia nigra

OPEN ACCESS

Edited by:

Javier Blesa,
Columbia University, USA

Reviewed by:

Micaela Morelli,
University of Cagliari, Italy
Miguel Angel Garcia-Cabezas,
Boston University, USA

*Correspondence:

María Elena Erro Aguirre,
Department of Neurology, Complejo Hospitalario de Navarra, C/ Iruñlarrea 3, 31008 Pamplona (Navarra), Spain
elena.erro.aguirre@cfnavarra.es

Received: 06 January 2015

Accepted: 19 February 2015

Published: 11 March 2015

Citation:

Erro Aguirre ME, Zelaya MV, Sánchez Ruiz de Gordo J, Tuñón MT and Lanciego JL (2015) Midbrain catecholaminergic neurons co-express α -synuclein and tau in progressive supranuclear palsy. *Front. Neuroanat.* 9:25. doi: 10.3389/fnana.2015.00025

Introduction

Aggregation of α -synuclein in the form of Lewy bodies (LBs) is the histopathological hallmark of idiopathic Parkinson's disease (PD) and dementia with LBs (DLB; Spillantini et al., 1997). LBs are present in the 50% of Alzheimer's disease brains (AD; Hamilton, 2000) but they are less frequently found in other neurodegenerative diseases such as progressive supranuclear palsy (PSP; Abhinav et al., 2011). At present it is well known that protein aggregation phenomena represent a crucial pathobiological mechanism shared by neurodegenerative diseases such AD, PD, PSP and Huntington disease. Accordingly, these diseases have often been categorized as "misfolded protein diseases", since cross-seeding of misfolded proteins

apparently underlies a number of pathological events associated with different diseases (reviewed in Soto and Estrada, 2008; Cuanalo-Contreras et al., 2013; Morales et al., 2013).

PSP is the most common atypical parkinsonian disorder and is clinically characterized by prominent postural instability, vertical gaze supranuclear palsy, pseudobulbar palsy, cognitive impairment and levodopa unresponsiveness (Steele et al., 1964). The pathology of PSP is characterized by the accumulation of abnormal tau protein within neurons (neurofibrillary tangles) and glial cells (tufted astrocytes and coiled bodies) in the brain. The distribution of tau inclusions is mainly subcortical and the globus pallidus, subthalamic nucleus and substantia nigra are severely affected in most cases. Other subcortical nuclei are affected to varying degrees and cases of severe cortical degeneration have been also described (Litvan et al., 1996). Whether the presence of LBs in PSP represents a normal aging process or the coexistence with PD remains unclear (Uchikado et al., 2006).

The aim of the present study was to analyze the density and distribution of LBs in the brains of patients with PSP, to investigate the clinicopathological correlation of this association and to characterize the interaction of α -synuclein and tau in cases of PSP with LBs by means of multiple immunolabeling techniques.

Materials and Methods

Subjects

Twenty five cases (2005–2013) of pathologically confirmed PSP according to the revised NINDS criteria (Litvan et al., 1996) from the Navarra Biomed Brain Bank were studied. The establishment and operational rules of Navarra Biomed Bank are both under the supervision of a Local Clinical Ethical Committee in keeping with current Spanish legislation (Royal Decree 1716/2011). Informed written consent form was obtained in all cases. The clinical features of those cases with LBs were evaluated by retrospective review of medical records. The distribution of LBs was assessed with the Braak's PD staging scheme (Braak et al., 2003). For control purposes, the mesencephalon of two age-matched individuals (both males) without any known type of neurological disease were used.

Neuropathological Evaluation

The brains were dissected through the corpus callosum in the sagittal plane. The left cerebral hemisphere was immersed in a 10% saline solution of 10% formaldehyde for 4 weeks. According to the recommendation guide proposed by BrainNet Europe (Bell et al., 2008), multiple regions of the neocortex were examined including frontal cortex (middle frontal gyrus), superior temporal, inferior parietal, occipital and cingulate cortex, entorhinal cortex, hippocampus, amygdala, basal nucleus of Meynert, striatum, subthalamic nucleus, brainstem and cerebellum.

Routine workflow included immunohistochemical staining of 3–5 μ m-thick paraffin-embedded sections, followed by counterstaining with hematoxylin-eosin.

Immunohistochemistry

Formalin-fixed sections (3–5 mm-thick) were mounted on slides and deparaffinized. After conducting a routine antigen retrieval protocol, sections were incubated overnight with either a mouse monoclonal antibody against α -synuclein (NCL-L-ASYN; Leica Biosystems) or with a mouse monoclonal antibody anti-human PHF-TAU (clone AT-8; Thermo Scientific). The reaction product was visualized using an automated slide immunostainer (Leica Bond Max) with Bond Polymer Refine Detection (Leica Biosystems Newcastle Ltd).

For semiquantitative analysis LBs density and Lewy neurites (LN) were scored as follows: 0 = absent, + = mild, ++ = moderate, +++ = severe and ++++ = very severe (McKeith et al., 2005). In the assessment LBs brainstem type and cortical were included. A PD neuropathological stage was assigned according to the staging scheme proposed by Braak. For this measure only the distribution of LBs in any brain region was taken into account instead of the LBs density.

Dual Colorimetric Immunohistochemistry

Briefly, a sequential dual immunostaining protocol was used for the simultaneous visualization of α -synuclein and tau. The colorimetric detection of α -synuclein was carried out firstly using a Bond Polymer Refine DAB detection kit (Leica) resulting in a brown precipitate. Next, the Bond Polymer Refine Red detection kit (Leica) was used to visualize the expression of tau protein by means of a red-colored precipitate.

Multiple Immunofluorescence and Confocal Microscopy

Multiple immunofluorescent stains were carried out in coronal sections through the mesencephalon comprising both the substantia nigra pars compacta (SNc) and the locus ceruleus (LC). Briefly, 5 mm-thick brain blocks were postfixed for 24 h in a buffered solution containing 4% paraformaldehyde. Once fixed, sections were cryoprotected with a solution made of 20% gelatin and 2% dimethylsulphoxide (DMSO) in 0.1 M PBS, pH 7.4. Next, frozen coronal sections (40 μ m-thick) were obtained in a sliding microtome and collected in the cryoprotective solution as 5 series of adjacent sections.

Free-floating sections were incubated in a cocktail of primary antisera comprising 1:200 mouse anti-synuclein (Invitrogen, Ref. 08-1215), 1:200 rabbit anti-Tau (Dako-Sigma, Ref. A0024) and 1:50 goat anti-tyrosine hydroxylase (TH) (Santa Cruz, Ref. Sc-7847) overnight at room temperature. Sections were then incubated for 90 min at room temperature in a cocktail of alexa-tagged secondary antibodies, comprising 1:200 Alexa488-coupled donkey anti-mouse IgG (Invitrogen, A21202), Alexa546-coupled donkey anti-rabbit IgG (Invitrogen, Ref. A31572) and Alexa 633-coupled donkey anti-goat IgG (Invitrogen, Ref. A21082). Stained sections were finally mounted in gelatine-coated slides, air dried at room temperature in the

TABLE 1 | Density and distribution of Lewy bodies.

Age/Sex	Brain weight		Cc	Hdg	Ec	A	nbM	SNc	LC	Rn	DMVn	PD Braak stage
84F	1050	LB	+	0	++	++	0	+	+++	+	+	4
		LN	0	+	0	+	+	+	++	0	+	
73M	1200	LB	+	0	+	+	+	+	+++	+	N.A.	4
		LN	0	+	0	0	+	0	+	+	N.A.	

Abbreviations: A, amygdala; Cc, cingulate cortex; DMVn, dorsal motor vagal nucleus; Ec, entorhinal cortex; Hdg, hippocampus dentate gyrus; LC, locus ceruleus; N.A., not available; nbM, basal nucleus of Meynert; PD, Parkinson's disease; Rn, raphe nucleus; SNc, substantia nigra pars compacta.

dark, dehydrated in toluene and mounted with Entellan (Merck).

Sections were inspected in a Zeiss 510 META confocal laser-scanning microscope. To ensure appropriate visualization of the labeled structures and to avoid false positive results, the emission from the argon laser at 488 nm was filtered through a band pass filter of 505–530 nm and color-coded in green. The emission following excitation with the helium laser at 543 nm was filtered through a band-pass filter of 560–615 nm and color coded in light

blue. Finally, a long-pass filter of 650 nm was used to visualize the emission from the helium laser at 633 nm and color coded in red.

Results

Clinical Features of the PSP Patients

The first patient was an 84-year-old woman who underwent consultation at the Neurology Department complaining

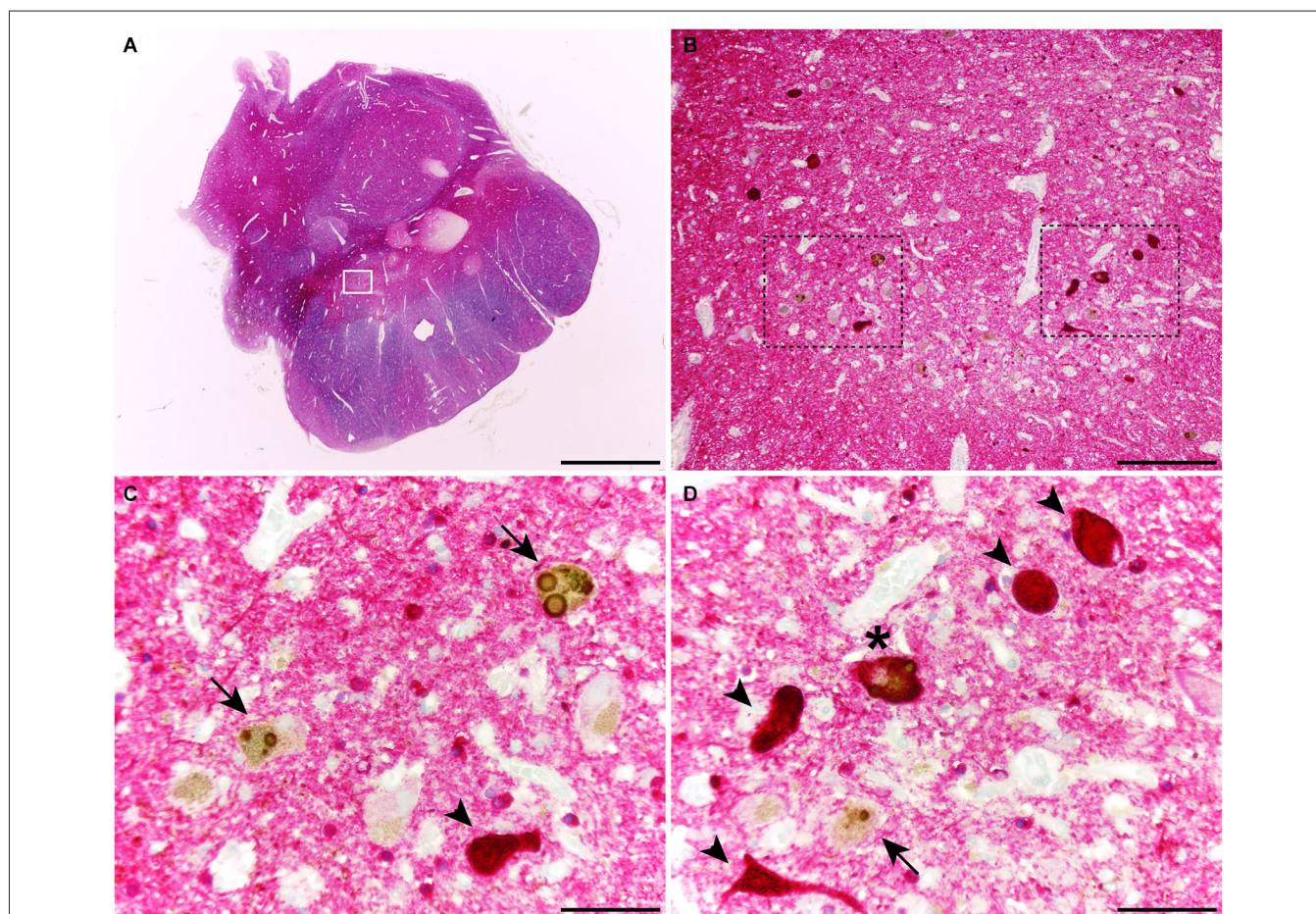


FIGURE 1 | Coronal section through the ventral mesencephalon showing the obtained dual stain for α -synuclein (TH; brown) and tau (red). At the level of the substantia nigra pars compacta (SNc), up to three different types of melanin-containing neurons were observed, comprising

(i) brown-stained neurons containing Lewy bodies (LBs; arrows), (ii) red-stained neurons with tau immunoreactivity (arrowheads); and (iii) neurons showing both LBs and tau deposits (asterisks). Scale bar is 4,000 μ m in (A); 200 μ m in (B) and 50 μ m in the high-magnification insets shown in panels (C) and (D).

of progressive gait unsteadiness, with postural imbalance and frequent falls reported over the previous year. She did not refer cognitive decline. Neurologic examination revealed facial inexpressiveness and mild hypophonia. Glabellar and sucking reflexes were present. Ocular motility was normal, generalized bradykinesia and rigidity were present with a rigid neck extension posture, deep tendon reflexes were brisk, gait was slow and unsteady with severe impairment of postural righting reflexes. Computed cranial tomography showed moderate cortical atrophy. A diagnosis of atypical parkinsonian disorder with early gait impairment suggestive of possible PSP was established and treatment with carbidopa/levodopa was initiated. One year later she referred impossibility in rising from a seated position and difficulty in language articulation. Her gait disorder progressed and she was wheelchair bound. Response to carbidopa/levodopa was absent. Moreover, a mild reduction of up gaze was found during the clinical examination. On subsequent visits, oculomotor disorder was

established with blepharospasm, apraxia of eyelid closing and vertical gaze palsy. She died from aspiration pneumonia related to dysphagia 4 years and 2 months after the first visit.

The second patient was a 73 year old man complaining from memory loss and reduced talkativeness. Neuropsychological evaluation showed mild short-term memory loss, disturbance of executive functions, word finding difficulties and perseverative errors. The diagnosis of a lobar frontotemporal dementia was suspected. Two years later he developed progressive gait unsteadiness and frequent falls. On examination focal findings included reduction of upgaze, dysphasic language and slowness of gait with disequilibrium. A trial of carbidopa/levodopa was unsuccessful. The diagnosis of probable PSP was suspected. On subsequent years he developed bulbar symptoms with dysarthria, dysphagia and a behavior disorder with irritability, insomnia and occasional visual hallucinations (VH). He died from aspiration pneumonia 3 years and 9 months after the first visit.

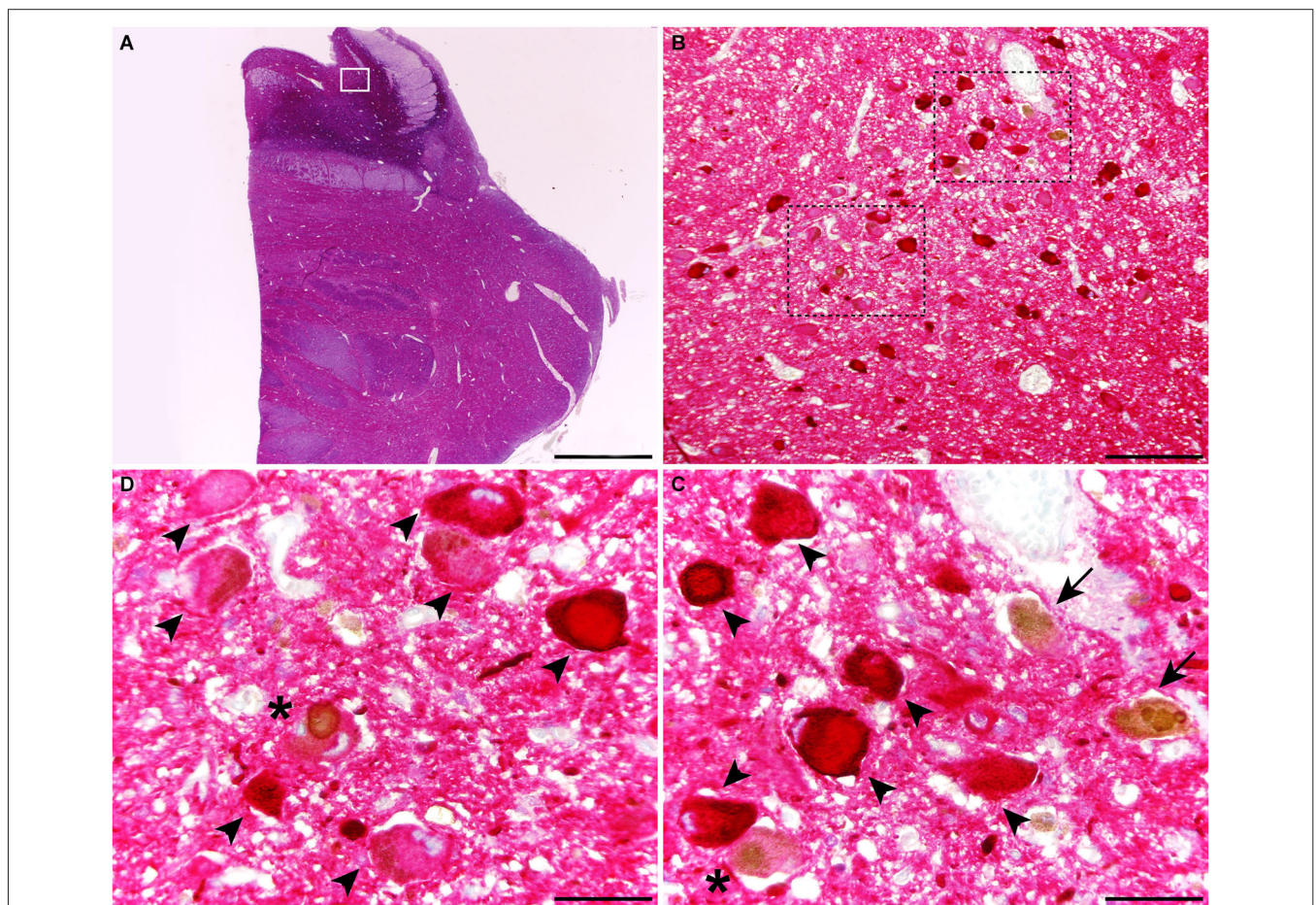


FIGURE 2 | Coronal section through the dorsal pons at the level of the Locus ceruleus (LC), stained for α -synuclein and tau. At the level of the LC, up to three different types of melanin-containing neurons were observed, comprising (i) brown-stained neurons containing Lewy bodies (LBs; arrows), (ii)

red-stained neurons with tau immunoreactivity (arrowheads); and (iii) neurons showing both LBs and tau deposits (asterisks). Scale bar is 4,000 μ m in (A); 200 μ m in (B) and 50 μ m in the high-magnification insets shown in panels (C) and (D).

