

TDP-43 y el rompecabezas de las enfermedades neurodegenerativas

TDP-43 and the neurodegenerative diseases puzzle

Isaías López-Ramírez, Francisco J. Padilla-Godínez, Omar Hernández-González, Luis Oskar Soto-Rojas y Magdalena Guerra-Crespo

Resumen

TDP-43 es una proteína esencial para el funcionamiento neuronal. En condiciones normales se localiza en el núcleo celular, donde participa en la regulación de la expresión genética y el mantenimiento del ARN. En diversas enfermedades neurodegenerativas puede desplazarse al citoplasma, acumularse de forma anormal y sufrir modificaciones que alteran su estructura y función, favoreciendo la disfunción y muerte celular. La acumulación de TDP-43 es característica de la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal, pero también se observa en enfermedades como Alzheimer y Parkinson. En estos casos suele coexistir con otras proteínas alteradas, como tau, β -amiloide y α -sinucleína, formando las llamadas *proteínopatías mixtas*. Este artículo propone una visión integradora que sitúa a TDP-43 como un elemento central de distintos procesos neurodegenerativos. Comprender su dinámica celular y los mecanismos que favorecen su agregación podría contribuir al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: TDP-43, neurodegeneración, esclerosis lateral amiotrófica, demencia frontotemporal, proteína mixta.

Abstract

TDP-43 is an essential protein for neuronal function. Under normal conditions, it is located in the cell nucleus, where it helps regulate gene expression and maintain RNA homeostasis. In several neurodegenerative diseases, however, it can relocate to the cytoplasm, accumulate abnormally, and undergo chemical modifications that alter its structure and function, ultimately contributing to cellular dysfunction and death. The abnormal accumulation of TDP-43 is a hallmark of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, but it is also found in disorders such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. In these conditions, it often coexists with other misfolded proteins, including tau, β -amyloid, and α -synuclein, giving rise to what are known as *mixed proteinopathies*. This article proposes an integrative perspective that positions TDP-43 as a central player in multiple neurodegenerative processes. A better understanding of its cellular dynamics and the mechanisms that promote its aggregation may contribute to the development of new therapeutic strategies for these complex disorders.

Keywords: neurodegeneration, amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, mixed proteinopathy.

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO

López-Ramírez, I., Padilla-Godínez, F. J., Hernández-González, O., Soto-Rojas, L. O. y Guerra-Crespo, M. (2026, agosto-octubre). TDP-43 y el rompecabezas de las enfermedades neurodegenerativas. *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 27(3). <http://doi.org/10.22201/ceide.16076079e.2026.27.3.4>

Isaías López-Ramírez

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Ciudad de México, México

Médico General egresado de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la UNAM. Realizó su servicio social en investigación en el Laboratorio de Medicina Regenerativa de la UNAM, bajo la supervisión de la Dra. Magdalena Guerra Crespo, donde participó en proyectos enfocados en los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades neurodegenerativas. Su investigación, titulada "Determinación de la presencia de TDP-43 en el modelo de la enfermedad de Parkinson inducida por BSSG", evaluó la presencia, distribución y variación temporal de esta proteína en regiones cerebrales asociadas con la enfermedad. Su trabajo contribuye al entendimiento de las proteinopatías involucradas en la neurodegeneración y aporta evidencia sobre la participación de TDP-43 en modelos experimentales de Parkinson. Sus principales líneas de interés incluyen neurociencias, neuropatología, enfermedades neurodegenerativas, medicina regenerativa e investigación biomédica traslacional, con énfasis en biología molecular y neuropatología experimental.

 lopez311ramirez@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0001-2812-7930>

Francisco J. Padilla-Godínez

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Occidente, Zapopan, Jalisco, México