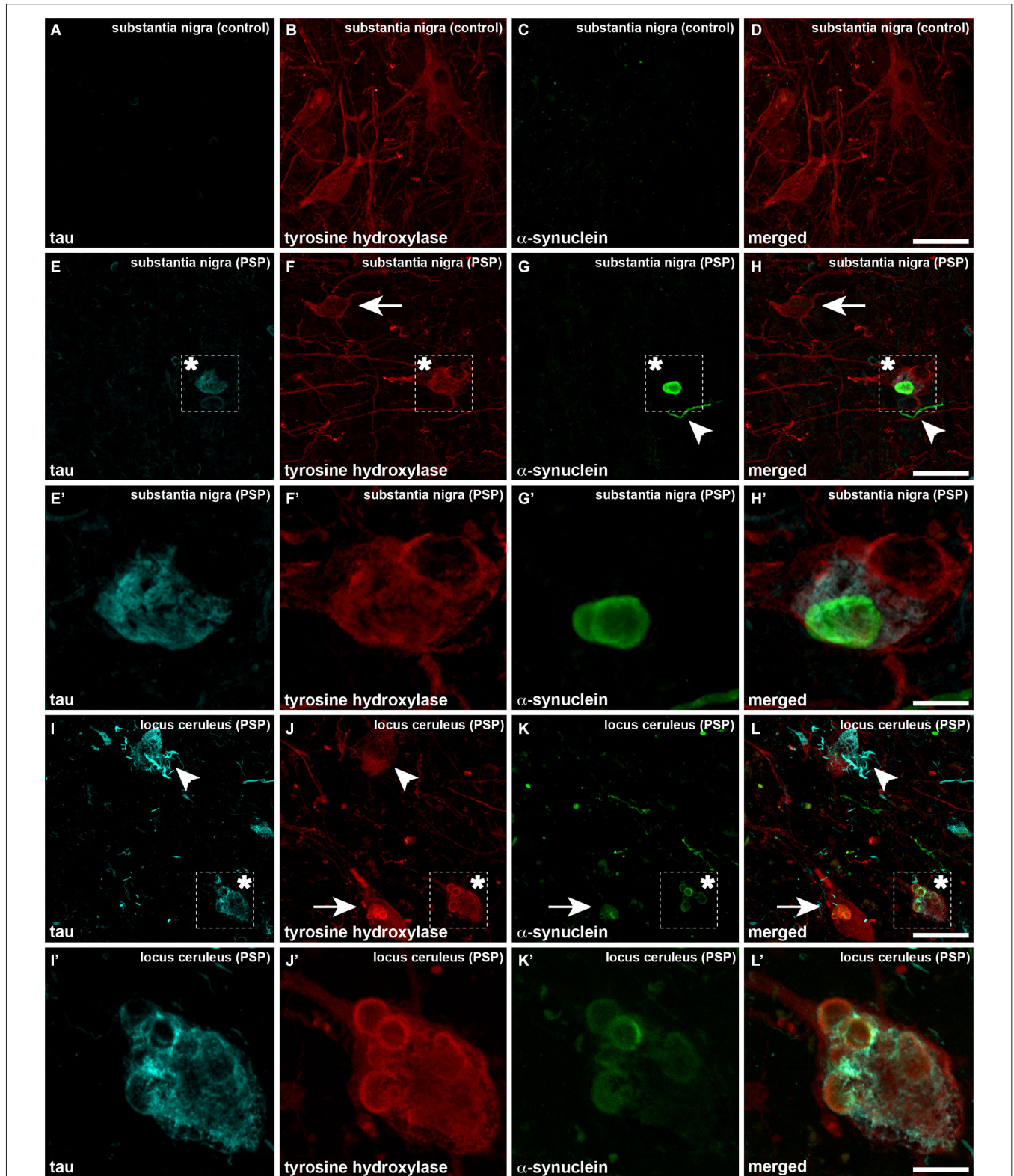


FIGURE 3 | Triple immunofluorescent detection of TH, α -synuclein and tau, as observed in a control case (A–D) as well as in the SNc and LC from a case diagnosed with PSP (E–L’). Neurons in the SNc from a control case are only immunoreactive for TH (red channel), without any noticeable

immunoreactivity for tau and α -synuclein (A and C, respectively). When considering PSP cases at the level of the SNc and besides some neurons single-expressing TH (arrows), neurons containing both LBs and tau aggregates (Continued)

FIGURE 3 | Continued

were clearly visible (asterisk). The presence of dystrophic neurites positive for α -synuclein is also often observed (arrowheads). The same holds true at the level of the LC. Panels (I–L) are low-magnification photomicrographs showing (i) TH+ neurons with tau aggregates (arrowheads), (ii) TH+ neurons with LBs (arrows); and (iii) TH+ neurons containing both LBs and tau immunoreactivity (asterisk). It is worth noting the presence of dystrophic neurites immunoreactive for either tau or α -synuclein. Panels (I',J') are high-magnification insets taken from (I–L) to better appreciate one TH+ neuron showing tau immunoreactivity and multiple LBs. Scale bar is 50 μ m for low-magnification photomicrographs and 12.5 μ m for insets.

Histopathological Findings

The presence of α -synuclein aggregates was only found in 2 patients from our cohort comprising a total of 25 cases available at our Navarra Biomed Brain Bank. In both cases the immunohistochemical detection of phosphorylated tau demonstrated numerous positive neuronal and glial fibrillary inclusions including tufted astrocytes and coiled bodies, as well as neuropil threads fulfilling the neuropathological criteria of PSP (Hauw et al., 1994; Litvan et al., 1996) such as dystrophic axons and neurites. The greatest concentration of tau pathology was found in the SNc and in the LC. The subthalamic nucleus, the dentate nucleus of the cerebellum and pontine nuclei displayed a moderate density of tau pathology. Mild density of tau deposits were found in the hippocampus/entorhinal cortex (without a preferential layer distribution), putamen, pallidum and amygdaloid complex. Neocortical sections showed rare tau-positive glial and neuronal inclusions.

Regarding α -synuclein deposits, protein aggregates in the form of LBs and LN were consistently found throughout the brain stem, with particular high incidence at the level of the LC in both cases, as shown in Table 1. Mild density of LBs and LN were found in the motor dorsal vagal nucleus, raphe nucleus and SNc. Case 1 showed moderate density of α -synuclein deposits in the entorhinal cortex and amygdala while case 2 contained scattered LBs and LN in those areas. Both cases displayed mild α -synuclein deposits in the hippocampus dentate gyrus, cingulate cortex and nucleus basalis of Meynert. No LBs nor LN were found in the subthalamic nucleus, striatum, pallidum, thalamus or neocortical regions.

When considering catecholaminergic nuclei such as the SNc and the LC, the dual colorimetric detection of tau and

α -synuclein showed different types of neuromelanin-containing neurons, comprising (i) neurons with tau deposits; (ii) neurons with LBs (quite often with more than one LB); and (iii) neurons with both types of aggregates, i.e., tau and LBs (Figures 1, 2). These three types of neurons were also observed in the conducted triple immunofluorescent stains, which also fully confirmed the monoaminergic nature of these neurons by showing that all these types of neurons were also positive for TH, both at the level of the SNc and the LC (Figure 3). Furthermore, it is also worth noting that a minimal number of TH+ neurons completely lacked any type of protein aggregates (Figure 3).

Discussion

Here, LBs were found in 8% of PSP brains, a percentage similar to what might be expected in series of age-matched normal controls (Tsuboi et al., 2001). The frequency of LBs in our PSP population was lower than in previous reports (Table 2). Besides case reports describing the incidental presence of LBs in PSP (Mori et al., 1986; Fearnley et al., 1991; Judkins et al., 2002; Abhinav et al., 2011) the percentages of LBs in necropsy series of PSP-diagnosed patients ranged between 10.7% to 31.5% (Tsuboi et al., 2001; Mori et al., 2002; Uchikado et al., 2006; Keith-Rokosh and Ang, 2008).

In the two PSP cases of the present study, LBs were widely distributed throughout the brainstem and cerebrum in a pattern that looks like what can be expected in PD. These similarities on the distribution of LBs comparing PD and PSP have also been already reported, although some controversies remain, since it has been described that LBs were only found in the amygdala of PSP patients (similarly to AD brains) and not in neither the SNc nor the LC nucleus (Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006). The two PSP patients described in this paper presented clinical manifestations of the classical phenotype of PSP, originally described by Richardson which accounts for the most common clinical form of PSP. The Richardson’s syndrome (RS) is characterized by an insidious onset and relentlessly progressive postural instability and falls, gait disturbance, supranuclear vertical gaze abnormalities, pseudobulbar palsy, rigidity in extension and a dysexecutive syndrome (Williams et al., 2005). The clinical significance of LBs cannot therefore

TABLE 2 | Studies analyzing the presence of Lewy bodies in progressive supranuclear palsy.

Reference	N (%)	α -synuclein immunohistochemistry	Doble immunolabeling techniques	Neuronal colocalization of tau and α -synuclein
Abhinav et al. (2011)	1	Yes	No	-
Keith-Rokosh and Ang (2008)	4 (12,5)	Yes	No	-
Uchikado et al. (2006)	29 (10,7)	Yes	Yes	Yes
Judkins et al. (2002)	1	Yes	No	-
Mori et al. (2002)	5 (31,5)	Yes	Yes	Yes
Tsuboi et al. (2001)	13 (12)	Yes	Yes	Yes
Gearing et al. (1994)	2	No	No	-
Fearnley et al. (1991)	1	No	No	-
Mori et al. (1986)	1	No	No	-

be fully ascertained, bearing in mind that LBs might represent an incidental finding without any clinical significance (Tsuboi et al., 2001). It is also worth noting that PSP cases with LBs previously reported in the literature had often received clinical diagnosis other than PSP (Keith-Rokosh and Ang, 2008).

The second patient developed VH, a common finding in patients with underlying LB pathology considered to be due to neuronal dysfunction specific to α -synuclein accumulation (Popescu et al., 2004). The brain of this patient contained isolated LBs in the amygdala and in the cingulate cortex. By contrast, the brain from the first patient showed a higher density of LBs in the amygdala but she did not develop VH. Although infrequently observed, VH may also be present in PSP brains without LBs (Bertram and Williams, 2012). The patient described by Compta et al. (2009) with clinical features of PD and VH and widespread phosphorylated tau deposits consistent with PSP, included severe tau pathology in the hippocampus and amygdala in the absence of LBs, therefore leading to the suggestion that the location of pathological lesions in the brain is the most important factor determining VH (Compta et al., 2009). Although it is tempting to speculate that the clinical heterogeneity seen in parkinsonian disorders may reflect the occurrence of combined pathology, it is very likely that the distribution of pathological deposits also is a key underlying factor in determining clinical differences.

The main limitation of the present study is represented by the fact that LBs were only found in two PSP patients, therefore minimizing potential clinico-pathological correlates. Nevertheless, it should be stressed that our data unequivocally showed the presence of tau and α -synuclein co-expression within single TH-positive neurons in both the SNc and the LC nuclei. Earlier data from the literature have reported tau and α -synuclein co-localization in very few neurons of the nucleus basalis of Meynert and in the LC, whereas this co-expression was never observed in the SNc (Uchikado et al., 2006). Furthermore, a kind of “globular” α -synuclein aggregates in just a few neurons with phosphorylated tau-positive cytoplasm at the level of the pontine tegmentum has also been reported elsewhere (Tsuboi et al., 2001).

The colocalization of tau and α -synuclein in the same neuron suggests an association between tau and α -synuclein aggregation that could be mediated by tau inclusions that promote the fibrillation of α -synuclein to form LBs in regions with abundant tau lesions (Popescu et al., 2004). Evidence of an interaction between tau and α -synuclein at a biochemical level has also been found. Brain α -synuclein accumulation determined by western blotting was above normal levels in the substantia nigra of some patients with PSP (Tong et al., 2010). Experimental studies have demonstrated that cocubation of tau and α -synuclein synergistically promotes fibrillization of both proteins in LBs (Giasson et al., 2003) and interactions between α -synuclein and tau at the cellular level cause disruption of cytoskeletal organization, axonal transport defects and aberrant synaptic organization that contribute to neuronal dysfunction and death (Roy and Jackson, 2014). Moreover, it is worth noting that protein aggregation develops naturally with age, although the question of whether this aggregation is cause or consequence of normal -or abnormal- aging remains to be fully elucidated (Cuanalo-Contreras et al., 2013).

Double-label studies demonstrated that in Pick disease -a 3R tauopathy-, LBs usually colocalize with tau-positive Pick bodies (Popescu et al., 2004). Regarding AD cases, in which tau is composed of a mixture of 3R and 4R tau isoforms, LBs typically colocalize with tau-positive neurofibrillary tangles especially in neuronal populations vulnerable to both neurofibrillary tangles and LBs, such as those in the LC and basal nucleus of Meynert (Ishizawa et al., 2003). Moreover, a potential α -synuclein and tau co-aggregation in neurons and neuritis from the olfactory bulb in AD patients has been more recently reported (Fujishiro et al., 2008).

We conclude that the presence of LBs in PSP patients may be viewed as a secondary phenomenon probably reflecting a synergistic effect between α -synuclein and tau. This phenomenon is more evident in populations of catecholaminergic neurons such as dopaminergic neurons in the SNc and noradrenergic neurons at the level of the LC. Finally, bearing in mind the low incidence of α -synuclein and tau colocalization in our series of PSP patients, we strongly believe that a direct clinical correlate to be induced by the co-aggregation of these two misfolded proteins is very unlikely.

References

- Abhinav, K., Marsh, L., Crain, B., Reich, S. G., and Biglan, K. (2011). Co-existence of Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: case report and a review of the literature. *Neurol. Sci.* 32, 159–163. doi: 10.1007/s10072-010-0386-2
- Bell, J. E., Alafuzoff, I., Al-Sarraj, S., Arzberger, T., Bogdanovic, N., Budka, H., et al. (2008). Management of a twenty-first century brain bank: experience in the BrainNet Europe consortium. *Acta Neuropathol.* 115, 497–507. doi: 10.1007/s00401-008-0360-8
- Bertram, K., and Williams, D. R. (2012). Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 83, 448–452. doi: 10.1136/jnnp-2011-300980
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, H., de Vos, K. A., Jansen Steur, E. N., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24, 197–211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9
- Compta, Y., Martí, M. J., Rey, M. J., and Ezquerro, M. (2009). Parkinsonism, dysautonomia, REM behaviour disorder and visual hallucinations mimicking synucleinopathy in a patient with progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 80, 578–579. doi: 10.1136/jnnp.2007.142810
- Cuanalo-Contreras, K., Mukherjee, A., and Soto, C. (2013). Role of protein misfolding and proteostasis deficiency in protein misfolding diseases and aging. *Intl. J. Cell Biol.* 2013:638083. doi: 10.1155/2013/638083
- Fearnley, J. M., Revesz, T., Brooks, D. J., Frackowiak, R. S. J., and Lees, A. J. (1991). Diffuse Lewy body disease presenting with a supranuclear gaze palsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 54, 159–161. doi: 10.1136/jnnp.54.2.159
- Fujishiro, H., Tsuboi, Y., Lin, W.-L., Uchikado, H., and Dickson, D. W. (2008). Co-localization of tau and α -synuclein in the olfactory bulb in Alzheimer's disease with amygdala Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 116, 17–24. doi: 10.1007/s00401-008-0383-1

- Gearing, M., Olson, D. A., Watts, R. L., and Mirra, S. S. (1994). Progressive supranuclear palsy: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 44, 1015–1024. doi: 10.1212/wnl.44.6.1015
- Giasson, B. I., Forman, M. S., Higuchi, M., Golbe, L. I., Graves, C. L., Kotzbauer, P. T., et al. (2003). Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. *Science* 300, 636–640. doi: 10.1126/science.1082324
- Hamilton, R. L. (2000). Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol.* 10, 378–384. doi: 10.1111/j.1750-3639.2000.tb00269.x
- Hauw, J.-J., Daniel, S. E., Dickson, D., Horoupian, D. S., Jellinger, K., Lantos, P. L., et al. (1994). Preliminary NINDS neuropathological criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 44, 2015–2019. doi: 10.1212/wnl.44.11.2015
- Ishizawa, T., Mattila, P., Davies, P., Wang, D., and Dickson, D. W. (2003). Colocalization of tau and alpha-synuclein epitopes in Lewy bodies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 389–397.
- Judkins, A. R., Forman, M. S., Uryu, K., Hinkle, D. A., Asbury, A. K., Lee, V. M., et al. (2002). Co-occurrence of Parkinson's disease with progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 103, 526–530. doi: 10.1007/s00401-001-0483-7
- Keith-Rokosh, J., and Ang, L. C. (2008). Progressive supranuclear palsy: a review of co-existing neurodegeneration. *Can. J. Neurol. Sci.* 35, 602–608. doi: 10.1017/s0317167100009392
- Litvan, I., Hauw, J. J., Bartko, J. J., Lantos, P. L., Daniel, S. E., Horoupian, D. S., et al. (1996). Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 55, 97–105. doi: 10.1097/00005072-199601000-00010
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65, 1863–1872. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1
- Morales, R., Moreno-Gonzalez, I., and Soto, C. (2013). Cross-seeding of misfolded proteins: implications for etiology and pathogenesis of protein misfolding diseases. *PLoS Pathog.* 9:e1003537. doi: 10.1371/journal.ppat.1003537
- Mori, H., Oda, M., Komori, T., Arai, N., Takanashi, M., Mizutani, T., et al. (2002). Lewy bodies in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 104, 273–278. doi: 10.1007/s00401-002-0555-3
- Mori, H., Yoshimura, M., Tomonaga, M., and Yamanouchi, H. (1986). Progressive supranuclear palsy with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 71, 344–346. doi: 10.1007/bf00688061
- Popescu, A., Lippa, C. F., Lee, V.-M. Y., and Trojanowski, J. Q. (2004). Lewy bodies in the amygdala. *Arch. Neurol.* 61, 1915–1919. doi: 10.1001/archneur.61.12.1915
- Roy, B., and Jackson, G. R. (2014). Interactions between Tau and α -synuclein augment neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Human Mol. Genet.* 23, 3008–3023. doi: 10.1093/hmg/ddu011
- Soto, C., and Estrada, L. D. (2008). Protein misfolding and neurodegeneration. *Arch. Neurol.* 65, 184–189. doi: 10.1001/archneur.2007.56
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., and Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388, 839–840. doi: 10.1038/42166
- Steele, J. C., Richardson, J. C., and Olszewski, J. (1964). Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy: nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol.* 10, 333–359. doi: 10.1001/archneur.1964.00460160003001
- Tong, J., Wong, H., Guttman, M., Ang, L. C., Forno, L. S., Shimadzu, M., et al. (2010). Brain α -synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. *Brain* 133, 172–188. doi: 10.1093/brain/awp282
- Tsuboi, Y., Ahlskog, J. E., Apaydin, H., Parisi, J. E., and Dickson, D. W. (2001). Lewy bodies are not increased in progressive supranuclear palsy compared with normal controls. *Neurology* 57, 1675–1678. doi: 10.1212/wnl.57.9.1675
- Uchikado, H., DelleDonne, A., Ahmed, Z., and Dickson, D. W. (2006). Lewy bodies in progressive supranuclear palsy represent an independent disease process. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 387–395. doi: 10.1097/01.jnen.0000218449.17073.43
- Williams, D., de Silva, R., Paviour, D. C., Pittman, A., Watt, H. C., Kilford, L., et al. (2005). Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128, 1247–1258. doi: 10.1093/brain/awh488

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Erro Aguirre, Zelaya, Sánchez Ruiz de Gordo, Tuñón and Lanciego. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Artículo eliminado por restricciones de derechos de autor

Sánchez-Ruiz de Gordo, J.; Elena Erro, M.; Vicuna-Urriza, J.; Victoria Zelaya, M.; Tellechea, P.; Acha, B.; Zueco, S.; Urdanoz-Casado, A.; Roldan, M.; Blanco-Luquin, I.; Mendioroz, M. (2020), “Microglia-Related Gene Triggering Receptor Expressed in Myeloid Cells 2 (TREM2) Is Upregulated in the Substantia Nigra of Progressive Supranuclear Palsy”, *Movement Disorders*, Vol.35 (5), pp. 885-890.
<https://doi.org/10.1002/mds.27992>

4. DISCUSIÓN

4.1. Unión temática y consideraciones metodológicas

Este trabajo de tesis doctoral está integrado por 3 artículos originales publicados entre los años 2015 y 2022. Todos los trabajos proceden del análisis de una serie de casos de PSP procedente de un mismo banco de cerebros. En artículo 1, se estudiaron los cerebros de 34 pacientes que fallecieron entre los años 2005 y 2017. En este trabajo se ha realizado una descripción clínico-patológica de los 34 casos y una comparación de los depósitos de la proteína tau entre los fenotipos clínicos resultantes tras la aplicación retrospectiva de diferentes criterios de diagnóstico clínico. En el artículo 2, se estudió la expresión de las proteínas tau y α -syn en una serie de 25 casos de PSP (los incluidos en el biobanco hasta 2013). Los casos que mostraban co-expresión de proteína tau y α -syn corresponden a los casos 1 y 22 del artículo 1. No se incluyeron otros casos con sinucleopatía (casos 9 y 18 del artículo 1) porque fueron incorporados cronológicamente más tarde al biobanco. Por último, en el artículo 3, se analizó la expresión del gen *TREM2* en muestras de la SN de 24 casos de PSP. La selección de estos casos de PSP vino determinada por la disponibilidad de tejido congelado y se seleccionaron aquellos con menor grado de copatología (casos 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31 y 32 del artículo 1).