Ingeniero en Nanotecnología por el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Occidente (ITESO) y Maestro en Ciencias Bioquímicas por la UNAM, donde desarrolló investigación en nanorreservorios para liberación controlada de dopamina en modelos de Parkinson. Sus líneas de investigación incluyen, también, el diseño y optimización de bionanocatalizadores aplicados a medicina regenerativa y oncología. Su trabajo científico ha dado lugar a la publicación de 29 artículos de investigación en revistas internacionales indizadas, además de artículos de divulgación y presentaciones en congresos nacionales e internacionales, varios de ellos reconocidos con distinciones académicas. Ha participado en proyectos multidisciplinarios en colaboración con instituciones como el Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM y otras entidades de investigación. Sus principales líneas de interés incluyen nanotecnología, biomateriales, catálisis, medicina regenerativa, ingeniería de tejidos y desarrollo de dispositivos médicos.

 franciscoj.padilla@iteso.mx

 <https://orcid.org/0000-0002-9253-2463>

 [https://www.researchgate.net/Francisco-Javier-Padilla Godinez-2](https://www.researchgate.net/Francisco-Javier-Padilla-Godinez-2)

Omar Hernández-González

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Ciudad de México, México

Biólogo por la Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala y Doctor en Ciencias Biomédicas por el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, donde investigó la modulación de corrientes de calcio por receptores purinérgicos en neuronas de rata.

Desde 2015, se desempeña como Técnico Académico Titular A en la Facultad de Medicina de la UNAM. En un primer período (2015-2023), colaboró en el laboratorio de Electrofisiología con el Dr. Stefan Mihailescu Lucian, enfocando su investigación en el uso de antagonistas de los receptores de nicotina para el tratamiento del trastorno depresivo. A partir de 2024, se incorporó al laboratorio de Medicina Regenerativa a cargo de la Dra. Magdalena Guerra Crespo, donde actualmente centra sus líneas de estudio en la comprensión de enfermedades neurodegenerativas, con especial énfasis en Parkinson.

Sus principales líneas de interés incluyen el estudio y la comprensión de la fisiología cerebral y la medicina regenerativa.

 omarhdzglez@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0003-2722-9833>

 <https://scholar.google.com/citations>

Luis Oskar Soto-Rojas

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Estado de México, México

Médico cirujano egresado de FES Iztacala, UNAM, con maestría y doctorado en ciencias químico-biológicas por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional (IPN), ambos con mención honorífica. Actualmente es Profesor de Carrera Titular “A” de tiempo completo en FES Iztacala, Investigador Nacional Nivel I del SNII y cuenta con PRIDE C. Su trayectoria integra docencia médica, investigación traslacional e innovación educativa en neurociencias, con énfasis en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson. Ha publicado 41 artículos arbitrados e indexados internacionalmente, tres capítulos de libro, acumula 1,977 citas y un índice H de 22. Es investigador principal de proyectos financiados por PAPIIT, CONACYT, IBRO y la Alzheimer’s Association, incluyendo un proyecto internacional sobre enfermedad de Alzheimer. Ha formado estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado, coordina científicamente el Programa MEDICI-FESI y participa activamente en divulgación científica, revisión editorial y redes académicas nacionales e internacionales.

 oskarsoto123@unam.mx

 <https://orcid.org/0000-0002-5013-3608>

 <https://www.researchgate.net/Luis-Soto-Rojas>

Magdalena Guerra-Crespo

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Ciudad de México, México

Investigadora Titular B del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y especialista en el área de Neurociencias. Obtuvo el doctorado en Ciencias Bioquímicas en el Instituto de Biotecnología de la misma universidad y realizó estancias posdoctorales en la University of California, Irvine, y el Instituto de Fisiología Celular, además de estancias de investigación en las universidades de Loma Linda y Stanford.

Es integrante del SNII, obtuvo el Premio CANIFARMA de Ciencia Básica (2014) y es tutora y profesora en diferentes programas de posgrado y licenciatura de la UNAM.