Para los análisis comparativos realizados en el primer trabajo se decidió agrupar algunos fenotipos debido a la limitación del tamaño muestral y a la escasa representación de alguno de ellos. De esta forma, los fenotipos corticales (PSP-F, PSP-SL, PSP-CBS) fueron agrupados como PSP-Cx. Por otro lado, los fenotipos PSP-RS y PSP-PI fueron agrupados como PSP-RS/PI por considerar a ambos como parte del espectro clínico de la forma clásica de la enfermedad.

En otros estudios, no había casos de PSP-PI (Frank et al., 2020) o se incluía dentro del grupo de los fenotipos subcorticales. Aunque se han descrito un caso con larga supervivencia y desarrollo tardío de oftalmoparesia del fenotipo PSP-PI, (Kurz et al., 2016), el comportamiento habitual de este fenotipo es evolucionar hacia la forma clásica con el paso del tiempo (Grimm et al., 2020). En la serie de Kovacs et al., el fenotipo PSP-PI (9,7% del total, todos ellos procedentes de las series europeas) presentaron características clínicas similares a PSP-RS, aunque con mayor carga de tau,

fundamentalmente neuronal, en varias regiones corticales y subcorticales (Kovacs et al., 2020). El hecho de que los criterios PSP-MDS no contemplen un grado de certeza mayor que "sugestivo de" para el diagnóstico de PSP-PI (Höglinger et al., 2017) también apoya que se considere como un fenotipo transicional. Por último, la revisión retrospectiva de datos clínicos en nuestra muestra implica que, puedan no haberse registrado información sobre las alteraciones oculomotoras sutiles que, en el caso de haberse constatado en los casos de PSP-PI, ya hubiesen implicado el diagnóstico de la forma clásica. Todo ello justifica la agrupación realizada en el espectro PSP-RS/PI.

4.2. Clasificación de la PSP en fenotipos clínicos

En 2014, el PSP-SG propuso una clasificación clínica basada en los síntomas predominantes al inicio de la enfermedad (criterios de Respondek) de acuerdo con las recomendaciones propuestas en los trabajos en los que se fueron describiendo los fenotipos atípicos (Donker Kaat et al., 2007; Josephs and Duffy, 2008; Josephs et al., 2006a; Kanazawa et al., 2009; Tsuboi et al., 2005; Williams et al., 2005, 2007b). Este mismo grupo, en 2017, formuló los criterios PSP-MDS (Höglinger et al., 2017). Tras su introducción, varios trabajos han confirmado la elevada sensibilidad de estos criterios para el diagnóstico de la PSP manteniendo una alta especificidad (Ali et al., 2019b; Frank et al., 2020; Gazzina et al., 2019; Shoeibi et al., 2019b). Sin embargo, se ha constatado que los criterios PSP-MDS y las reglas MAX, propuestas para evitar la superposición de fenotipos en un mismo caso, disminuyen la variabilidad fenotípica de la enfermedad (Frank et al., 2020; Shoeibi et al., 2019b).

En el Artículo 1 de este trabajo, se analizó cómo variaba la distribución de los fenotipos de la PSP según los criterios de diagnóstico empleados. Se compararon los fenotipos resultantes tras la aplicación de los criterios de Respondek y los criterios PSP-MDS aplicados a los 3 años de evolución (MDS-3y) de la enfermedad, a los 6 años (MDS-6y) y en última visita clínica (MDS-last). Al aplicar los criterios MDS-3y, se redujeron los casos clasificados como fenotipos atípicos respecto a la distribución obtenida con los criterios de Respondek, y surgió un grupo de 6 casos con fenotipo no clasificable (PSP-U). Los 2 casos de PSP-CBS y un caso PSP-SL según los criterios de Respondek pasaron al grupo de PSP-RS/PI con los criterios MDS-3y. Al aplicar los criterios MDS-6y, otros 2 casos de PSP-SL cambiaron a otro fenotipo (PSP-RS y PSP-P respectivamente). Este hecho resulta de la imposibilidad para alcanzar el mayor grado de certeza diagnóstica en los fenotipos PSP-CBS y PSP-SL con los criterios PSP-MDS. Tanto PSP-CBS como PSP-SL solo pueden ser diagnosticados de "posible" PSP, a diferencia

del otro fenotipo cortical (PSP-F) que puede llegar al grado de "probable". De esta forma, al aplicar la regla MAX 1 nos vemos obligados a clasificarlos en otros fenotipos, fundamentalmente PSP-RS. Los 3 casos de PSP-F con Respondek, pasaron a formar parte del grupo de PSP-U al aplicar los criterios MDS-3y. A diferencia de los otros fenotipos corticales, estos casos volvieron a ser reclasificados como PSP-F a lo largo de la evolución (MDS-last) porque ya habían desarrollado oftalmoparesia. Respecto a los dos fenotipos PSP-C obtenidos con la clasificación de Respondek, al aplicar los criterios MDS-3y, uno pasó a PSP-RS y el otro a PSP-U. La desaparición de este fenotipo era esperable teniendo en cuenta que no se reconoce en los criterios PSP-MDS (Höglinger et al., 2017). Por último, los casos con fenotipo PSP-P se mantuvieron relativamente constantes tras la aplicación de los criterios PSP-MDS, excepto con MDS-3y, cuando 2 casos pasaron al grupo PSP-U.

Estos resultados son similares a los del grupo de Frank et al. quienes al aplicar los PSP-MDS a una serie clínica de 80 casos diagnosticados de PSP bajo el criterio de expertos (equivalente a los criterios de Respondek), observaron que el 100% de los casos PSP-CBS y PSP-F, el 42% de los casos PSP-P, el 33% de los casos PSP-SL y el 20% de los casos PSP-PGF pasaron a ser clasificados como PSP-RS (Frank et al., 2020). A diferencia de nuestro trabajo, las limitaciones de este estudio (Frank et al., 2020), son la ausencia de confirmación neuropatológica del diagnóstico y el curso evolutivo muy corto (1 año) de varios pacientes.

En nuestra serie, con la aplicación de los criterios PSP-MDS, la mayoría de los casos de PSP-PI pasaron a ser clasificados como PSP-RS en la última visita clínica. Esta progresión del fenotipo PSP-PI a la forma clásica ya había sido descrita en la serie neuropatológica de 204 casos del PSP-SG (Grimm et al., 2020). Sin embargo, en esa serie también describieron una estabilidad temporal en la clasificación del fenotipo PSP-SL, sin conversión a PSP-RS, a diferencia de los cambios descritos en nuestra muestra.

Por lo tanto, nuestros resultados confirman que la aplicación retrospectiva de los criterios PSP-MDS reduce la diversidad fenotípica en la clasificación de la enfermedad. Consideramos que ello está relacionado con la limitación de los estos criterios para diagnosticar determinados fenotipos de PSP y al momento evolutivo en que se aplican. Por otra parte, los criterios de Respondek para los fenotipos corticales (PSP-SL, PSP-F y PSP-CBS) son más fáciles de cumplir que los criterios PSP-MDS al no exigir los signos clínicos específicos de la PSP. A esto se debe que los fenotipos PSP-SL y PSP-CBS presentaron una menor correlación clínico-patológica con PSP en los estudios que

servieron de base para elaborar los criterios PSP-MDS (Höglinger et al., 2017; Respondek et al., 2017).

4.3. Comparación de la supervivencia entre fenotipos de PSP

En la descripción original de los fenotipos subcorticales (PSP-P y PSP-PGF) ya se destaca que tienen una supervivencia significativamente mayor que la forma clásica (Compta et al., 2007; Williams et al., 2005, 2007b). Varios estudios multicéntricos de series neuropatológicas confirmaron esta evolución más benigna (Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014). Así, el PSP-SG, describió que los casos con fenotipo PSP-P tuvieron una supervivencia mayor que el resto de subtipos (aunque en la serie de 100 casos no había ningún fenotipo PSP-PAGF, PSP-PNFA ni PSP-C) (Respondek et al., 2014). Con una muestra de 206 casos, Kovacs et al. en 2020, encontraron resultados similares de supervivencia mayor en los casos de PSP-P frente a PSP-RS, PSP-PI y algunos fenotipos corticales (PSP-CBS y PSP-F) (Kovacs et al., 2020). Recientemente, se ha descrito un riesgo de muerte mayor al comparar la supervivencia entre el grupo de PSP-RS junto con los fenotipos corticales frente a los fenotipos subcorticales que al comparar el fenotipo PSP-RS frente al resto de fenotipos corticales y subcorticales, analizando regresiones de Cox ajustadas por edad y *score* de tau (Guasp et al., 2021). En este estudio, aunque consideraron conceptualmente la PSP-PI como fenotipo subcortical, no incluyeron finalmente ningún caso en su muestra.

En el artículo 1, realizamos una comparación de la supervivencia entre fenotipos ajustando por la edad de inicio y carga total de tau. El grupo PSP-RS/PI presentó un riesgo de muerte mayor que el resto de fenotipos (PSP-RS/PI frente a PSP-Cx y PSP-P) independientemente de la clasificación empleada (excepto con MDS-3y, probablemente debido a que los casos PSP-U fueron excluidos del análisis). Entre los fenotipos resultantes tras aplicar los criterios de Respondek, se observó que este riesgo se duplicaba (HR: 2,5 vs 5,1) cuando comparábamos el resto de fenotipos frente a PSP-P (PSP-RS/PI y PSP-Cx frente a PSP-P), sin embargo, no alcanzó significación estadística ($p < 0,1$). Con la aplicación de MDS-6y y MDS-last, aunque existían diferencias significativas, el riesgo de muerte era similar al comparar el resto de fenotipos frente a PSP-P que cuando se comparaba PSP-RS frente al resto de fenotipos.

Con nuestro trabajo por tanto no hemos podido confirmar si el grupo de fenotipos corticales tiene una supervivencia más parecida a la de la forma clásica (Guasp et al., 2021) o a la de los fenotipos subcorticales. En las series

previamente descritas, los fenotipos corticales presentaron las siguientes supervivencias medias: PSP-F (5-7,6 años), PSP-SL (7,6-11 años) y PSP-CBS (5,7-8,3 años) (Guasp et al., 2021; Kovacs et al., 2020; Respondek et al., 2014). En nuestra muestra, tomando en consideración la clasificación de Respondek, que es la que más fenotipos corticales identificó, las supervivencias medias de la enfermedad fueron: PSP-F (11,1 años), PSP-SL (7,4 años) y PSP-CBS (8,3 años) (Anexo 1, 9.1; Tablas 8 y 9). Mientras que las duraciones medias de la enfermedad para los fenotipos PSP-SL y PSP-CBS fueron similares a las descritas, los casos PSP-F de nuestra muestra fueron más longevos. Este hecho y las limitaciones del tamaño muestral podrían ser los factores determinantes de la no reproducción de los conceptos propuestos por Guasp et al. (Guasp et al., 2021).

4.4. Comparación de carga de tau entre fenotipos

La base patológica que diferencia los fenotipos de PSP parece ser la diferente densidad y localización celular de los depósitos de la proteína tau en el cerebro (Dickson et al., 2010). Esta hipótesis se deriva de los estudios que describieron una mayor densidad y mayor extensión de los depósitos de tau en PSP-RS que en los fenotipos subcorticales (Williams et al., 2007a, 2007b) así como una mayor acumulación de proteína tau en regiones neocorticales en PSP-CBS (Tsuboi et al., 2005), PSP-F (Sakae et al., 2019) y PSP-SL (Kovacs et al., 2020) respecto a PSP-RS.

Hasta el trabajo de Kovacs et al. en 2020, no se había comparado la distribución de los depósitos de proteína tau entre todos los fenotipos de una misma serie neuropatológica de PSP. En este estudio, encontraron mayor carga de la proteína en PSP-RS que en PSP-P, exclusivamente en el GP. También, PSP-PI presentó mayor carga de tau que PSP-P en estructuras troncoencefálicas (SN, tegmento mesencefálico, protuberancia), amígdala, cerebelo y neocórtex (córtex motor y parietal). Por otro lado, PSP-SL y PSP-CBS presentaron mayor acumulación de tau cortical (frontal, parietal y temporal; y solo frontal, respectivamente) que PSP-RS y PSP-P, pero no mayor que PSP-PI; mientras que PSP-F solo presentó mayor carga de tau cortical (córtex motor y parietal) que PSP-P. Cabe destacar que el fenotipo PSP-PI tenía una carga de tau cortical y subcortical mayor que en PSP-RS.

En el artículo 1, describimos las diferencias en los depósitos de tau entre los fenotipos de PSP resultantes tras la aplicación de los criterios de Respondek y PSP-MDS. Al aplicar los criterios de Respondek, encontramos, por un lado, que el grupo PSP-RS/PI presentó mayor carga de tau total y subcortical que

PSP-P, y por otro lado, que el grupo PSP-Cx presentó mayores depósitos de tau cortical que PSP-RS/PI y PSP-P. Sin embargo, entre los fenotipos resultantes tras aplicar los criterios PSP-MDS solo se encontraron diferencias entre PSP-RS/PI y PSP-P en la carga total y subcortical de tau. Aunque los resultados obtenidos al aplicar la clasificación de Respondek están en consonancia con los previamente descritos por Kovacs et al. (Kovacs et al., 2020), con la aplicación de los criterios MDS no se reprodujeron tales diferencias, probablemente por la pérdida de diversidad fenotípica con estos criterios y las limitaciones del bajo tamaño muestral.

En lo referente al análisis de las cargas de tau por subtipos celulares, el grupo de Kovacs et al., identificó que en las estructuras subcorticales y troncoencefálicas existía mayor acumulación de tau neuronal mientras que en las regiones corticales predominaban los depósitos astrocitarios (Kovacs et al., 2020). Al realizar la comparación entre fenotipos, destacaba que PSP-RS presentó mayor carga de tau oligodendroglial que varios fenotipos (PSP-P, PSP-PI, PSP-SL, PSP-F) en estructuras subcorticales; y mayor que PSP-P y PSP-PI también en regiones corticales. Por otro lado, los fenotipos corticales (PSP-CBS, PSP-SL, PSP-F) presentaron un predominio de tau oligodendroglial en regiones corticales sobre PSP-PI. Sin embargo, PSP-PI presentó mayor carga de tau neuronal y astrogial que alguno de ellos (PSP-CBS y PSP-F) en dichas regiones corticales.

En nuestra muestra, tras aplicar los criterios de Respondek, encontramos diferencias entre PSP-Cx y el resto de subtipos (PSP-RS/PI y PSP-P) en la carga de tau neuronal en regiones corticales. Al aplicar los criterios de MDS, el grupo PSP-Cx presentó mayor carga de tau astrogial en regiones corticales que PSP-RS/PI (MDS-last), y PSP-RS/PI mayor tau neuronal en regiones subcorticales que PSP-P (MDS-3y). Aunque algunas de estas diferencias son similares a las descritas por Kovacs et al., son difíciles de interpretar debido a nuestra agrupación de fenotipos y a la limitación del tamaño muestral.

La pérdida de diversidad fenotípica y el bajo tamaño muestral son la causa más probable de la pérdida de diferencias entre fenotipos al aplicar los criterios PSP-MDS. Es posible que con una muestra más grande se hubiesen encontrado diferencias similares al aplicar ambas clasificaciones. Por otra parte, se podría plantear la hipótesis de que si los trabajos de Kovacs et al. se hubiesen hecho clasificando los casos con los criterios previos de Respondek, las diferencias sobre las cargas de tau entre los distintos fenotipos de PSP podrían haber sido todavía más evidentes.

4.5. Relación entre los depósitos de tau y la supervivencia

En nuestra muestra no hemos encontrado una asociación entre la carga total, cortical o subcortical de tau y la duración de la enfermedad. Estudios recientes de series similares a la nuestra como el de Guasp et al. tampoco observaron que la carga de tau influyese en la supervivencia al ajustar por el score de tau (Guasp et al., 2021).

La primera vez que se encontró una correlación negativa entre la carga de tau y la supervivencia de la PSP, fue en los trabajos que comparaban la intensidad de los depósitos de tau entre la forma clásica y los fenotipos atípicos subcorticales. La conclusión de estos trabajos es que una mayor carga global de tau condicionaba una evolución más fulminante de la enfermedad (Ahmed et al., 2008; Williams et al., 2007a, 2007b). Sin embargo, en estudios anteriores a la descripción de nuevos fenotipos de PSP, se presentaron resultados diferentes en los que la relación con la supervivencia difería en función del tipo celular analizado (correlación negativa entre supervivencia y *coiled bodies* o hilos neuropílicos de origen oligodendroglial; y tendencia a correlación positiva entre supervivencia e hilos neuropílicos de origen neuronal o astrocitos en el córtex motor) (Josephs et al., 2006c).

Posteriormente, en el estudio más extenso de correlación clínico-patológica realizado en PSP, no se hace referencia a la asociación de la carga de tau (total, regional o celular específica) y la supervivencia. Sin embargo, sí que identificaron una correlación entre la carga neuronal de tau en regiones subcorticales y troncoencefálicas con la pérdida neuronal. No encontraron esta correlación en regiones corticales, donde predominaba la afectación astrogliar sobre la neuronal (Kovacs et al., 2020).