Su labor científica se centra en el estudio de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, particularmente en los procesos de mal plegamiento y agregación de proteínas. Sus investigaciones que integran modelos *in silico*, células troncales pluripotentes inducidas derivadas de pacientes y modelos *in vivo*, contribuyen al entendimiento de los mecanismos involucrados en enfermedades neurodegenerativas.

 mguerra@facmed.unam.mx

 <https://orcid.org/0000-0003-1210-482X>

 <https://fisiologia.facmed.unam.mx/guerra-crespo-magdalena/>

Mal plegamiento de proteínas y neurodegeneración

A lo largo de la historia, la humanidad ha enfrentado numerosas enfermedades que han afectado profundamente la calidad de vida de millones de personas. Gracias a los avances médicos, hoy contamos con tratamientos eficaces, a tal grado que incluso hemos logrado erradicar algunas. Sin embargo, las enfermedades neurodegenerativas siguen siendo uno de los mayores retos de nuestro tiempo, tanto para la ciencia como para la sociedad. No sólo deterioran progresivamente el cerebro, sino que también impactan de forma profunda la vida de los pacientes y su entorno.

Estas enfermedades comparten un rasgo central: el mal plegamiento de proteínas y la pérdida progresiva de *neuronas*, las células encargadas de la comunicación dentro del cerebro y el sistema nervioso. A medida que estas células mueren, se pierden funciones motoras, cognitivas y funcionales, lo que afecta seriamente la autonomía y calidad de vida. Estos trastornos son más comunes en adultos mayores de 60 años, y su prevalencia crece rápidamente con el envejecimiento de la población.

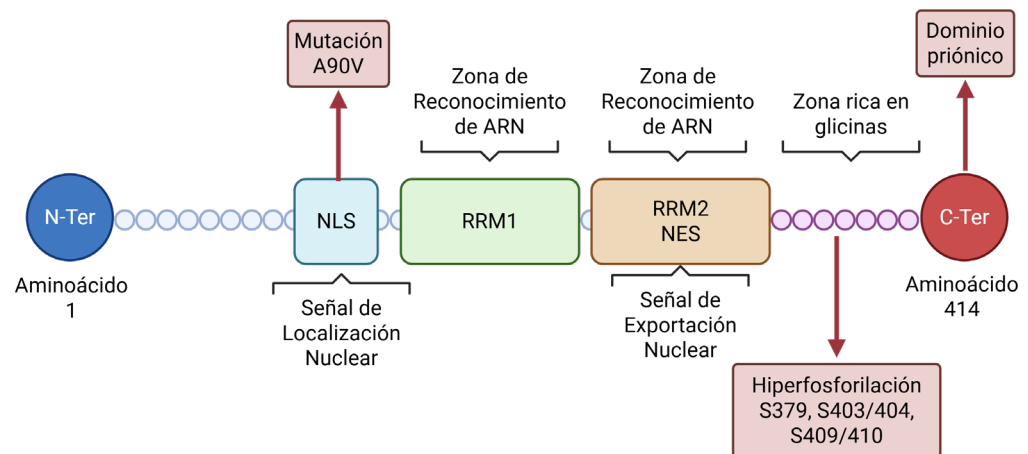
Se estima que más de 50 millones de personas en todo el mundo viven con alguna enfermedad neurodegenerativa. En México, según datos de la Secretaría de Salud publicados en 2023, alrededor de 1.3 millones de personas viven con alguno de estos padecimientos (Dirección General de Comunicación Social, 2023). La más común es la enfermedad de Alzheimer, seguida por la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, existen otras menos comunes, pero igualmente devastadoras, como la esclerosis lateral amiotrófica una enfermedad que provoca la degeneración progresiva de las neuronas encargadas de controlar los músculos, y la demencia frontotemporal, en la que se degeneran principalmente neuronas de las regiones frontal y temporal del cerebro, afectando la conducta, la personalidad y el lenguaje.

A pesar de sus diferencias clínicas, muchas de estas enfermedades comparten mecanismos celulares en común. Uno de ellos es el mal plegamiento y funcionamiento de una proteína clave: TDP-43. Entender cómo esta proteína pasa de ser funcional a convertirse en tóxica es clave para comprender estas enfermedades.