4.6. Copatología de tau y alfa-sinucleína en la PSP

Estudios recientes destacan que la presencia de copatología en las enfermedades neurodegenerativas es frecuente (Kovacs, 2019), siendo la PSP la taupatía primaria con mayor grado de copatología asociada (Robinson et al., 2018).

En el artículo 1 nuestro trabajo, describimos que el 67,6% de los 34 casos de PSP de nuestra serie presentan copatología. Este resultado fue similar al de otros grupos que describieron un 71% de comorbilidad neurodegenerativa en otra serie de 51 casos de PSP (Robinson et al., 2018) y un 92% en la serie europea de 101 casos del PSP-SG (Jecmenica Lukic et al., 2020). En nuestra muestra, la comorbilidad más prevalente fue la EA (47%), predominando los estadios leves de la enfermedad (85,3% de estadios I y II de Braak). De forma

similar, en otros grupos esta fue la copatología más frecuente (57-84%) y una proporción similar de estadios leves (75-90%) (Jecmenica Lukic et al., 2020; Robinson et al., 2018, 2020). La asociación de angiopatía amiloide en nuestra muestra (23,5%), fue similar a la descrita por Lukic et al. (25%). Sin embargo, la identificación de otros depósitos proteicos, como la TDP-43 (2,9%) o granos argirófilos (5,8%), fue menor que la descrita previamente (8-16% y 58% respectivamente) (Jecmenica Lukic et al., 2020; Robinson et al., 2018, 2020). En nuestro estudio no se analizó la comorbilidad microvascular cerebral, presente en la serie de Lukic et al., alcanzando el 65% de los casos, siempre asociada a multiproteinopatía (Jecmenica Lukic et al., 2020).

Respecto a la comorbilidad con α -syn, se ha descrito porcentajes variables, del 8 al 31,5%, de CL en la PSP (Jecmenica Lukic et al., 2020; Keith-Rokosh and Ang, 2008; Mori et al., 2002; Robinson et al., 2018; Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006). El grupo de la clínica Mayo, describió que este porcentaje de copatología era similar al observado en controles sanos ajustados por edad (Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006). También describieron que su distribución era similar a la de la enfermedad por CL, con alguna excepción al esquema de progresión descrito por Braak (Braak et al., 2003), como la preservación de regiones afectadas más precozmente (SN o LC) en estadios más avanzados (Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006). Más recientemente, el grupo de Robinson et al, describió en 2018 un porcentaje de copatología tau y α -syn en la PSP del 22% con una distribución de esta última restringida al troncoencéfalo y la amígdala sin alcanzar estadios más avanzados. Al ampliar la muestra a 108 casos, en 2020, encontraron un porcentaje menor (15%) sin profundizar más en la descripción de los depósitos (Robinson et al., 2018, 2020). En la serie europea del PSP-SG se describió un 8% de casos con CL, de los cuales un 50% correspondían a estadios 5-6 de Braak correspondientes a una afectación cortical difusa (Jecmenica Lukic et al., 2020).

En nuestro trabajo, en el artículo 2, encontramos que un 8% de los 25 casos de PSP estudiados presentaban CL. Al ampliar la muestra estudiada a 34 pacientes (artículo 1, cronológicamente posterior) el porcentaje asciende ligeramente hasta un 11,8% (4 casos). En éstos, existía un predominio (75%) de estadios límbico-transicionales sin afectación neocortical (Anexo 1, Tabla 10), en consonancia con los resultados del grupo de Robinson et al. Por otra parte, Lukic et al., plantearon la hipótesis de que la existencia de otro tipo de copatología en la PSP influyese el hallazgo de CL. En la mayoría de sus casos de PSP con α -syn existían también cambios de EA y proponían que la taupatía 3R propia de la EA tuviese una influencia mayor que la propia

taupatía 4R de la PSP sobre la formación de CL (Jecmenica Lukic et al., 2020). En nuestra serie, también los casos de PSP con CL tenían otra copatología asociada (75%), pero solo en el 50% correspondían a cambios de EA.

En el artículo 2 del presente trabajo, describimos que existe la colocalización de depósitos de tau y α -syn en neuronas catecolaminérgicas del tronco cerebral (SN y LC). Este hallazgo apoya la hipótesis de que los depósitos de tau pudiesen favorecer la fibrilación de α -syn (Popescu et al., 2004). La relación entre tau y α -syn en la PSP también se ha identificado mediante técnicas de *western blot* identificando mayores niveles de α -syn en la SN de algunos pacientes con PSP (Tong et al., 2010). Estos resultados no permiten concluir si la relación entre los depósitos de ambas proteínas se debe a la afectación de una vía degenerativa común o a la coincidencia de dos procesos que independientemente están ligados a la edad.

También mediante técnicas de doble inmunotinción e inmunofluorescencia, el grupo de la clínica Mayo (Uchikado et al., 2006), encontró colocalización de CL con ovillos neurofibrilares de tau 4R en algunas neuronas aisladas del nbM y del LC en la PSP. No se encontraron depósitos de tau asociados a los de α -syn en las neuritas de Lewy. Teniendo en cuenta que la distribución de CL en la PSP era similar a la habitual en la enfermedad por CL y que dicha colocalización era muy aislada, concluyeron que la taupatía de la PSP y los depósitos de CL eran procesos diferentes no estaba relacionados (Tsuboi et al., 2001; Uchikado et al., 2006).

Los 2 casos de PSP con presencia de CL que describimos en el artículo 2, clínicamente fueron clasificados como PSP-RS. El segundo de ellos, (caso 22 de la clasificación del artículo 1), debería haber sido clasificado como PSP-PNFA si se hubiesen aplicado los criterios de Respondek. Posteriormente, en el artículo 1, son 4 los casos con presencia de CL (casos 1, 9, 18 y 22). En la figura 1 del artículo se observa que 3 de ellos fueron clasificados como fenotipo PSP-RS/PI y otro como PSP-PNFA con los criterios de Respondek; y que todos ellos se correspondían con un fenotipo PSP-RS/PI tras aplicar los criterios MDS-3y, MDS-6y o MDS-last. Independientemente de las clasificaciones empleadas, ningún caso con CL fue diagnosticado de un fenotipo PSP-P, lo que sugiere que la presencia de sinucleína no tuvo una repercusión significativa sobre la expresión clínica. De estos 4 casos, el 22, presentó alucinaciones visuales, síntoma frecuente en las sinucleopatías y que se ha relacionado con la presencia de CL en la amígdala (Popescu et al., 2004), tal y como ocurría en este caso. Sin embargo, otros 2 casos (caso 9 y 22 del artículo 1) también presentaron CL en la amígdala y no desarrollaron

alucinaciones (Anexo 1, 9.3; Tabla 10). Además, otros 2 casos de la serie, clasificados como PSP-RS (casos 6 y 7), desarrollaron alucinaciones visuales sin presencia de CL (Anexo 1, 9.2). Estos casos, sí que asociaron copatología de angiopatía amiloide y cambios de EA en el caso 6. Aunque es poco frecuente, se ha descrito la presencia de alucinaciones en la PSP en ausencia de CL (Bertram and Williams, 2012; Compta et al., 2009). Estudios recientes afirman que es la taupatía primaria asociada a la PSP, y no la copatología, la que define la expresión clínica de la enfermedad (Jecmenica Lukic et al., 2020; Robinson et al., 2020).

4.7. Factores de riesgo genético y expresión de *TREM2* en la PSP

Las variantes genéticas en el gen *MAPT* se han relacionado con la PSP siendo el genotipo H1/H1, y de forma más significativa el haplotipo H1c, factores de riesgo genético de la enfermedad. Recientemente, se ha descrito una débil asociación entre subhaplotipos de H1 y la intensidad de los depósitos de proteína tau en la PSP (Heckman et al., 2019). Por otra parte, la relación del gen *APOE* y la PSP está peor definida. Se ha descrito una menor frecuencia del alelo E4 de *APOE* en casos de PSP frente a controles, y el genotipo E2/E2 se ha asociado con mayor carga de proteína tau en la enfermedad (Fujioka et al., 2013; Höglinger et al., 2011; Zhao et al., 2018). En nuestra muestra encontramos una predominancia del haplotipo H1 siendo el genotipo H1/H1 el más frecuente. Por otra parte, el genotipo de *APOE* más frecuente fue E3/E3 y solo se encontraron de forma aislada algunos genotipos E2 o E4. En este trabajo no se profundizó en el estudio de subhaplotipos y la distribución de los genotipos no se asoció con la supervivencia ni la carga total de la proteína tau. De nuevo, en estos resultados podría influir el limitado tamaño muestral de nuestra serie.

El gen *TREM2* está relacionado con la activación microglial y cambios en su expresión se han relacionado con diferentes enfermedades neurodegenerativas (Qin et al., 2021). En el momento de la realización de este trabajo, se desconocía el papel de *TREM2* y la microglía en la PSP. En el artículo 3, demostramos que el gen *TREM2* estaba sobreexpresado en la SN de pacientes con PSP respecto a controles sin neuropatología. Esta sobreexpresión se identificó para los tres transcritos conocidos del gen: *TREM2-201*, *TREM2-202* (forma canónica o transcrito predominante) y *TREM2-203*. La SN es una de las estructuras que, antes y con mayor intensidad, se afectan en todos los fenotipos de PSP (Kovacs et al., 2020). En este sentido, previamente se había descrito la sobreexpresión de *TREM2* en regiones diana específicas de otras enfermedades neurodegenerativas como

el hipocampo y córtex temporal en la EA o la médula espinal en la ELA (Cady et al., 2014; Celarain et al., 2016; Lue et al., 2014). Paralelamente, el gen *MS4A4A*, que está relacionado con sTREM2, también lo encontramos sobreexpresado en la SN de los pacientes con PSP respecto a controles y se correlacionó con los niveles globales de mRNA de *TREM2* y de sus tres transcritos de forma independiente. Estos hallazgos están en consonancia con el de otros grupos que han encontrado una sobreexpresión similar del *MS4A4A* en cerebros con EA (Deming et al., 2019). Todos estos resultados sugieren que *TREM2* y la activación microglial participa en la fisiopatología de la PSP y que diferentes enfermedades neurodegenerativas podrían compartir similares alteraciones en la regulación de la respuesta inmune innata.

En el anexo 1 se aportan resultados no presentados en el artículo 3 en los que se compara la expresión de *TREM2* entre los fenotipos resultantes de la aplicación de los criterios de Respondek o los PSP-MDS. No se encontraron diferencias en la expresión de *TREM2* entre los fenotipos con ninguna de las clasificaciones al comparar la forma clásica (PSP-RS/PI) o el fenotipo PSP-P frente al resto. Estos resultados sugieren que pueda existir una respuesta común relacionada con la inmunidad innata en todos los fenotipos de PSP a pesar de las diferencias entre fenotipos en lo que respecta a la supervivencia o distribución de los depósitos de tau. Sin embargo, el número limitado de algunos fenotipos atípicos de PSP puede estar impidiendo observar algún efecto en la expresión de *TREM2* que nuestro estudio no haya podido detectar.

Respecto a la relación entre la expresión de *TREM2* y los hallazgos neuropatológicos, en la EA, se identificó una correlación entre los niveles de las proteínas sTREM2 y tau en el LCR (Piccio et al., 2016); y también entre el grado de expresión del gen *TREM2* y los depósitos globales de tau en el hipocampo (Celarain et al., 2016). Hasta la fecha no se había descrito esta relación en una taupatía primaria como la PSP. En el artículo 3, encontramos una correlación positiva entre el grado de expresión de *TREM2* en la SN de pacientes con PSP y los depósitos globales de la proteína tau en dicha región ($r = 0.636$; $P < 0.05$). También analizamos la expresión de *TREM2* en función de la intensidad (leve, moderada o grave) de los depósitos de tau de forma independiente para los distintos subtipos celulares (neuronas, neuropilo y astrocitos). Observamos diferencias en los niveles de mRNA de *TREM2* entre los grados leve y moderado de los depósitos de tau en neuronas y neuropilo, pero no en astrocitos. De acuerdo con el estadiaje propuesto por Kovacs et al. (Kovacs et al., 2020) hipotetizamos que la intensidad del depósito de tau en la SN aumenta con el paso del tiempo en la PSP. Así, interpretamos que las

diferencias entre el grado leve y moderado, y no entre otros, podrían corresponderse con los cambios que se producen en las formas tempranas-intermedias de la enfermedad. Esta aproximación estaría en consonancia con el papel descrito de la microglía en las enfermedades neurodegenerativas que podría tener un carácter dinámico y ser diferente en distintos estadios de la enfermedad (Qin et al., 2021).

5. LIMITACIONES

La principal limitación de nuestro estudio fue el bajo tamaño muestral que redujo la potencia estadística. Por este motivo y como ya se ha explicado, se decidió agrupar los fenotipos clínicos corticales y el espectro de la forma clásica (PSP-RS/PI). Algunos fenotipos como PSP-PGF no estaban representados en nuestra muestra. Respecto a los depósitos de la proteína tau, también fue necesaria una agrupación por regiones y por estructuras celulares.

La naturaleza retrospectiva del análisis de los datos clínicos es una limitación ya que síntomas poco frecuentes o más difíciles de explorar como las alteraciones oculomotoras precoces, cambios leves en la estabilidad postural o síntomas neuropsiquiátricos pueden no haberse registrado.

Otra limitación, compartida con otros estudios observacionales *postmortem*, es que los depósitos de la proteína tau analizados se corresponden a aquellos producidos durante el transcurso de la enfermedad. Por ello no reflejan lo que sucede con los depósitos de tau en estadios iniciales. En el artículo 1, hipotetizamos que, en los fenotipos corticales, los depósitos ocurrieron de forma más precoz en regiones corticales que en otros fenotipos, pudiendo ser este hecho lo que determina su expresión clínica. Sin embargo, serán los estudios prospectivos con biomarcadores de imagen molecular (PET-tau) los que nos confirmen si esta hipótesis es cierta. En este mismo sentido, en el artículo 3, interpretamos que las diferencias en la expresión de *TREM2* entre el grado leve y moderado de los depósitos de tau podrían reflejar los estadios tempranos o intermedios de la enfermedad según la progresión evolutiva de los depósitos propuesta por Kovacs et al. (Kovacs et al., 2020).

Respecto al método empleado para cuantificar los depósitos, el análisis semicuantitativo, tiene la limitación de ser un análisis subjetivo y con menor capacidad para discriminar las diferencias en los depósitos de la proteína. En este sentido, un análisis cuantitativo automatizado con sistemas de análisis de imagen podría aportar diferencias de forma más sensible. Aunque los estudios de criomicroscopía no han permitido observar diferencias en conformación del plegamiento entre varios fenotipos de PSP se necesitarán más estudios para confirmar o descartar si existen distintas cepas de la proteína tau dentro de PSP (Narasimhan et al., 2017; Shi et al., 2021).

Como se ha comentado en la introducción, existen otras taupatías que se asocian con frecuencia a la PSP y que podrían interferir en la medición de los

depósitos de la proteína siendo la EA la copatología más frecuente. Para evitar este sesgo no se incluyó en los análisis la medición de los depósitos de tau en el hipocampo ni en el córtex temporal por ser las regiones predominantemente afectadas en la EA desde los estadios iniciales. Aunque la mayoría de la copatología tipo EA en nuestra muestra fue en forma de estadios leves, se añadió el estadio de Braak a los modelos de regresión lineal para evitar la potencial influencia en aquellos casos con estadios más avanzados. Por otra parte, en los últimos años se han descrito nuevas taupatías como PART y ARTAG (Crary et al., 2014; Kovacs et al., 2016) que no se revisaron sistemáticamente en nuestra muestra. La presencia de estas taupatías primarias asociadas a la edad podrían influir en los porcentajes descritos de copatología y potencialmente en la medición de algunos de los depósitos. Además, no se detalló la presencia de patología microvascular en las muestras, a diferencia de otros grupos (Jecmenica Lukic et al., 2020). Esta copatología podría interferir en la expresión clínica pero no en la cuantificación de los depósitos de tau.

6. CONTINUIDAD DEL PROYECTO

El presente trabajo tiene continuidad con varias líneas de investigación futuras, algunas ya iniciadas, que se exponen a continuación:

6.1. Profundizar en el conocimiento de la PSP

6.1.1. Actualización de los resultados incluyendo nuevos casos

En ese trabajo se analizan los casos de PSP que se incluyeron en el biobanco de Navarrabiomed hasta 2017. Se podría extender el análisis de este trabajo, incorporando los casos de PSP del biobanco de los últimos años. La adición de nuevos casos y quizás nuevos fenotipos podría mejorar las limitaciones del presente trabajo.

6.1.2. Participación en el estudio PSP/DEGESCO

Nuestro grupo está colaborando en este proyecto cooperativo del CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas) cuyo objetivo es realizar estudios genómicos en pacientes con Parálisis Supranuclear Progresiva. El proyecto comprende tres sub-estudios: GWAS con DNA de pacientes con diagnóstico clínico de PSP, rastreo completo del exoma con DNA de pacientes con diagnóstico neuropatológico de PSP y secuenciación de RNA de núcleo único en muestras seleccionadas de cerebro.

6.1.3. Proyecto FIS convocatoria de 2020

Es un proyecto multicéntrico en el que participa el HUN (Hospital Universitario de Navarra) y la CUN (Clínica Universidad de Navarra). Tiene como objetivo definir la correlación entre los depósitos cerebrales de tau, medidos mediante PET-tau con un radiotrazador de 2ª generación (18F-PI2620), y el patrón de neurodegeneración, medido con PET-FDG, en pacientes con diagnóstico clínico de PSP. Se evaluará la capacidad de la PET-tau para distinguir la PSP de la enfermedad de Parkinson (EP), al comparar con un grupo control de EP. También se analizará la relación entre estos depósitos de la PET-tau y las puntuaciones en escalas clínicas (motoras y cognitivas). Por último, se realizarán estudios de autorradiografía y neuropatológicos sobre cerebros de pacientes con PSP y EP del Biobanco de Navarrabiomed para analizar la

correlación de la expresión del radiotrazador del PET-tau y los depósitos histopatológicos de las distintas isoformas de la proteína tau.

6.1.4. Estudio de marcadores epigenéticos en la PSP

Nuestro grupo de investigación ha participado en el estudio de marcadores epigenéticos de la EA, fundamentalmente en el estudio del patrón de metilación de genes relacionados con la enfermedad. Se plantea realizar estudios con diseños similares con casos de PSP.

6.2.2. Desarrollo de sistemas de detección automática de carga de tau

La realización de este trabajo ha permitido establecer conexiones con otros grupos de investigación como el del Dr. López Molina del departamento de Automática y Computación de la UPNA. A partir de imágenes de casos de PSP de esta serie se está desarrollando un algoritmo que permita la detección automatizada de depósitos de la proteína tau distinguiendo, incluso, entre distintos subtipos celulares afectados.

6.3.3. Estudios de correlación clínico-patológica en otras enfermedades neurodegenerativas

Este trabajo abre la puerta a realizar otros estudios de correlación clínico-patológica en otras enfermedades neurodegenerativas como la AMS o la ELA, intentando mejorar las limitaciones del tamaño muestral que implica obtener los casos de un único biobanco mediante la búsqueda de colaboración con otros centros para la obtención de un número de muestras mayor.

7. CONCLUSIONES

7.1. La aplicación de los criterios de diagnóstico de la MDS para la PSP conlleva una reducción de casos que cumplan las características para el diagnóstico de fenotipos atípicos.

7.2. Los nuevos criterios de diagnóstico de la MDS para la PSP tienden a sobreestimar el fenotipo PSP-RS en detrimento de los fenotipos corticales, debido a que algunos fenotipos corticales de PSP (PSP-CBS y PSP-SL) no pueden alcanzar un nivel de certeza mayor que "posible" y, por tanto, convergen a los fenotipos PSP-RS o PSP-P después de aplicar la regla MAX 1.

7.3. La pérdida de diversidad fenotípica que supone la aplicación de los nuevos criterios de diagnóstico de la MDS para la PSP conduce a una pérdida de diferencias significativas en la carga de tau entre los distintos fenotipos.

7.4. Existen diferencias significativas en cuanto a la carga de tau entre los fenotipos PSP-RS y PSP-P resultantes de la aplicación retrospectiva de los nuevos criterios PSP-MDS, mientras que no se mantienen las diferencias en cuanto a la carga de tau cortical o subcortical entre los fenotipos resultantes tras la aplicación de criterios de clasificación anteriores.

7.5. Los fenotipos de PSP resultantes de la aplicación de los criterios MDS muestran diferencias significativas en carga de tau cortical astrogliar entre los grupos PSP-Cx y PSP-RS/PI en y en carga de tau neuronal subcortical entre los fenotipos PSP-RS y PSP-P.

7.6. La duración de la enfermedad, es significativamente mayor en el fenotipo PSP-P en comparación con los otros fenotipos.

7.7. Los cerebros de PSP presentan un alto grado de copatología con predominio de los estadios leves de otros procesos neurodegenerativos.

7.8. El porcentaje de cuerpos de Lewy encontrados en los cerebros de PSP, es similar a lo que cabría esperar en series de controles normales de la misma edad y no conllevan correlación clínica

7.9. La proteína tau coagrega con la alfa-sinucleína en neuronas catecolaminérgicas en la PSP lo que sugiere una interacción sinérgica entre ambas proteínas.

7.10. El gen *TREM2* está sobreexpresado en la sustancia negra de los pacientes con PSP en comparación con los controles, lo que sugiere que la microglía puede estar disregulada en regiones cerebrales relevantes en los procesos patológicos de la PSP.

7.11. Los niveles de expresión del mRNA de *TREM2* se correlacionan con la carga de proteína tau en la sustancia negra de pacientes con PSP, específicamente con los depósitos neuronales de proteína tau.

7.12. La sobreexpresión de *TREM2* en la SN de pacientes de PSP es independiente del fenotipo clínico sugiriendo una vía patogénica común relacionada con la inmunidad innata común a todos los fenotipos.

8. BIBLIOGRAFÍA

Agarwal, S., and Gilbert, R. (2020). Progressive Supranuclear Palsy. In StatPearls, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.

Aguzzi, A. (2009). Cell biology: Beyond the prion principle. *Nature* 459, 924–925. <https://doi.org/10.1038/459924a>.

Ahmed, Z., Josephs, K.A., Gonzalez, J., DelleDonne, A., and Dickson, D.W. (2008). Clinical and neuropathologic features of progressive supranuclear palsy with severe pallido-nigro-luysial degeneration and axonal dystrophy. *Brain* 131, 460–472. <https://doi.org/10.1093/brain/awm301>.

Ahmed, Z., Bigio, E.H., Budka, H., Dickson, D.W., Ferrer, I., Ghetti, B., Giaccone, G., Hatanpaa, K.J., Holton, J.L., Josephs, K.A., et al. (2013). Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 126, 537–544. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1171-0>.

Ali, F., Botha, H., Whitwell, J.L., and Josephs, K.A. (2019a). Utility of the Movement Disorders Society Criteria for Progressive Supranuclear Palsy in Clinical Practice. *Mov Disord Clin Pract* 6, 436–439. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12807>.

Ali, F., Martin, P.R., Botha, H., Ahlskog, J.E., Bower, J.H., Masumoto, J.Y., Maraganore, D., Hassan, A., Eggers, S., Boeve, B.F., et al. (2019b). Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Mov. Disord.* 34, 1144–1153. <https://doi.org/10.1002/mds.27619>.

Allen, M., Wang, X., Serie, D.J., Strickland, S.L., Burgess, J.D., Koga, S., Younkin, C.S., Nguyen, T.T., Malphrus, K.G., Lincoln, S.J., et al. (2018). Divergent brain gene expression patterns associate with distinct cell-specific tau neuropathology traits in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 136, 709–727. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1900-5>.

Alster, P., Madetko, N., Kozirowski, D., and Friedman, A. (2020). Microglial Activation and Inflammation as a Factor in the Pathogenesis of Progressive Supranuclear Palsy (PSP). *Frontiers in Neuroscience* 14, 893. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00893>.

Ambros, V. (2004). The functions of animal microRNAs. *Nature* 431, 350–355. <https://doi.org/10.1038/nature02871>.

Ando, S., Kanazawa, M., and Onodera, O. (2020). Progressive Supranuclear Palsy with Predominant Cerebellar Ataxia. *J Mov Disord* 13, 20–26. <https://doi.org/10.14802/jmd.19061>.

Andrés-Benito, P., Carmona, M., Jordán, M., Fernández-Irigoyen, J., Santamaría, E., Del Rio, J.A., and Ferrer, I. (2022). Host Tau Genotype Specifically Designs and Regulates Tau Seeding and Spreading and Host Tau Transformation Following Intrahippocampal Injection of Identical Tau AD Inoculum. *Int J Mol Sci* 23, 718. <https://doi.org/10.3390/ijms23020718>.

Angibaud, G., Gaultier, C., and Rascol, O. (2004). Atypical parkinsonism and Annonaceae consumption in New Caledonia. *Mov Disord* *19*, 603–604. <https://doi.org/10.1002/mds.20104>.

Apetauerova, D., Scala, S.A., Hamill, R.W., Simon, D.K., Pathak, S., Ruthazer, R., Standaert, D.G., and Yacoubian, T.A. (2016). CoQ10 in progressive supranuclear palsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* *3*, e266. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000266>.

Arendt, T., Stieler, J.T., and Holzer, M. (2016). Tau and tauopathies. *Brain Res. Bull.* *126*, 238–292. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.018>.

Asai, H., Ikezu, S., Tsunoda, S., Medalla, M., Luebke, J., Haydar, T., Wolozin, B., Butovsky, O., Kügler, S., and Ikezu, T. (2015). Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nat Neurosci* *18*, 1584–1593. <https://doi.org/10.1038/nn.4132>.

Attwell, D., Buchan, A.M., Charpak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B.A., and Newman, E.A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* *468*, 232–243. <https://doi.org/10.1038/nature09613>.

Baker, M., Litvan, I., Houlden, H., Adamson, J., Dickson, D., Perez-Tur, J., Hardy, J., Lynch, T., Bigio, E., and Hutton, M. (1999). Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum. Mol. Genet.* *8*, 711–715. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.4.711>.

Bayram, E., Marras, C., Standaert, D.G., Kluger, B.M., Bordelon, Y.M., Shprecher, D.R., Litvan, I., and the ENGENE-PSP Consortium (2020). Progressive Supranuclear Palsy and Statin Use. *Mov. Disord.* *35*, 1253–1257. <https://doi.org/10.1002/mds.28038>.

Bensimon, G., Ludolph, A., Agid, Y., Vidailhet, M., Payan, C., Leigh, P.N., and NNIPPS Study Group (2009). Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* *132*, 156–171. <https://doi.org/10.1093/brain/awn291>.

Bertram, K., and Williams, D.R. (2012). Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *83*, 448–452. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300980>.

Binder, L.I., Frankfurter, A., and Rebhun, L.I. (1985). The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol* *101*, 1371–1378. <https://doi.org/10.1083/jcb.101.4.1371>.

Birdi, S., Rajput, A.H., Fenton, M., Donat, J.R., Rozdilsky, B., Robinson, C., Macaulay, R., and George, D. (2002). Progressive supranuclear palsy diagnosis and confounding features: report on 16 autopsied cases. *Mov Disord* *17*, 1255–1264. <https://doi.org/10.1002/mds.10211>.

Boeve, B., Dickson, D., Duffy, J., Bartleson, J., Trenerry, M., and Petersen, R. (2003). Progressive nonfluent aphasia and subsequent aphasic dementia

associated with atypical progressive supranuclear palsy pathology. *Eur Neurol* 49, 72–78. <https://doi.org/10.1159/000068502>.

Boeve, B.F., Maraganore, D.M., Parisi, J.E., Ahlskog, J.E., Graff-Radford, N., Caselli, R.J., Dickson, D.W., Kokmen, E., and Petersen, R.C. (1999). Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 53, 795–800. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.4.795>.

Bonham, L.W., Karch, C.M., Fan, C.C., Tan, C., Geier, E.G., Wang, Y., Wen, N., Broce, I.J., Li, Y., Barkovich, M.J., et al. (2018). CXCR4 involvement in neurodegenerative diseases. *Transl Psychiatry* 8, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41398-017-0049-7>.

Boxer, A.L., Lang, A.E., Grossman, M., Knopman, D.S., Miller, B.L., Schneider, L.S., Doody, R.S., Lees, A., Golbe, L.I., Williams, D.R., et al. (2014). Davunetide in patients with progressive supranuclear palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet Neurol* 13, 676–685. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70088-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70088-2).

Boxer, A.L., Yu, J.-T., Golbe, L.I., Litvan, I., Lang, A.E., and Höglinger, G.U. (2017). Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 16, 552–563. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30157-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30157-6).

Braak, H., and Braak, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 16, 271–278; discussion 278-284. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)00021-6](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)00021-6).

Braak, E., Braak, H., and Mandelkow, E.M. (1994). A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathol* 87, 554–567. <https://doi.org/10.1007/BF00293315>.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H., and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24, 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9).

Brandt, R., Léger, J., and Lee, G. (1995). Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol* 131, 1327–1340. <https://doi.org/10.1083/jcb.131.5.1327>.

Brendel, M., Barthel, H., van Eimeren, T., Marek, K., Beyer, L., Song, M., Palleis, C., Gehmeyr, M., Fietzek, U., Respondek, G., et al. (2020). Assessment of 18F-PI-2620 as a Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy. *JAMA Neurol* 77, 1408–1419. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2526>.

Bridel, C., van Wieringen, W.N., Zetterberg, H., Tijms, B.M., Teunissen, C.E., and the NFL Group, Alvarez-Cermeño, J.C., Andreasson, U., Axelsson, M., Bäckström, D.C., et al. (2019). Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 76, 1035–1048. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1534>.

Briggs, M., Allinson, K.S.J., Malpetti, M., Spillantini, M.G., Rowe, J.B., and Kaalund, S.S. (2021). Validation of the new pathology staging system for progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 141, 787–789. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02298-z>.

Cady, J., Koval, E.D., Benitez, B.A., Zaidman, C., Jockel-Balsarotti, J., Allred, P., Baloh, R.H., Ravits, J., Simpson, E., Appel, S.H., et al. (2014). TREM2 variant p.R47H as a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 71, 449–453. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6237>.

Caparros-Lefebvre, D., and Elbaz, A. (1999). Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group. *Lancet* 354, 281–286. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)10166-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)10166-6).

Caparros-Lefebvre, D., Golbe, L., Buee, L., Buee-Scherrer, V., Deramecourt, V., Maurage, C.A., and Lees, A. (2015). A Geographical Cluster of Progressive Supranuclear Palsy in Northern France (P1.180). *Neurology* 84. .

Celarain, N., Sánchez-Ruiz de Gordo, J., Zelaya, M.V., Roldán, M., Larumbe, R., Pulido, L., Echavarri, C., and Mendioroz, M. (2016). TREM2 upregulation correlates with 5-hydroxymethylcytosine enrichment in Alzheimer's disease hippocampus. *Clin Epigenetics* 8, 37. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0202-9>.

Chen, J.A., Chen, Z., Won, H., Huang, A.Y., Lowe, J.K., Wojta, K., Yokoyama, J.S., Bensimon, G., Leigh, P.N., Payan, C., et al. (2018). Joint genome-wide association study of progressive supranuclear palsy identifies novel susceptibility loci and genetic correlation to neurodegenerative diseases. *Molecular Neurodegeneration* 13, 41. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0270-8>.

Chen, Z., Chen, J.A., Shatunov, A., Jones, A.R., Kravitz, S.N., Huang, A.Y., Lawrence, L., Lowe, J.K., Lewis, C.M., Payan, C.A.M., et al. (2019). Genome-wide survey of copy number variants finds MAPT duplications in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 34, 1049–1059. <https://doi.org/10.1002/mds.27702>.

Chouliaras, L., Thomas, A., Malpetti, M., Donaghy, P., Kane, J., Mak, E., Savulich, G., Prats-Sedano, M.A., Heslegrave, A.J., Zetterberg, H., et al. (2022). Differential levels of plasma biomarkers of neurodegeneration in Lewy body dementia, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327788>.

Clavaguera, F., Bolmont, T., Crowther, R.A., Abramowski, D., Frank, S., Probst, A., Fraser, G., Stalder, A.K., Beibel, M., Staufenbiel, M., et al. (2009). Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol* 11, 909–913. <https://doi.org/10.1038/ncb1901>.

Clavaguera, F., Akatsu, H., Fraser, G., Crowther, R.A., Frank, S., Hench, J., Probst, A., Winkler, D.T., Reichwald, J., Staufenbiel, M., et al. (2013). Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, 9535–9540. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301175110>.

Clerici, I., Ferrazzoli, D., Maestri, R., Bossio, F., Zivi, I., Canesi, M., Pezzoli, G., and Frazzitta, G. (2017). Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments. *PLOS ONE* 12, e0170927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170927>.

Colom-Cadena, M., Grau-Rivera, O., Planellas, L., Cerquera, C., Morenas, E., Helgueta, S., Muñoz, L., Kulisevsky, J., Martí, M.J., Tolosa, E., et al. (2017). Regional Overlap of Pathologies in Lewy Body Disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 76, 216–224. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx002>.

Compta, Y., Valldeoriola, F., Tolosa, E., Rey, M.J., Martí, M.J., and Valls-Solé, J. (2007). Long lasting pure freezing of gait preceding progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study. *Mov Disord* 22, 1954–1958. <https://doi.org/10.1002/mds.21612>.

Compta, Y., Martí, M.J., Rey, M.J., and Ezquerra, M. (2009). Parkinsonism, dysautonomia, REM behaviour disorder and visual hallucinations mimicking synucleinopathy in a patient with progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 578–579. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.142810>.

Congdon, E.E., and Sigurdsson, E.M. (2018). Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 14, 399–415. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0013-z>.

Conrad, C., Andreadis, A., Trojanowski, J.Q., Dickson, D.W., Kang, D., Chen, X., Wiederholt, W., Hansen, L., Masliah, E., Thal, L.J., et al. (1997). Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 41, 277–281. <https://doi.org/10.1002/ana.410410222>.

Coughlin, D.G., and Litvan, I. (2020). Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat. Disord.* 73, 105–116. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.014>.

Coughlin, D.G., Dickson, D.W., Josephs, K.A., and Litvan, I. (2021). Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration. *Adv Exp Med Biol* 1281, 151–176. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_11.

Cowan, C.M., and Mudher, A. (2013). Are Tau Aggregates Toxic or Protective in Tauopathies? *Front. Neurol.* 4. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00114>.

Crary, J.F., Trojanowski, J.Q., Schneider, J.A., Abisambra, J.F., Abner, E.L., Alafuzoff, I., Arnold, S.E., Attems, J., Beach, T.G., Bigio, E.H., et al. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 128, 755–766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>.

Dam, T., Boxer, A.L., Golbe, L.I., Höglinger, G.U., Morris, H.R., Litvan, I., Lang, A.E., Corvol, J.-C., Aiba, I., Grundman, M., et al. (2021). Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med* 27, 1451–1457. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01455-x>.

Davis, P.H., Golbe, L.I., Duvoisin, R.C., and Schoenberg, B.S. (1988). Risk factors for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 38, 1546–1552. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.10.1546>.

Deming, Y., Filipello, F., Cignarella, F., Cantoni, C., Hsu, S., Mikesell, R., Li, Z., Del-Aguila, J.L., Dube, U., Farias, F.G., et al. (2019). The MS4A gene cluster is a key modulator of soluble TREM2 and Alzheimer's disease risk. *Sci Transl Med* 11, eaau2291. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau2291>.

Despres, C., Byrne, C., Qi, H., Cantrelle, F.-X., Huvent, I., Chambraud, B., Baulieu, E.-E., Jacquot, Y., Landrieu, I., Lippens, G., et al. (2017). Identification of the Tau phosphorylation pattern that drives its aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 9080–9085. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708448114>.

DeVos, S.L., Miller, R.L., Schoch, K.M., Holmes, B.B., Kebodeaux, C.S., Wegener, A.J., Chen, G., Shen, T., Tran, H., Nichols, B., et al. (2017). Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci Transl Med* 9, eaag0481. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag0481>.

Dickson, D.W. (1999). Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol* 246 Suppl 2, II6-15. <https://doi.org/10.1007/BF03161076>.

Dickson, D., and Weller, R.O. (2011). *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders* (John Wiley & Sons).

Dickson, D.W., Bergeron, C., Chin, S.S., Duyckaerts, C., Horoupian, D., Ikeda, K., Jellinger, K., Lantos, P.L., Lippa, C.F., Mirra, S.S., et al. (2002). Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 61, 935–946. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.11.935>.

Dickson, D.W., Ahmed, Z., Algom, A.A., Tsuboi, Y., and Josephs, K.A. (2010). Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr. Opin. Neurol.* 23, 394–400. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833be924>.

Dinh, Q.N., Drummond, G.R., Sobey, C.G., and Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int* 2014, 406960. <https://doi.org/10.1155/2014/406960>.

Donker Kaat, L., Boon, A.J.W., Kamphorst, W., Ravid, R., Duivenvoorden, H.J., and van Swieten, J.C. (2007). Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 69, 723–729. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267643.24870.26>.

Donker Kaat, L., Boon, A.J.W., Azmani, A., Kamphorst, W., Breteler, M.M.B., Anar, B., Heutink, P., and van Swieten, J.C. (2009). Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 73, 98–105. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a92bcc>.

Drechsel, D.N., Hyman, A.A., Cobb, M.H., and Kirschner, M.W. (1992). Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Mol Biol Cell* 3, 1141–1154. .

Dugger, B.N., Adler, C.H., Shill, H.A., Caviness, J., Jacobson, S., Driver-Dunckley, E., Beach, T.G., and Arizona Parkinson's Disease Consortium (2014). Concomitant pathologies among a spectrum of parkinsonian disorders. *Parkinsonism Relat. Disord.* 20, 525–529. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.02.012>.

Elobeid, A., Libard, S., Leino, M., Popova, S.N., and Alafuzoff, I. (2016). Altered Proteins in the Aging Brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 75, 316–325. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw002>.

Eroglu, C., and Barres, B.A. (2010). Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 468, 223–231. <https://doi.org/10.1038/nature09612>.