¿Qué es TDP-43 y por qué es tan importante en el cerebro?

Para entenderla, hay que describirla. TDP-43 (por sus siglas en inglés: TAR DNA-binding protein 43; proteína de unión al ADN TAR de 43 kilodaltones) es una proteína compuesta por 414 aminoácidos, codificada por el gen *TARDBP*. Se encuentra principalmente en regiones clave del sistema nervioso, como el hipocampo (asociado con la memoria), el bulbo olfatorio, distintas áreas de la médula espinal, los lóbulos frontal y temporal, y las células de Purkinje en el cerebelo (Nonaka y Hasegawa, 2018). Su mal plegamiento y agregación citoplasmática se asocia a enfermedades neurodegenerativas como esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal.

Figura 1. Características estructurales de la proteína TDP-43. Consta de dos dominios de reconocimiento de ARN: RRM1 y RRM2, una señal de exportación nuclear (NES), una señal de localización nuclear (NLS), un dominio C-terminal rico en glutamina/asparagina y una región rica en glicina (GLY) donde se encuentran la mayoría de las mutaciones *TARDBP* y sitios de fosforilación.



Créditos: imagen creada con BioRender por Isaías López-Ramírez.

Dentro del núcleo, TDP-43 desempeña funciones vitales. Participa en la regulación de genes, en el procesamiento del ARN y en la producción de pequeñas moléculas llamadas microARNs, que controlan qué genes se activan o desactivan. Cuando sale al citoplasma, TDP-43 participa en la estabilización, traducción y transporte del ARN mensajero, esencial para la producción de proteínas. En situaciones de estrés celular, forma parte de unas estructuras temporales conocidas como gránulos de estrés, que protegen al ARN y ayudan a las células a adaptarse y sobrevivir (Buratti, 2018).

En condiciones normales, podríamos imaginar a TDP-43 como un gestor de información, que mantiene el orden dentro de la célula: el problema comienza cuando deja de funcionar correctamente.

De reguladora a tóxica: el punto de quiebre de TDP-43

Las neuronas mantienen un equilibrio interno, conocido como *homeostasis*, que permite que sus funciones ocurran de forma ordenada. Sin embargo, cuando

este equilibrio se altera, puede afectar a proteínas clave, como TDP-43. En lugar de permanecer en el núcleo, donde cumple sus funciones, la proteína se acumula en el citoplasma, iniciando su transición de reguladora a tóxica. Esta acumulación contribuye a la degeneración y muerte de las neuronas.

Normalmente, TDP-43 entra y sale del núcleo gracias a sus secuencias NLS y NES (descritas en la figura 1), las cuales actúan como puertas de entrada y salida. Sin embargo, cuando existe una alteración, por ejemplo, por mutaciones como A90V en la NLS, el sistema se rompe, comenzando con la acumulación patológica de TDP-43 fuera del núcleo (Ni et al., 2023).

Una de las regiones más vulnerables de TDP-43 es su extremo C-terminal (figura 1). Su estructura rica en aminoácidos como la glicina, glutamina y asparagina, presenta la mayoría de las mutaciones del gen *TARDBP* y los sitios de fosforilación para el desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica. Además, en esta región se generan fragmentos pequeños de la proteína como resultado de una actividad anormal de enzimas llamadas caspasas. Estos fragmentos son tóxicos para las células y favorecen aún más la formación de agregados patológicos (figura 2).

Otro factor clave en esta disfunción son las *modificaciones postraduccionales*, cambios químicos que alteran la función y el comportamiento de la proteína. Una de las más frecuentes observada en tejidos de pacientes post-mortem es la *hiperfosforilación*¹. Estos cambios se deben a cierto tipo de enzimas llamadas quinasas, que “pegan” grupos fosfato² de más en el extremo C-terminal de TDP-43 y favorecen que la proteína pierda su función normal y aumente su tendencia a formar agregados tóxicos (Grujic da Silva et al., 2022).