Evidente, V.G.H., Adler, C.H., Sabbagh, M.N., Connor, D.J., Hentz, J.G., Caviness, J.N., Sue, L.I., and Beach, T.G. (2011). Neuropathological findings of PSP in the elderly without clinical PSP: possible incidental PSP? *Parkinsonism Relat. Disord.* 17, 365–371. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.02.017>.

Fernández-Bostrán, R., Ahmed, Z., Crespo, F.A., Gatenbee, C., Gonzalez, J., Dickson, D.W., and Litvan, I. (2011). Cytokine expression and microglial activation in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 17, 683–688. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.007>.

Fitzpatrick, A.W.P., Falcon, B., He, S., Murzin, A.G., Murshudov, G., Garringer, H.J., Crowther, R.A., Ghetti, B., Goedert, M., and Scheres, S.H.W. (2017). Cryo-EM structures of Tau filaments from Alzheimer's disease brain. *Nature* 547, 185–190. <https://doi.org/10.1038/nature23002>.

Fleury, V., Brindel, P., Nicastro, N., and Burkhard, P.R. (2018). Descriptive epidemiology of parkinsonism in the Canton of Geneva, Switzerland. *Parkinsonism & Related Disorders* 54, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.03.030>.

Frank, A., Peikert, K., Linn, J., Brandt, M.D., and Hermann, A. (2020). MDS criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy overemphasize Richardson syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* <https://doi.org/10.1002/acn3.51065>.

Fujioka, S., Algom, A.A., Murray, M.E., Strongosky, A., Soto-Ortolaza, A.I., Rademakers, R., Ross, O.A., Wszolek, Z.K., and Dickson, D.W. (2013). Similarities between familial and sporadic autopsy-proven progressive supranuclear palsy. *Neurology* 80, 2076–2078. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b2eb>.

Gazzina, S., Respondek, G., Compta, Y., Allinson, K.S.J., Spillantini, M.G., Molina-Porcel, L., Guasp-Verdaguer, M., Moftakhar, S., Reich, S.G., Hall, D., et al. (2019). Neuropathological validation of the MDS-PSP criteria with PSP and other frontotemporal lobar degeneration. *BioRxiv* 520510. <https://doi.org/10.1101/520510>.

Gerson, J.E., Sengupta, U., Lasagna-Reeves, C.A., Guerrero-Muñoz, M.J., Troncoso, J., and Kaye, R. (2014). Characterization of tau oligomeric seeds in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 2, 73. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-73>.

Gil, M.J., Manzano, M.S., Cuadrado, M.L., Fernández, C., Gómez, E., Matesanz, C., Calero, M., and Rábano, A. (2018). Argyrophilic Grain Pathology in Frontotemporal Lobar Degeneration: Demographic, Clinical, Neuropathological, and Genetic Features. *J Alzheimers Dis* 63, 1109–1117. <https://doi.org/10.3233/JAD-171115>.

Glasmacher, S.A., Leigh, P.N., and Saha, R.A. (2017). Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 88, 402–411. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314956>.

Goedert, M., Spillantini, M.G., Jakes, R., Rutherford, D., and Crowther, R.A. (1989). Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 3, 519–526. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90210-9](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90210-9).

Golbe, L.I., Davis, P.H., Schoenberg, B.S., and Duvoisin, R.C. (1988). Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 38, 1031–1034. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.7.1031>.

Golbe, L.I., Rubin, R.S., Cody, R.P., Belsh, J.M., Duvoisin, R.C., Grossmann, C., Lepore, F.E., Mark, M.H., Sachdeo, R.C., Sage, J.I., et al. (1996). Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 47, 148–154. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.1.148>.

Gómez-Caravaca, M.T., Cáceres-Redondo, M.T., Huertas-Fernández, I., Vargas-González, L., Carrillo, F., Carballo, M., and Mir, P. (2015). The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders. *Neurol Sci* 36, 275–279. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1950-y>.

Gorath, M., Stahnke, T., Mronga, T., Goldbaum, O., and Richter-Landsberg, C. (2001). Developmental changes of tau protein and mRNA in cultured rat brain oligodendrocytes. *Glia* 36, 89–101. <https://doi.org/10.1002/glia.1098>.

Gratuzze, M., Leyns, C.E.G., and Holtzman, D.M. (2018). New insights into the role of TREM2 in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 13, 66. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>.

Grimm, M.-J., Respondek, G., Stamelou, M., Arzberger, T., Ferguson, L., Gelpi, E., Giese, A., Grossman, M., Irwin, D.J., Pantelyat, A., et al. (2019). How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive

supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 34, 1228–1232. <https://doi.org/10.1002/mds.27666>.

Grimm, M.-J., Respondek, G., Stamelou, M., Arzberger, T., Ferguson, L., Gelpi, E., Giese, A., Grossman, M., Irwin, D.J., Pantelyat, A., et al. (2020). Clinical Conditions “Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy”—Diagnostic Performance. *Movement Disorders* 35, 2301–2313. <https://doi.org/10.1002/mds.28263>.

Guasp, M., Molina-Porcel, L., Painous, C., Caballol, N., Camara, A., Perez-Soriano, A., Sánchez-Gómez, A., Garrido, A., Muñoz, E., Marti, M.J., et al. (2021). Association of PSP phenotypes with survival: A brain-bank study. *Parkinsonism Relat Disord* 84, 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.01.015>.

Hanger, D.P., Anderton, B.H., and Noble, W. (2009). Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol Med* 15, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.01.003>.

Hassan, A., Parisi, J.E., and Josephs, K.A. (2012). Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase* 18, 478–488. <https://doi.org/10.1080/13554794.2011.627345>.

Hauw, J.J., Daniel, S.E., Dickson, D., Horoupian, D.S., Jellinger, K., Lantos, P.L., McKee, A., Tabaton, M., and Litvan, I. (1994). Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 44, 2015–2019. .

Heckman, M.G., Brennan, R.R., Labbé, C., Soto, A.I., Koga, S., DeTure, M.A., Murray, M.E., Petersen, R.C., Boeve, B.F., van Gerpen, J.A., et al. (2019). Association of MAPT Subhaplotypes With Risk of Progressive Supranuclear Palsy and Severity of Tau Pathology. *JAMA Neurol* 76, 710–717. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0250>.

Höglinger, G. (2021). Flock of New Folds Fills in Tauopathy Family Tree | ALZFORUM.

Höglinger, G.U., Melhem, N.M., Dickson, D.W., Sleiman, P.M.A., Wang, L.-S., Klei, L., Rademakers, R., de Silva, R., Litvan, I., Riley, D.E., et al. (2011). Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nat. Genet.* 43, 699–705. <https://doi.org/10.1038/ng.859>.

Höglinger, G.U., Huppertz, H.-J., Wagenpfeil, S., Andrés, M.V., Belloch, V., León, T., Del Ser, T., and TAUROS MRI Investigators (2014). Tideglusib reduces progression of brain atrophy in progressive supranuclear palsy in a randomized trial. *Mov Disord* 29, 479–487. <https://doi.org/10.1002/mds.25815>.

Höglinger, G.U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K.A., Lang, A.E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J.L., et al. (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov. Disord.* 32, 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.

Höglinger, G.U., Litvan, I., Mendonca, N., Wang, D., Zheng, H., Rendenbach-Mueller, B., Lon, H.-K., Jin, Z., Fisseha, N., Budur, K., et al. (2021). Safety and efficacy of tilavonemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 20, 182–192. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30489-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30489-0).

Hsieh, C.L., Koike, M., Spusta, S.C., Niemi, E.C., Yenari, M., Nakamura, M.C., and Seaman, W.E. (2009). A role for TREM2 ligands in the phagocytosis of apoptotic neuronal cells by microglia. *J Neurochem* 109, 1144–1156. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06042.x>.

Im, S.Y., Kim, Y.E., and Kim, Y.J. (2015). Genetics of Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord* 8, 122–129. <https://doi.org/10.14802/jmd.15033>.

Irwin, D.J., Cohen, T.J., Grossman, M., Arnold, S.E., Xie, S.X., Lee, V.M.-Y., and Trojanowski, J.Q. (2012). Acetylated tau, a novel pathological signature in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Brain* 135, 807–818. <https://doi.org/10.1093/brain/aws013>.

Ishizawa, K., Lin, W.-L., Tiseo, P., Honer, W.G., Davies, P., and Dickson, D.W. (2000). A Qualitative and Quantitative Study of Grumose Degeneration in Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 59, 513–524. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.6.513>.

Itnner, L.M., Ke, Y.D., Delerue, F., Bi, M., Gladbach, A., van Eersel, J., Wölfing, H., Chieng, B.C., Christie, M.J., Napier, I.A., et al. (2010). Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 142, 387–397. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.036>.

Iwasaki, Y., Mori, K., Ito, M., Tatsumi, S., Mimuro, M., and Yoshida, M. (2013). An autopsied case of progressive supranuclear palsy presenting with cerebellar ataxia and severe cerebellar involvement. *Neuropathology* 33, 561–567. <https://doi.org/10.1111/neup.12012>.

Jabbari, E., Zetterberg, H., and Morris, H.R. (2017). Tracking and predicting disease progression in progressive supranuclear palsy: CSF and blood biomarkers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315857>.

Jabbari, E., Woodside, J., Tan, M.M.X., Shoai, M., Pittman, A., Ferrari, R., Mok, K.Y., Zhang, D., Reynolds, R.H., de Silva, R., et al. (2018). Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann. Neurol.* 84, 485–496. <https://doi.org/10.1002/ana.25308>.

Jabbari, E., Koga, S., Valentino, R.R., Reynolds, R.H., Ferrari, R., Tan, M.M.X., Rowe, J.B., Dalgard, C.L., Scholz, S.W., Dickson, D.W., et al. (2020). Genetic determinants of survival in progressive supranuclear palsy: a genome-wide association study. *Lancet Neurol* [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30394-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30394-X).

Jecmenica Lukic, M., Kurz, C., Respondek, G., Grau-Rivera, O., Compta, Y., Gelpi, E., Troakes, C., Barcelona Brain Bank collaborative group, the MDS-

endorsed PSP study group, van Swieten, J.C., Giese, A., et al. (2020). Copathology in Progressive Supranuclear Palsy: Does It Matter? *Mov. Disord.* <https://doi.org/10.1002/mds.28011>.

Jellinger, K.A. (2008). Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis* 5, 339–346. <https://doi.org/10.1159/000121388>.

Josephs, K.A., and Dickson, D.W. (2003). Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank. *Mov Disord* 18, 1018–1026. <https://doi.org/10.1002/mds.10488>.

Josephs, K.A., and Duffy, J.R. (2008). Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 21, 688–692. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283168ddd>.

Josephs, K.A., Boeve, B.F., Duffy, J.R., Smith, G.E., Knopman, D.S., Parisi, J.E., Petersen, R.C., and Dickson, D.W. (2005). Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase* 11, 283–296. <https://doi.org/10.1080/13554790590963004>.

Josephs, K.A., Petersen, R.C., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Whitwell, J.L., Duffy, J.R., Parisi, J.E., and Dickson, D.W. (2006a). Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 66, 41–48. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191307.69661.c3>.

Josephs, K.A., Katsuse, O., Beccano-Kelly, D.A., Lin, W.-L., Uitti, R.J., Fujino, Y., Boeve, B.F., Hutton, M.L., Baker, M.C., and Dickson, D.W. (2006b). Atypical progressive supranuclear palsy with corticospinal tract degeneration. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 396–405. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000218446.38158.61>.

Josephs, K.A., Mandrekar, J.N., and Dickson, D.W. (2006c). The relationship between histopathological features of progressive supranuclear palsy and disease duration. *Parkinsonism Relat. Disord.* 12, 109–112. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.08.007>.

Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Parisi, J.E., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Jack, C.R., Petersen, R.C., and Dickson, D.W. (2008). Argyrophilic grains: a distinct disease or an additive pathology? *Neurobiol Aging* 29, 566–573. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.032>.

Kanaan, N.M., Morfini, G.A., LaPointe, N.E., Pigino, G.F., Patterson, K.R., Song, Y., Andreadis, A., Fu, Y., Brady, S.T., and Binder, L.I. (2011). Pathogenic forms of tau inhibit kinesin-dependent axonal transport through a mechanism involving activation of axonal phosphotransferases. *J Neurosci* 31, 9858–9868. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0560-11.2011>.

Kanazawa, M., Shimohata, T., Toyoshima, Y., Tada, M., Kakita, A., Morita, T., Ozawa, T., Takahashi, H., and Nishizawa, M. (2009). Cerebellar involvement in

progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study. *Mov Disord* 24, 1312–1318. <https://doi.org/10.1002/mds.22583>.

Kanazawa, M., Tada, M., Onodera, O., Takahashi, H., Nishizawa, M., and Shimohata, T. (2013). Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 1149–1151. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.07.019>.

Kawashima, M., Miyake, M., Kusumi, M., Adachi, Y., and Nakashima, K. (2004). Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 19, 1239–1240. <https://doi.org/10.1002/mds.20149>.

Keith-Rokosh, J., and Ang, L.C. (2008). Progressive supranuclear palsy: a review of co-existing neurodegeneration. *Can J Neurol Sci* 35, 602–608. <https://doi.org/10.1017/s0317167100009392>.

Kelley, K.D., Checkoway, H., Hall, D.A., Reich, S.G., Cunningham, C., and Litvan, I. (2018). Traumatic Brain Injury and Firearm Use and Risk of Progressive Supranuclear Palsy Among Veterans. *Front. Neurol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00474>.

Klein, C., Kramer, E.-M., Cardine, A.-M., Schraven, B., Brandt, R., and Trotter, J. (2002). Process outgrowth of oligodendrocytes is promoted by interaction of fyn kinase with the cytoskeletal protein tau. *J Neurosci* 22, 698–707. .

Koga, S., Josephs, K.A., Ogaki, K., Labbé, C., Uitti, R.J., Graff-Radford, N., van Gerpen, J.A., Cheshire, W.P., Aoki, N., Rademakers, R., et al. (2016). Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov. Disord.* 31, 653–662. <https://doi.org/10.1002/mds.26499>.

Koga, S., Parks, A., Kasanuki, K., Sanchez-Contreras, M., Baker, M.C., Josephs, K.A., Ahlskog, J.E., Uitti, R.J., Graff-Radford, N., van Gerpen, J.A., et al. (2017). Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy is associated with tau burden. *Mov. Disord.* <https://doi.org/10.1002/mds.27198>.

Koga, S., Kouri, N., Walton, R.L., Ebbert, M.T.W., Josephs, K.A., Litvan, I., Graff-Radford, N., Ahlskog, J.E., Uitti, R.J., van Gerpen, J.A., et al. (2018). Corticobasal degeneration with TDP-43 pathology presenting with progressive supranuclear palsy syndrome: a distinct clinicopathologic subtype. *Acta Neuropathol* 136, 389–404. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1878-z>.

Kovacs, G.G. (2015). Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 41, 3–23. <https://doi.org/10.1111/nan.12208>.

Kovacs, G.G. (2017). Tauopathies. *Handb Clin Neurol* 145, 355–368. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802395-2.00025-0>.

Kovacs, G.G. (2019). Are comorbidities compatible with a molecular pathological classification of neurodegenerative diseases? *Current Opinion in Neurology* 32, 279–291. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000664>.

Kovacs, G.G. (2020). Astroglia and Tau: New Perspectives. *Front Aging Neurosci* 12, 96. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00096>.

Kovacs, G.G., Ferrer, I., Grinberg, L.T., Alafuzoff, I., Attems, J., Budka, H., Cairns, N.J., Crary, J.F., Duyckaerts, C., Ghetti, B., et al. (2016). Aging-related tau astroglipathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol* 131, 87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1509-x>.

Kovacs, G.G., Lee, V.M., and Trojanowski, J.Q. (2017). Protein astroglipathies in human neurodegenerative diseases and aging. *Brain Pathol.* 27, 675–690. <https://doi.org/10.1111/bpa.12536>.

Kovacs, G.G., Lukic, M.J., Irwin, D.J., Arzberger, T., Respondek, G., Lee, E.B., Coughlin, D., Giese, A., Grossman, M., Kurz, C., et al. (2020). Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02158-2>.

Krasemann, S., Madore, C., Cialic, R., Baufeld, C., Calcagno, N., El Fatimy, R., Beckers, L., O’Loughlin, E., Xu, Y., Fanek, Z., et al. (2017). The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity* 47, 566-581.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>.

Kuhle, J., Barro, C., Andreasson, U., Derfuss, T., Lindberg, R., Sandelius, Å., Liman, V., Norgren, N., Blennow, K., and Zetterberg, H. (2016). Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med* 54, 1655–1661. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-1195>.

Kurz, C., Ebersbach, G., Respondek, G., Giese, A., Arzberger, T., and Höglinger, G.U. (2016). An autopsy-confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant postural instability. *Acta Neuropathol Commun* 4, 120. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0391-7>.

Leclair-Visonneau, L., Rouaud, T., Debilly, B., Durif, F., Houeto, J.-L., Kreisler, A., Defebvre, L., Lamy, E., Volteau, C., Nguyen, J.-M., et al. (2016). Randomized placebo-controlled trial of sodium valproate in progressive supranuclear palsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 146, 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.04.021>.

Lee, C.Y.D., Daggett, A., Gu, X., Jiang, L.-L., Langfelder, P., Li, X., Wang, N., Zhao, Y., Park, C.S., Cooper, Y., et al. (2018). Elevated TREM2 Gene Dosage Reprograms Microglia Responsivity and Ameliorates Pathological Phenotypes in Alzheimer’s Disease Models. *Neuron* 97, 1032-1048.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.002>.

Lee, G., Thangavel, R., Sharma, V.M., Litersky, J.M., Bhaskar, K., Fang, S.M., Do, L.H., Andreadis, A., Van Hoesen, G., and Ksiezak-Reding, H. (2004). Phosphorylation of tau by fyn: implications for Alzheimer’s disease. *J Neurosci* 24, 2304–2312. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4162-03.2004>.

Lee, M.J., Lee, J.H., Kim, B.-K., Lee, J.-H., Lee, Y.M., Kim, S.-J., Shin, J.-H., Shin, M.-J., Ahn, J.W., Sung, S., et al. (2016). An autopsy confirmed case of progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *J. Neurol.* 263, 2540–2543. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8303-0>.

Leng, F., and Edison, P. (2020). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol* 17, 157–172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>.

Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., Gillberg, P.-G., Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E., and Nordberg, A. (2019). Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry* 24, 1112–1134. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0342-8>.

Leyns, C.E.G., Ulrich, J.D., Finn, M.B., Stewart, F.R., Koscal, L.J., Remolina Serrano, J., Robinson, G.O., Anderson, E., Colonna, M., and Holtzman, D.M. (2017). TREM2 deficiency attenuates neuroinflammation and protects against neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114, 11524–11529. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710311114>.

Ling, H., Ling, H., de Silva, R., Massey, L.A., Courtney, R., Hondhamuni, G., Bajaj, N., Lowe, J., Holton, J.L., Lees, A., et al. (2014). Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 40, 149–163. <https://doi.org/10.1111/nan.12037>.

Litvan, I., and Agid, Y. (1992). *Progressive Supranuclear Palsy: Clinical and Research Approaches* (Oxford University Press).