Además, TDP-43 puede sufrir ubiquitinación³, un mecanismo que consiste en la adición de una o varias moléculas de ubiquitina que marcan a la proteína para su degradación. Este mecanismo es realizado por varias etapas coordinadas por enzimas especializadas. La ubiquitina es de suma importancia ya que se encarga de regular las vías de comunicación dentro de la célula: si TDP-43 falla, la ubiquitina se encargará de que se elimine (Zhang et al., 2022).

TDP-43 y el efecto dominó en el cerebro: de una alteración a múltiples daños

Cuando TDP-43 se acumula de forma anormal en las neuronas, no lo hace en silencio. Su presencia desencadena una serie de procesos patológicos que afectan gravemente la salud celular y contribuyen al avance de enfermedades neurodegenerativas. Una vez que TDP-43 ha hecho esta transición hacia una forma tóxica, sus efectos se extienden a múltiples procesos dentro de la célula, los cuales se describen en la figura 2.

¹ *Hiperfosforilación*. Estado patológico en el que una proteína recibe un número excesivo de grupos fosfato, lo que altera su estructura, estabilidad y función, y promueve su agregación y toxicidad, como ocurre en tauopatías.

² *Grupos fosfato*. Estructuras químicas formadas por fósforo y oxígeno que ayudan a regular la actividad celular y el manejo de energía en las células. Funcionan como “interruptores” o “etiquetas” que pueden activar, desactivar o modificar proteínas y otras moléculas.

³ *Ubiquitinación*. Proceso postraducciona l mediante el cual proteínas son marcadas con ubiquitina para su degradación a través del sistema proteasoma, regulando la homeostasis proteica y eliminando proteínas dañadas o mal plegadas.

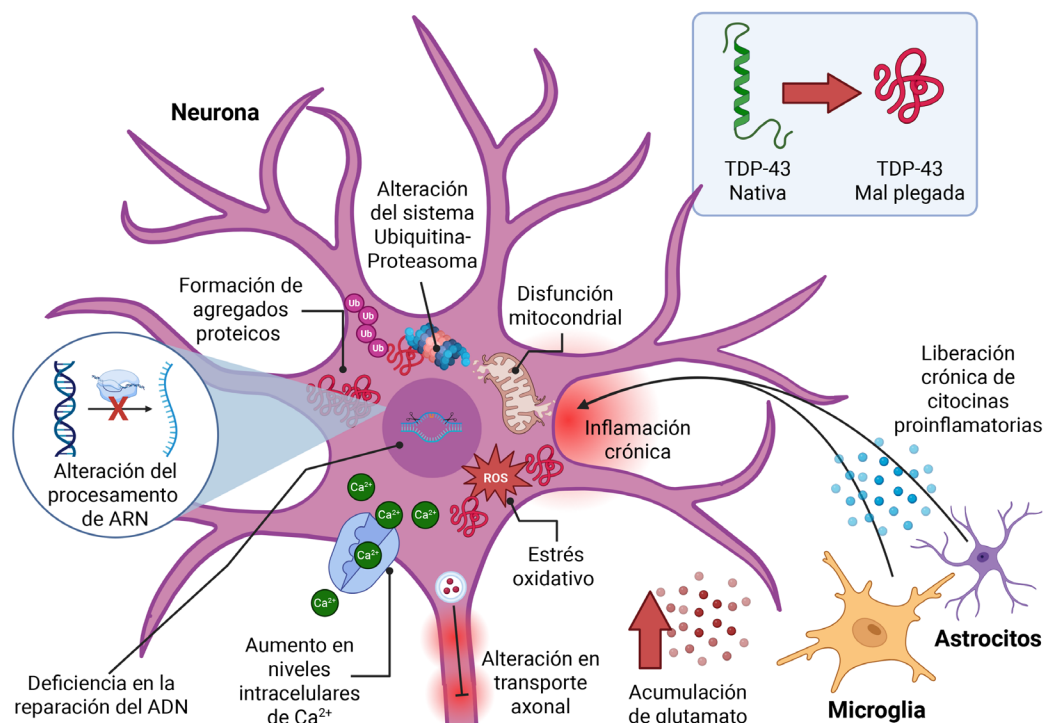


Figura 2. Esquema de los principales procesos patológicos ante la agregación de TDP-43.

Créditos: imagen creada con BioRender por Isaías López-Ramírez.

Uno de los primeros efectos es el desequilibrio del calcio (Ca^{2+}) dentro de la célula. Un aumento en sus niveles puede activar rutas tóxicas que dañan estructuras internas. Al mismo tiempo, se produce un fenómeno llamado *estrés oxidativo*⁴, en el que se generan moléculas inestables que deterioran lípidos, proteínas y ADN (Zuo et al., 2021).

Otro blanco importante es la mitocondria, la estructura encargada de generar la energía de la célula. Cuando TDP-43 interfiere con su funcionamiento, la célula pierde la capacidad de mantenerse activa y funcional. Además, se ve afectado el *transporte axonal*, el sistema de “carreteras” que permite mover moléculas y organelos a lo largo de las prolongaciones de las neuronas (Gao et al., 2019).

TDP-43 también altera el equilibrio de una molécula llamada *glutamato*, un neurotransmisor esencial para la comunicación entre neuronas. Su exceso puede generar *excitotoxicidad*⁵, un fenómeno en el que las neuronas se sobreestiman hasta dañarse o morir. A esto se suma la acumulación de glutamato en las células gliales, las cuales normalmente ayudan a proteger y nutrir a las neuronas (Odierna et al., 2024).

Además de estos efectos principales, existen otros procesos que también contribuyen al daño celular, como la formación de agregados proteicos dentro de

⁴ **Estrés oxidativo.** Desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante celular, que daña proteínas, lípidos y ADN, contribuyendo a la disfunción celular y neurodegeneración.

⁵ **Excitotoxicidad.** Mecanismo de daño neuronal mediado por la sobreestimulación de receptores de glutamato, que conduce a un aumento descontrolado de calcio intracelular, activación de vías destructivas y muerte celular.

la célula y alteraciones en funciones celulares críticas como el procesamiento del ARN, el sistema de eliminación de proteínas defectuosas (ubiquitina-proteasoma) y los mecanismos de reparación del ADN (Imaizumi et al., 2022).

Finalmente, TDP-43, además de acumularse de forma anormal en las neuronas, también activa procesos de inflamación crónica en el cerebro. Su presencia fuera del núcleo puede estimular a las células inmunes del sistema nervioso para que liberen sustancias inflamatorias (citocinas) que dañan aún más a las neuronas. Esta inflamación no sólo empeora la salud celular, sino que puede acelerar el avance de enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal (Bright et al., 2021).

En conjunto, estos múltiples frentes de daño hacen que la acumulación de TDP-43 no sólo sea una consecuencia de la enfermedad, sino también una fuerza activa que impulsa la degeneración neuronal (Nilaver y Urbanski, 2023).

TDP-43 y su asociación con enfermedades neurodegenerativas

Como consecuencia de esta transformación hacia una forma tóxica, TDP-43 se acumula de forma anormal y la podemos observar en diversas enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal. Cuando esta proteína se acumula dentro de las neuronas y células gliales, desencadena un deterioro progresivo que afecta funciones vitales como la memoria, la fuerza muscular, el habla, la deglución e, incluso, la respiración (Ding et al., 2021).

Aunque la esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal presentan síntomas diferentes, ambas enfermedades comparten muchas similitudes a nivel molecular, genético y celular. La diferencia principal está en las regiones del sistema nervioso que afectan, como se puede ver en la figura 3. La esclerosis lateral amiotrófica se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras (las que controlan el movimiento) y presenta inclusiones citoplasmáticas de TDP-43. En cambio, la demencia frontotemporal afecta sobre todo los lóbulos frontal y temporal del cerebro, áreas clave para la personalidad, el lenguaje y la conducta (Babazadeh et al., 2023a). Allí, TDP-43 puede formar tanto inclusiones citoplasmáticas como inclusiones dentro del núcleo de las células.