Litvan, I., Hauw, J.J., Bartko, J.J., Lantos, P.L., Daniel, S.E., Horoupian, D.S., McKee, A., Dickson, D., Bancher, C., Tabaton, M., et al. (1996a). Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 55, 97–105. .

Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R.C., Goetz, C.G., Golbe, L.I., Grafman, J., Growdon, J.H., et al. (1996b). Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop*. *Neurology* 47, 1–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.47.1.1>.

Litvan, I., Mangone, C.A., McKee, A., Verny, M., Parsa, A., Jellinger, K., D'Olhaberriague, L., Chaudhuri, K.R., and Pearce, R.K. (1996c). Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 615–620. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.6.615>.

Litvan, I., Lees, P.S.J., Cunningham, C.R., Rai, S.N., Cambon, A.C., Standaert, D.G., Marras, C., Juncos, J., Riley, D., Reich, S., et al. (2016). Environmental and occupational risk factors for progressive supranuclear palsy: Case-control study. *Movement Disorders* 31, 644–652. <https://doi.org/10.1002/mds.26512>.

Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Hart, G.W., and Gong, C.-X. (2004). O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: a mechanism involved in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 10804–10809. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400348101>.

Liu, F., Li, B., Tung, E.-J., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., and Gong, C.-X. (2007). Site-specific effects of tau phosphorylation on its microtubule assembly activity and self-aggregation. *Eur J Neurosci* 26, 3429–3436. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05955.x>.

Lue, L., Schmitz, C.T., Serrano, G., Sue, L.I., Beach, T.G., and Walker, D.G. (2014). TREM2 Protein Expression Changes Correlate with Alzheimer's Disease Neurodegenerative Pathologies in Post-Mortem Temporal Cortices. *Brain Pathol* 25, 469–480. <https://doi.org/10.1111/bpa.12190>.

Mackenzie, I.R., and Hudson, L.P. (1995). Achromatic neurons in the cortex of progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 90, 615–619. <https://doi.org/10.1007/BF00318574>.

Magdalinou, N.K., Paterson, R.W., Schott, J.M., Fox, N.C., Mummery, C., Blennow, K., Bhatia, K., Morris, H.R., Giunti, P., Warner, T.T., et al. (2015). A panel of nine cerebrospinal fluid biomarkers may identify patients with atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86, 1240–1247. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309562>.

Malpetti, M., Passamonti, L., Jones, P.S., Street, D., Rittman, T., Fryer, T.D., Hong, Y.T., Vàsquez Rodriguez, P., Bevan-Jones, W.R., Aigbirhio, F.I., et al. (2021). Neuroinflammation predicts disease progression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 92, 769–775. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325549>.

Mamarabadi, M., Razjouyan, H., and Golbe, L.I. (2018). Is the Latency from Progressive Supranuclear Palsy Onset to Diagnosis Improving? *Mov Disord Clin Pract* 5, 603–606. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12678>.

Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O.N., Jiang, S., Cardona, A., Ransohoff, R.M., Lamb, B.T., and Bhaskar, K. (2015). Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain* 138, 1738–1755. <https://doi.org/10.1093/brain/awv081>.

Martí-Andrés, G., van Bommel, L., Meles, S.K., Riverol, M., Valentí, R., Kogan, R.V., Renken, R.J., Gurvits, V., van Laar, T., Pagani, M., et al. (2020). Multicenter Validation of Metabolic Abnormalities Related to PSP According to the MDS-PSP Criteria. *Mov Disord* 35, 2009–2018. <https://doi.org/10.1002/mds.28217>.

Martini-Stoica, H., Cole, A.L., Swartzlander, D.B., Chen, F., Wan, Y.-W., Bajaj, L., Bader, D.A., Lee, V.M.Y., Trojanowski, J.Q., Liu, Z., et al. (2018). TFEB enhances astroglial uptake of extracellular tau species and reduces tau spreading. *J Exp Med* 215, 2355–2377. <https://doi.org/10.1084/jem.20172158>.

Matsuoka, Y., Jouroukhin, Y., Gray, A.J., Ma, L., Hirata-Fukae, C., Li, H.-F., Feng, L., Lecanu, L., Walker, B.R., Planel, E., et al. (2008). A neuronal microtubule-interacting agent, NAPVSIPQ, reduces tau pathology and enhances cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 325, 146–153. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.130526>.

McGuinness, B., Craig, D., Bullock, R., and Passmore, P. (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003160. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003160.pub3>.

Min, S.-W., Cho, S.-H., Zhou, Y., Schroeder, S., Haroutunian, V., Seeley, W.W., Huang, E.J., Shen, Y., Masliah, E., Mukherjee, C., et al. (2010). Acetylation of tau inhibits its degradation and contributes to tauopathy. *Neuron* 67, 953–966. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.044>.

Mochizuki, A., Ueda, Y., Komatsuzaki, Y., Tsuchiya, K., Arai, T., and Shoji, S. (2003). Progressive supranuclear palsy presenting with primary progressive aphasia—clinicopathological report of an autopsy case. *Acta Neuropathol.* 105, 610–614. <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0682-5>.

Morgan, J.C., Ye, X., Mellor, J.A., Golden, K.J., Zamudio, J., Chiodo, L.A., Bao, Y., and Xie, T. (2020). Disease course and treatment patterns in progressive supranuclear palsy: A real-world study. *J Neurol Sci* 421, 117293. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117293>.

Mori, H., Oda, M., Komori, T., Arai, N., Takanashi, M., Mizutani, T., Hirai, S., and Mizuno, Y. (2002). Lewy bodies in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 104, 273–278. <https://doi.org/10.1007/s00401-002-0555-3>.

Morris, M., Maeda, S., Vessel, K., and Mucke, L. (2011). The many faces of tau. *Neuron* 70, 410–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.009>.

Nagao, S., Yokota, O., Nanba, R., Takata, H., Haraguchi, T., Ishizu, H., Ikeda, C., Takeda, N., Oshima, E., Sakane, K., et al. (2012). Progressive supranuclear palsy presenting as primary lateral sclerosis but lacking parkinsonism, gaze palsy, aphasia, or dementia. *J Neurol Sci* 323, 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.005>.

Narasimhan, S., Guo, J.L., Changolkar, L., Stieber, A., McBride, J.D., Silva, L.V., He, Z., Zhang, B., Gathagan, R.J., Trojanowski, J.Q., et al. (2017). Pathological Tau Strains from Human Brains Recapitulate the Diversity of Tauopathies in Nontransgenic Mouse Brain. *J Neurosci* 37, 11406–11423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1230-17.2017>.

Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R.G., Morris, H.R., Wood, N.W., Lees, A.J., and Burn, D.J. (2001). The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 124, 1438–1449. <https://doi.org/10.1093/brain/124.7.1438>.

Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., et al. (1998).

Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51, 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>.

Nicoletti, G., Tonon, C., Lodi, R., Condino, F., Manners, D., Malucelli, E., Morelli, M., Novellino, F., Paglionico, S., Lanza, P., et al. (2008). Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 23, 2370–2376. <https://doi.org/10.1002/mds.22279>.

Nogami, A., Yamazaki, M., Saito, Y., Hatsuta, H., Sakiyama, Y., Takao, M., Kimura, K., and Murayama, S. (2015). Early Stage of Progressive Supranuclear Palsy: A Neuropathological Study of 324 Consecutive Autopsy Cases. *J Nippon Med Sch* 82, 266–273. <https://doi.org/10.1272/jnms.82.266>.

Nonaka, W., Takata, T., Iwama, H., Komatsubara, S., Kobara, H., Kamada, M., Deguchi, K., Touge, T., Miyamoto, O., Nakamura, T., et al. (2022). A cerebrospinal fluid microRNA analysis: Progressive supranuclear palsy. *Mol Med Rep* 25, 88. <https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12604>.

Nunez, J., and Fischer, I. (1997). Microtubule-associated proteins (MAPs) in the peripheral nervous system during development and regeneration. *J Mol Neurosci* 8, 207–222. <https://doi.org/10.1007/BF02736834>.

Osaki, Y., Ben-Shlomo, Y., Lees, A.J., Daniel, S.E., Colosimo, C., Wenning, G., and Quinn, N. (2004). Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* 19, 181–189. <https://doi.org/10.1002/mds.10680>.

Oshima, K., Tsuchiya, K., Iritani, S., Niizato, K., Akiyama, H., Arai, H., and Ikeda, K. (2004). [An autopsy case of “progressive supranuclear palsy” without psychiatric or neurological signs]. *No To Shinkei* 56, 157–161. .

O'Sullivan, S.S., Massey, L.A., Williams, D.R., Silveira-Moriyama, L., Kempster, P.A., Holton, J.L., Revesz, T., and Lees, A.J. (2008). Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 131, 1362–1372. <https://doi.org/10.1093/brain/awn065>.

Ousman, S.S., and Kubes, P. (2012). Immune surveillance in the central nervous system. *Nat Neurosci* 15, 1096–1101. <https://doi.org/10.1038/nn.3161>.

Painous, C., Martí, M.J., Simonet, C., Garrido, A., Valldeoriola, F., Muñoz, E., Cámara, A., and Compta, Y. (2020). Prediagnostic motor and non-motor symptoms in progressive supranuclear palsy: The step-back PSP study. *Parkinsonism Relat Disord* 74, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.03.003>.

Panza, F., Imbimbo, B.P., Lozupone, M., Greco, A., Seripa, D., Logroscino, G., Daniele, A., and Colosimo, C. (2019). Disease-modifying therapies for tauopathies: agents in the pipeline. *Expert Rev Neurother* 19, 397–408. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1606715>.

Panza, F., Lozupone, M., Seripa, D., Daniele, A., Watling, M., Giannelli, G., and Imbimbo, B.P. (2020). Development of disease-modifying drugs for frontotemporal dementia spectrum disorders. *Nat Rev Neurol* 16, 213–228. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0330-x>.

Papasozomenos, S.C., and Binder, L.I. (1987). Phosphorylation determines two distinct species of Tau in the central nervous system. *Cell Motil Cytoskeleton* 8, 210–226. <https://doi.org/10.1002/cm.970080303>.

Park, H.K., Ilango, S.D., and Litvan, I. (2021). Environmental Risk Factors for Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord* 14, 103–113. <https://doi.org/10.14802/jmd.20173>.

Piccio, L., Deming, Y., Del-Águila, J.L., Ghezzi, L., Holtzman, D.M., Fagan, A.M., Fenoglio, C., Galimberti, D., Borroni, B., and Cruchaga, C. (2016). Cerebrospinal fluid soluble TREM2 is higher in Alzheimer disease and associated with mutation status. *Acta Neuropathol* 131, 925–933. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1533-5>.

Piccione, F., Mancini, E., Tonin, P., and Bizzarini, M. (1997). Botulinum toxin treatment of apraxia of eyelid opening in progressive supranuclear palsy: report of two cases. *Arch Phys Med Rehabil* 78, 525–529. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(97\)90169-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(97)90169-6).

Picillo, M., Erro, R., Cuoco, S., Tepedino, M.F., Manara, R., Pellecchia, M.T., Barone, P., and PSP Salerno Study Group (2018). MDS PSP criteria in real-life clinical setting: Motor and cognitive characterization of subtypes. *Mov Disord* 33, 1361–1365. <https://doi.org/10.1002/mds.27408>.

Pittman (2005). Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration - PubMed.

Popescu, A., Lippa, C.F., Lee, V.M.-Y., and Trojanowski, J.Q. (2004). Lewy bodies in the amygdala: increase of alpha-synuclein aggregates in neurodegenerative diseases with tau-based inclusions. *Arch Neurol* 61, 1915–1919. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1915>.

Qin, Q., Teng, Z., Liu, C., Li, Q., Yin, Y., and Tang, Y. (2021). TREM2, microglia, and Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 195, 111438. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111438>.

Quattrone, A., Nicoletti, G., Messina, D., Fera, F., Condino, F., Pugliese, P., Lanza, P., Barone, P., Morgante, L., Zappia, M., et al. (2008). MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 246, 214–221. <https://doi.org/10.1148/radiol.2453061703>.

Quist-Paulsen, P. (2010). Statins and inflammation: an update. *Current Opinion in Cardiology* 25, 399–405. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e3283398e53>.

Quraishe, S., Cowan, C.M., and Mudher, A. (2013). NAP (davunetide) rescues neuronal dysfunction in a *Drosophila* model of tauopathy. *Mol Psychiatry* 18, 834–842. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.32>.

Rabadia, S.V., Litvan, I., Juncos, J., Bordelon, Y., Riley, D.E., Standaert, D., Reich, S.G., Hall, D.A., Kluger, B., Shprecher, D., et al. (2019). Hypertension and progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 66, 166–170. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.036>.

Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., Mendez, M.F., Kramer, J.H., Neuhaus, J., van Swieten, J.C., Seelaar, H., Dopper, E.G.P., Onyike, C.U., et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134, 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>.

Respondek, G., Roeber, S., Kretschmar, H., Troakes, C., Al-Sarraj, S., Gelpi, E., Gaig, C., Chiu, W.Z., Swieten, J.C. van, Oertel, W.H., et al. (2013). Accuracy of the national institute for neurological disorders and stroke/society for progressive supranuclear palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders* 28, 504–509. <https://doi.org/10.1002/mds.25327>.

Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Ferguson, L.W., Rajput, A., Chiu, W.Z., van Swieten, J.C., Troakes, C., Al Sarraj, S., Gelpi, E., et al. (2014). The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov. Disord.* 29, 1758–1766. <https://doi.org/10.1002/mds.26054>.

Respondek, G., Kurz, C., Arzberger, T., Compta, Y., Englund, E., Ferguson, L.W., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D.J., Meissner, W.G., et al. (2017). Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov. Disord.* 32, 995–1005. <https://doi.org/10.1002/mds.27034>.

Robinson, J.L., Lee, E.B., Xie, S.X., Rennert, L., Suh, E., Bredenberg, C., Caswell, C., Van Deerlin, V.M., Yan, N., Yousef, A., et al. (2018). Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. *Brain* 141, 2181–2193. <https://doi.org/10.1093/brain/awy146>.

Robinson, J.L., Yan, N., Caswell, C., Xie, S.X., Suh, E., Van Deerlin, V.M., Gibbons, G., Irwin, D.J., Grossman, M., Lee, E.B., et al. (2020). Primary Tau Pathology, Not Copathology, Correlates With Clinical Symptoms in PSP and CBD. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 79, 296–304. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz141>.

Rohrer, J.D., Paviour, D., Bronstein, A.M., O’Sullivan, S.S., Lees, A., and Warren, J.D. (2010). Progressive supranuclear palsy syndrome presenting as progressive nonfluent aphasia: a neuropsychological and neuroimaging analysis. *Mov. Disord.* 25, 179–188. <https://doi.org/10.1002/mds.22946>.

Rösler, T.W., Tayanian Marvian, A., Brendel, M., Nykänen, N.-P., Höllerhage, M., Schwarz, S.C., Hopfner, F., Koeglsperger, T., Respondek, G., Schweyer, K., et al. (2019). Four-repeat tauopathies. *Prog Neurobiol* 180, 101644. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101644>.

Rossi, M., Candelise, N., Baiardi, S., Capellari, S., Giannini, G., Orrù, C.D., Antelmi, E., Mammana, A., Hughson, A.G., Calandra-Buonaura, G., et al. (2020). Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol* 140, 49–62. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02160-8>.

Rottscholl, R., Haegele, M., Jainsch, B., Xu, H., Respondek, G., Höllerhage, M., Rösler, T.W., Bony, E., Le Ven, J., Guérineau, V., et al. (2016). Chronic consumption of *Annona muricata* juice triggers and aggravates cerebral tau phosphorylation in wild-type and MAPT transgenic mice. *Journal of Neurochemistry* 139, 624–639. <https://doi.org/10.1111/jnc.13835>.

Rydbirk, R., Elfving, B., Folke, J., Pakkenberg, B., Winge, K., Brudek, T., and Aznar, S. (2019). Increased prefrontal cortex interleukin-2 protein levels and shift in the peripheral T cell population in progressive supranuclear palsy patients. *Sci Rep* 9, 7781. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44234-y>.

Saijo, E., Metrick, M.A., Koga, S., Parchi, P., Litvan, I., Spina, S., Boxer, A., Rojas, J.C., Galasko, D., Kraus, A., et al. (2020). 4-Repeat tau seeds and templating subtypes as brain and CSF biomarkers of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 139, 63–77. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02080-2>.

Sakae, N., Josephs, K.A., Litvan, I., Murray, M.E., Duara, R., Uitti, R.J., Wszolek, Z.K., Graff-Radford, N.R., and Dickson, D.W. (2019). Neuropathologic basis of frontotemporal dementia in progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 34, 1655–1662. <https://doi.org/10.1002/mds.27816>.

Sanchez-Contreras, M., Heckman, M.G., Tacik, P., Diehl, N., Brown, P.H., Soto-Ortolaza, A.I., Christopher, E.A., Walton, R.L., Ross, O.A., Golbe, L.I., et al. (2017). Study of LRRK2 variation in tauopathy: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov. Disord.* 32, 115–123. <https://doi.org/10.1002/mds.26815>.

Sanchez-Contreras, M.Y., Kouri, N., Cook, C.N., Serie, D.J., Heckman, M.G., Finch, N.A., Caselli, R.J., Uitti, R.J., Wszolek, Z.K., Graff-Radford, N., et al. (2018). Replication of progressive supranuclear palsy genome-wide association study identifies *SLCO1A2* and *DUSP10* as new susceptibility loci. *Molecular Neurodegeneration* 13, 37. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0267-3>.

SantaCruz, K., Lewis, J., Spires, T., Paulson, J., Kotilinek, L., Ingelsson, M., Guimaraes, A., DeTure, M., Ramsden, M., McGowan, E., et al. (2005). Tau Suppression in a Neurodegenerative Mouse Model Improves Memory Function. *Science* 309, 476–481. <https://doi.org/10.1126/science.1113694>.

Scelzo, E., Lozano, A.M., Hamani, C., Poon, Y.-Y., Aldakheel, A., Zadikoff, C., Lang, A.E., and Moro, E. (2017). Pedunculopontine nucleus stimulation in progressive supranuclear palsy: a randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *88*, 613–616. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315192>.

Scheres, S.H., Zhang, W., Falcon, B., and Goedert, M. (2020). Cryo-EM structures of tau filaments. *Current Opinion in Structural Biology* *64*, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2020.05.011>.

Schoch, K.M., DeVos, S.L., Miller, R.L., Chun, S.J., Norrbom, M., Wozniak, D.F., Dawson, H.N., Bennett, C.F., Rigo, F., and Miller, T.M. (2016). Increased 4R-Tau Induces Pathological Changes in a Human-Tau Mouse Model. *Neuron* *90*, 941–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.042>.

Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., and Quinn, N.P. (1999). Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *The Lancet* *354*, 1771–1775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04137-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04137-9).

Shafiei, S.S., Guerrero-Muñoz, M.J., and Castillo-Carranza, D.L. (2017). Tau Oligomers: Cytotoxicity, Propagation, and Mitochondrial Damage. *Front Aging Neurosci* *9*, 83. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00083>.

Shah, N.S., Vidal, J.-S., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G.W., Tilley, C., DeMattos, R.B., Tracy, R.P., White, L.R., and Launer, L.J. (2012). Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* *59*, 780–786. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962>.