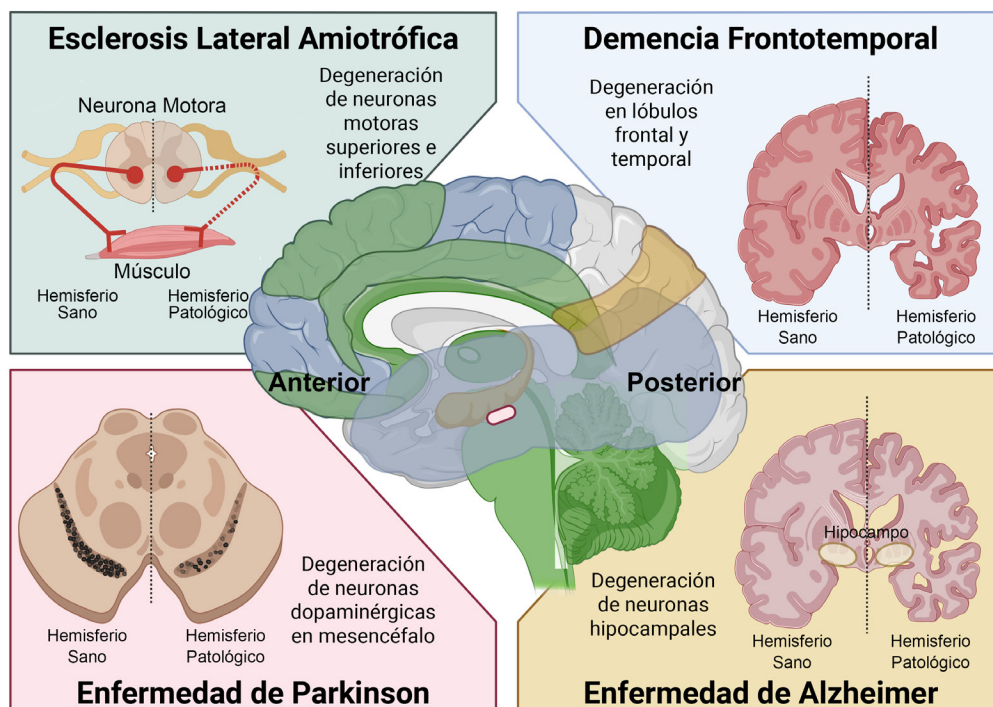


Figura 3. TDP-43 en diferentes enfermedades neurodegenerativas. Las zonas cerebrales afectadas en cada padecimiento se identifican con un color: esclerosis lateral amiotrófica (verde), demencia frontotemporal (azul), enfermedad de Parkinson (rosa, zona pequeña en el tallo cerebral) y enfermedad de Alzheimer (amarillo).

Créditos: imagen creada con BioRender por Isaías López-Ramírez.

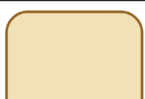
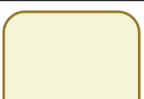
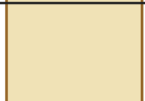
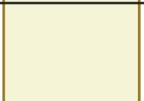
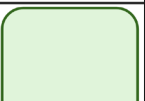
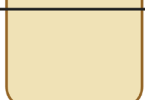
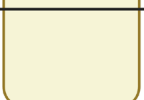
Lo más interesante es que TDP-43 también aparece en otras enfermedades neurodegenerativas (figura 3). Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, que normalmente se asocia al mal plegamiento de la proteína α -sinucleína, también se han encontrado depósitos de TDP-43, especialmente en regiones cerebrales relacionadas con el movimiento. Se estima que alrededor del 19% de las personas con la enfermedad de Parkinson presentan acumulaciones de TDP-43 (Martínez-Valbuena et al., 2025).