Shea, Y.F., Shum, A.C.K., Lee, S.C., Chiu, P.K.C., Leung, K.S., Kwan, Y.K., Mok, F.C.K., and Chan, F.H.W. (2019). Natural clinical course of progressive supranuclear palsy in Chinese patients in Hong Kong. *Hong Kong Med J* *25*, 444–452. <https://doi.org/10.12809/hkmj198101>.

Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A.G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H.J., et al. (2021). Structure-based classification of tauopathies. *Nature* *598*, 359–363. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>.

Shibuya, K., Yagishita, S., Nakamura, A., and Uchihara, T. (2011). Perivascular orientation of astrocytic plaques and tuft-shaped astrocytes. *Brain Research* *1404*, 50–54. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.014>.

Shoeibi, A., Olfati, N., and Litvan, I. (2018). Preclinical, phase I, and phase II investigational clinical trials for treatment of progressive supranuclear palsy. *Expert Opin Investig Drugs* *27*, 349–361. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1460356>.

Shoeibi, A., Olfati, N., and Litvan, I. (2019a). Frontrunner in Translation: Progressive Supranuclear Palsy. *Front Neurol* *10*, 1125. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01125>.

Shoeibi, A., Litvan, I., Juncos, J.L., Bordelon, Y., Riley, D., Standaert, D., Reich, S.G., Shprecher, D., Hall, D., Marras, C., et al. (2019b). Are the International Parkinson disease and Movement Disorder Society progressive supranuclear palsy (IPMDS-PSP) diagnostic criteria accurate enough to differentiate common PSP phenotypes? *Parkinsonism Relat. Disord.* **69**, 34–39. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.012>.

Smith, P.Y., Delay, C., Girard, J., Papon, M.-A., Planel, E., Sergeant, N., Buée, L., and Hébert, S.S. (2011). MicroRNA-132 loss is associated with tau exon 10 inclusion in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* **20**, 4016–4024. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr330>.

Soeda, Y., and Takashima, A. (2020). New Insights Into Drug Discovery Targeting Tau Protein. *Front Mol Neurosci* **13**, 590896. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.590896>.

Soto, C., and Pritzkow, S. (2018). Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci* **21**, 1332–1340. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0235-9>.

Spinelli, E.G., Mandelli, M.L., Miller, Z.A., Santos-Santos, M.A., Wilson, S.M., Agosta, F., Grinberg, L.T., Huang, E.J., Trojanowski, J.Q., Meyer, M., et al. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol* **81**, 430–443. <https://doi.org/10.1002/ana.24885>.

Spires-Jones, T.L., Attems, J., and Thal, D.R. (2017). Interactions of pathological proteins in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* **134**, 187–205. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1709-7>.

Stamelou, M., Reuss, A., Pilatus, U., Magerkurth, J., Niklowitz, P., Eggert, K.M., Krisp, A., Menke, T., Schade-Brittinger, C., Oertel, W.H., et al. (2008). Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord* **23**, 942–949. <https://doi.org/10.1002/mds.22023>.

Stamelou, M., Respondek, G., Giagkou, N., Whitwell, J.L., Kovacs, G.G., and Höglinger, G.U. (2021). Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat Rev Neurol* **17**, 601–620. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00541-5>.

Steele, J.C., Richardson, J.C., and Olszewski, J. (1964). Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol.* **10**, 333–359. .

Stejskalova, Z., Rohan, Z., Rusina, R., Tesar, A., Kukal, J., Kovacs, G.G., Bartos, A., and Matej, R. (2019). Pyramidal system involvement in progressive supranuclear palsy – a clinicopathological correlation. *BMC Neurol* **19**, 42. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1270-1>.

Street, D., Whiteside, D., Rittman, T., and Rowe, J.B. (2022). Prediagnostic Progressive Supranuclear Palsy – Insights from the UK Biobank. *Parkinsonism*

& Related Disorders 95, 59–64.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.01.004>.

Sultan, A., Nessler, F., Violet, M., Bégard, S., Loyens, A., Talahari, S., Mansuroglu, Z., Marzin, D., Sergeant, N., Humez, S., et al. (2011). Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. *J Biol Chem* 286, 4566–4575. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.199976>.

Takahashi, K., Prinz, M., Stagi, M., Chechneva, O., and Neumann, H. (2007). TREM2-transduced myeloid precursors mediate nervous tissue debris clearance and facilitate recovery in an animal model of multiple sclerosis. *PLoS Med* 4, e124. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040124>.

Takigawa, H., Kitayama, M., Wada-Isoe, K., Kowa, H., and Nakashima, K. (2016). Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain Behav* 6, e00557. <https://doi.org/10.1002/brb3.557>.

Taniguchi, D., Takanashi, M., Hatano, T., Kishikawa, S., Shimonaka, S., Motoi, Y., Yao, T., and Hattori, N. (2020). Astrocytic 3-Repeat Tau Pathologies in Progressive Supranuclear Palsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 79, 1015–1018. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa073>.

Tashiro, K., Hasegawa, M., Ihara, Y., and Iwatsubo, T. (1997). Somatodendritic localization of phosphorylated tau in neonatal and adult rat cerebral cortex. *Neuroreport* 8, 2797–2801. <https://doi.org/10.1097/00001756-199708180-00029>.

Tatura, R., Buchholz, M., Dickson, D.W., van Swieten, J., McLean, C., Höglinger, G., and Müller, U. (2016). microRNA profiling: increased expression of miR-147a and miR-518e in progressive supranuclear palsy (PSP). *Neurogenetics* 17, 165–171. <https://doi.org/10.1007/s10048-016-0480-6>.

Tolnay, M., and Clavaguera, F. (2004). Argyrophilic grain disease: a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 24, 269–283. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2004.00591.x>.

Tolosa, E., Litvan, I., Höglinger, G.U., Burn, D., Lees, A., Andrés, M.V., Gómez-Carrillo, B., León, T., Del Ser, T., and TAUIROS Investigators (2014). A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 29, 470–478. <https://doi.org/10.1002/mds.25824>.

Tong, J., Wong, H., Guttman, M., Ang, L.C., Forno, L.S., Shimadzu, M., Rajput, A.H., Muentner, M.D., Kish, S.J., Hornykiewicz, O., et al. (2010). Brain alpha-synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. *Brain* 133, 172–188. <https://doi.org/10.1093/brain/awp282>.

Tripathi, M., Dhawan, V., Peng, S., Kushwaha, S., Batla, A., Jaimini, A., D'Souza, M.M., Sharma, R., Saw, S., and Mondal, A. (2013). Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology* 55, 483–492. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1132-7>.

Tsuboi, Y., Ahlskog, J.E., Apaydin, H., Parisi, J.E., and Dickson, D.W. (2001). Lewy bodies are not increased in progressive supranuclear palsy compared with normal controls. *Neurology* 57, 1675–1678. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.9.1675>.

Tsuboi, Y., Josephs, K.A., Boeve, B.F., Litvan, I., Caselli, R.J., Caviness, J.N., Uitti, R.J., Bott, A.D., and Dickson, D.W. (2005). Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. *Mov. Disord.* 20, 982–988. <https://doi.org/10.1002/mds.20478>.

Turner, R.S., Hebron, M.L., Lawler, A., Mundel, E.E., Yusuf, N., Starr, J.N., Anjum, M., Pagan, F., Torres-Yaghi, Y., Shi, W., et al. (2020). Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 88, 183–194. <https://doi.org/10.1002/ana.25775>.

Uchikado, H., DelleDonne, A., Ahmed, Z., and Dickson, D.W. (2006). Lewy bodies in progressive supranuclear palsy represent an independent disease process. *J Neuropathol Exp Neurol* 65, 387–395. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000218449.17073.43>.

Valentino, R.R., Koga, S., Heckman, M.G., Brushaber, D.E., Diehl, N.N., Walton, R.L., Dickson, D.W., and Ross, O.A. (2020). Association of Tripartite Motif Containing 11 rs564309 With Tau Pathology in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord* 35, 890–894. <https://doi.org/10.1002/mds.28010>.

VandeVrede, L., Dale, M.L., Fields, S., Frank, M., Hare, E., Heuer, H.W., Keith, K., Koestler, M., Ljubenkov, P.A., McDermott, D., et al. (2020a). Open-Label Phase 1 Futility Studies of Salsalate and Young Plasma in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord Clin Pract* 7, 440–447. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12940>.

VandeVrede, L., Boxer, A.L., and Polydoro, M. (2020b). Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches. *Neurosci. Lett.* 731, 134919. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134919>.

VandeVrede, L., Ljubenkov, P.A., Rojas, J.C., Welch, A.E., and Boxer, A.L. (2020c). Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. *Neurotherapeutics* <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00888-5>.

Varnum, M.M., and Ikezu, T. (2012). The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 60, 251–266. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0181-2>.

Venegas, C., Kumar, S., Franklin, B.S., Dierkes, T., Brinkschulte, R., Tejera, D., Vieira-Saecker, A., Schwartz, S., Santarelli, F., Kummer, M.P., et al. (2017). Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature* 552, 355–361. <https://doi.org/10.1038/nature25158>.

Vidal, J.-S., Vidailhet, M., Derkinderen, P., Gaillarbois, T.D. de, Tzourio, C., and Alperovitch, A. (2009). Risk factors for progressive supranuclear palsy: a case-

control study in France. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 80, 1271–1274. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.149849>.

Viscidi, E., Litvan, I., Dam, T., Juneja, M., Li, L., Krzywy, H., Eaton, S., Hall, S., Kupferman, J., and Höglinger, G.U. (2021). Clinical Features of Patients With Progressive Supranuclear Palsy in an US Insurance Claims Database. *Front Neurol* 12, 571800. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.571800>.

Wang, Y., and Mandelkow, E. (2015). Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci* 17, 5–21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>.

Wang, Y., Ulland, T.K., Ulrich, J.D., Song, W., Tzaferis, J.A., Hole, J.T., Yuan, P., Mahan, T.E., Shi, Y., Gilfillan, S., et al. (2016). TREM2-mediated early microglial response limits diffusion and toxicity of amyloid plaques. *J Exp Med* 213, 667–675. <https://doi.org/10.1084/jem.20151948>.

Weber, A., Schwarz, S.C., Tost, J., Trümbach, D., Winter, P., Busato, F., Tacik, P., Windhorst, A.C., Fagny, M., Arzberger, T., et al. (2018). Epigenome-wide DNA methylation profiling in Progressive Supranuclear Palsy reveals major changes at DLX1. *Nat Commun* 9, 2929. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05325-y>.

Whitwell, J.L., Höglinger, G.U., Antonini, A., Bordelon, Y., Boxer, A.L., Colosimo, C., van Eimeren, T., Golbe, L.I., Kassubek, J., Kurz, C., et al. (2017). Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be? *Mov. Disord.* 32, 955–971. <https://doi.org/10.1002/mds.27038>.

Wiblin, L., Lee, M., and Burn, D. (2017). Palliative care and its emerging role in Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 34, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.013>.

Williams, D.R., and Lees, A.J. (2009). Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 8, 270–279. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70042-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70042-0).

Williams, D.R., and Lees, A.J. (2010). What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Movement Disorders* 25, 357–362. <https://doi.org/10.1002/mds.22977>.

Williams, D.R., de Silva, R., Paviour, D.C., Pittman, A., Watt, H.C., Kilford, L., Holton, J.L., Revesz, T., and Lees, A.J. (2005). Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 128, 1247–1258. <https://doi.org/10.1093/brain/awh488>.

Williams, D.R., Holton, J.L., Strand, C., Pittman, A., de Silva, R., Lees, A.J., and Revesz, T. (2007a). Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. *Brain* 130, 1566–1576. <https://doi.org/10.1093/brain/awm104>.

Williams, D.R., Holton, J.L., Strand, K., Revesz, T., and Lees, A.J. (2007b). Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive

supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 22, 2235–2241. <https://doi.org/10.1002/mds.21698>.

Williams, D.R., Lees, A.J., Wherrett, J.R., and Steele, J.C. (2008). J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 70, 566–573. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000286938.39473.0e>.

Yamada, K., Cirrito, J.R., Stewart, F.R., Jiang, H., Finn, M.B., Holmes, B.B., Binder, L.I., Mandelkow, E.-M., Diamond, M.I., Lee, V.M.-Y., et al. (2011). In vivo microdialysis reveals age-dependent decrease of brain interstitial fluid tau levels in P301S human tau transgenic mice. *J Neurosci* 31, 13110–13117. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2569-11.2011>.

Yokota, O., Miki, T., Ikeda, C., Nagao, S., Takenoshita, S., Ishizu, H., Haraguchi, T., Kuroda, S., Terada, S., and Yamada, N. (2018). Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease. *Neuropathology* 38, 82–97. <https://doi.org/10.1111/neup.12429>.

Yokoyama, J.S., Karch, C.M., Fan, C.C., Bonham, L.W., Kouri, N., Ross, O.A., Rademakers, R., Kim, J., Wang, Y., Höglinger, G.U., et al. (2017). Shared genetic risk between corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 133, 825–837. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1693-y>.

Yokoyama, Y., Toyoshima, Y., Shiga, A., Tada, M., Kitamura, H., Hasegawa, K., Onodera, O., Ikeuchi, T., Someya, T., Nishizawa, M., et al. (2016). Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathol.* 26, 155–166. <https://doi.org/10.1111/bpa.12265>.

Yoshida, M. (2014). Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology* 34, 555–570. <https://doi.org/10.1111/neup.12143>.

Yoshida, K., Hata, Y., Kinoshita, K., Takashima, S., Tanaka, K., and Nishida, N. (2017). Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series. *Acta Neuropathol.* 133, 809–823. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1665-7>.

Yuzwa, S.A., Shan, X., Jones, B.A., Zhao, G., Woodward, M.L., Li, X., Zhu, Y., McEachern, E.J., Silverman, M.A., Watson, N.V., et al. (2014). Pharmacological inhibition of O-GlcNAcase (OGA) prevents cognitive decline and amyloid plaque formation in bigenic tau/APP mutant mice. *Mol Neurodegener* 9, 42. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-9-42>.

Zhao, N., Liu, C.-C., Van Ingelgom, A.J., Linares, C., Kurti, A., Knight, J.A., Heckman, M.G., Diehl, N.N., Shinohara, M., Martens, Y.A., et al. (2018). APOE ϵ 2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy. *Nat Commun* 9, 4388. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06783-0>.

9. ANEXO 1

Para facilitar la interpretación del trabajo presentamos en este anexo resultados que no pudieron ser incluidos en los artículos publicados por limitaciones de espacio y decisiones editoriales de las revistas.

9.1. Fenotipos de PSP resultantes de la aplicación de los criterios de Respondek

Tabla 8. Datos demográficos de fenotipos de PSP.

	n	Sexo (F %)	Edad de inicio (años +/- DE)	Supervivencia (años +/- DE)	Tiempo hasta el diagnóstico (años +/- DE)
PSP-RS/PI	19	63,2	74,3 +/- 8,8	6 +/- 2,6	2,5 +/- 1,8
PSP-P	4	25	65,8 +/- 5,7	13,2 +/- 5,1	11,3 +/- 7,4
PSP-Cx	9	44,4	71,3 +/- 5,3	8,8 +/- 2,7	5,7 +/- 2,8
PSP-C	2	50	71,4 +/- 0,8	12,9 +/- 6,4	5,6 +/- 3,1

La tabla muestra las características demográficas de los fenotipos resultantes tras la aplicación de los criterios de Respondek. n, número de casos; F, femenino; DE, desviación estándar. PSP-RS/PI, grupo de fenotipos del espectro del Síndrome de Richardson; PSP-P, PSP parkinsonismo; PSP-Cx, grupo de fenotipos corticales; PSP-C, PSP cerebelosa.

Tabla 9. Datos demográficos de los fenotipos corticales.

	n	Sexo (F %)	Edad de inicio (años +/- DE)	Supervivencia (años +/- DE)	Tiempo hasta el diagnóstico (años +/- DE)
PSP-F	3	33,3	67,3 +/- 2	11,1 +/- 1,1	6,3 +/- 3,4
PSP-SL	4	50	75 +/- 4,2	7,4 +/- 2,8	6 +/- 3,4
PSP-CBS	2	50	69,9 +/-7,5	8,3 +/- 3	4,1 +/- 0,4

La tabla muestra las características demográficas de los fenotipos resultantes tras la aplicación de los criterios de Respondek. n, número de casos; F, femenino; DE, desviación estándar. PSP-F; PSP frontal; PSP alteración del habla y lenguaje; PSP-CBS, PSP corticobasal.

9.2. Frecuencia de alucinaciones visuales en la serie de PSP

Se registró la presencia de alucinaciones visuales en un 8,8% de la serie, en 2 casos clasificados como PSP-RS en todas las clasificaciones (caso 6 y 7 del artículo 1) y en un caso clasificado como PSP-SL con los criterios de Respondek y como PSP-RS con los PSP-MDS en cualquier momento de la evolución (caso 22).

9.3. Descripción neuropatológica de la distribución de los cuerpos de

Lewy

En el artículo 2 se describe la distribución de los CL en los casos del artículo 1 (Tabla 1 del artículo 2). Los casos del artículo 1 fueron incluidos cronológicamente más tarde en el Biobanco de Navarrabiomed. A continuación se describen sus hallazgos neuropatológicos principales (Tabla 10)

Tabla 10. Descripción de la distribución de la sinucleopatía en los casos de copatología tau y alfa-sinucleína de la muestra.

A1	Ed		CC	gdH	CE	A	nbM	SNc	LC	nR	nMDV
1	84	CL	+	0	++	++	0	+	+++	+	+
		NL	0	+	0	+	+	+	++	0	+
22	73,1	CL	+	0	+	+	+	+	+++	+	N.D.
		NL	0	+	0	0	+	0	+	+	N.D.
9	79,6	CL	++	N.D.	++	++	N.D.	++	++	N.D.	++
		NL	+++	N.D.	++	+	N.D.	++	++	N.D.	++
18	77,4	CL	+	0	0	0	0	+	+	0	++
		NL	+	0	+	0	0	+	+	0	++

A1, nº de caso del artículo 1; Ed, edad (años); CL, cuerpos de Lewy; NL, neuritas de Lewy; CC, córtex entorrinal; gdH, giro dentado del hipocampo; CE, córtex entorrinal; A, amígdala; nbM, núcleo basal de Meynert; SNc, sustancia negra pars compacta; LC, locus coeruleus; nR, núcleos del rafe; nMDV, núcleo motor dorsal del vago. Intensidad de depósitos: + (leve), ++ (moderada), +++ (grave).

9.4. Comparación de la expresión de *TREM2* entre los fenotipos de PSP

En el artículo 3, se estudiaron 24 casos de la serie de PSP (casos 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 31 y 32 del artículo 1). Estos casos presentaron distintos fenotipos tras la aplicación de los criterios de Respondek, MDS-3y, MDS-6y o MDS-Last (Figura 1 del artículo 1).

Se comparó el grado de expresión de *TREM2* entre PSP-RS/PI y el resto de fenotipos, y entre el fenotipo PSP-P y el resto, en cada distribución obtenida tras aplicar los diferentes criterios diagnósticos. Ninguna de estas comparaciones mostró diferencias significativas ($P > 0,06$).