Por su parte, en la enfermedad de Alzheimer, donde las principales proteínas involucradas son el péptido β -amiloide y la proteína tau, se ha detectado TDP-43 en uno de cada cuatro pacientes. En estos casos, el 75% de las inclusiones se localizan en regiones vinculadas con la memoria, como el córtex entorrinal y el giro dentado, mientras que el 25% restante aparece en áreas frontotemporales. Su presencia se ha relacionado con formas más agresivas de la enfermedad, ya que los pacientes con TDP-43 tienden a tener un deterioro cognitivo más rápido y severo (Meneses et al., 2021).

Estas observaciones han llevado a los científicos a usar el término *proteinopatías mixtas*, que significa que una misma enfermedad puede involucrar la acumulación de varias proteínas alteradas al mismo tiempo, lo que complica tanto el diagnóstico como el tratamiento. Además de TDP-43, otras proteínas como la huntingtina (asociada a la enfermedad de Huntington) o los priones (implicados en enfermedades como la de Creutzfeldt-Jakob) también pueden participar en trastornos neurodegenerativos (figura 4).

Figura 4. Proteinopatías mixtas. Representación de la distribución de las principales proteínas agregadas y acumuladas en diferentes enfermedades neurodegenerativas: demencia fronto temporal, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. En estudios post-mortem se han llegado a encontrar simultáneamente en un mismo padecimiento.

Créditos: imagen creada con BioRender por Isaías López-Ramírez.

Esclerosis Lateral Amiotrófica				
Demencia Frontotemporal				
Enfermedad de Parkinson				
Enfermedad de Alzheimer				
	TDP43	α-sinucleína	Tau	β-amiloide

¿Qué se está haciendo?

Las enfermedades asociadas a la proteína TDP-43 tienen un problema de origen: son difíciles de ver. Durante mucho tiempo, su diagnóstico sólo podía confirmarse después de la muerte. Sin embargo, los efectos de la transformación de TDP-43 comienzan mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Hoy, la ciencia intenta adelantarse. Las nuevas investigaciones se han centrado en buscar las huellas de TDP-43 en lugares como la sangre y el líquido del cerebro llamado cefalorraquídeo, donde sus niveles cambian en el paciente. Sin embargo, esta pista por sí sola no basta: es necesario combinarla con otros marcadores, como la proteína tau, con lo que la precisión pueda mejorarse.

Estas investigaciones buscan nuevas técnicas de imagen, además de estudios de tejidos más accesibles para construir métodos de diagnóstico menos caros y menos invasivos. Entre ellos, la detección en el plasma de la sangre destaca como una de las apuestas más prometedoras.

¿Podemos frenar a TDP-43 antes de que sea tarde?

Por ahora, no del todo. Actualmente no existe una estrategia que detenga completamente la progresión de estas enfermedades: los tratamientos actuales no detienen la neurodegeneración, apenas contienen sus efectos. Fármacos como el riluzol o la edaravona ayudan a ralentizar el daño en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica al proteger a las células afectadas, mientras que en la demencia frontotemporal se atienden principalmente los síntomas conductuales con antidepresivos y antipsicóticos.

Aunque estas aproximaciones aún están en fase experimental, marcan un cambio clave: pasar de tratar consecuencias a intervenir en las causas. En ese

horizonte, entender a TDP-43 no sólo es descifrar una proteína, es abrir la puerta a nuevas formas de combatir la neurodegeneración (López-Carbonero et al., 2024).

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado en el marco del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IN227026.

Referencias

- ❖ Babazadeh, A., Rayner, S. L., Lee, A., y Chung, R. S. (2023). TDP-43 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases: Focusing on motor neuron disease and frontotemporal dementia. *Ageing Research Reviews*, 92, 102085. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102085>
- ❖ Bright, F., Chan, G., van Hummel, A., Ittner, L. M., y Ke, Y. D. (2021). TDP-43 and Inflammation: Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7781. <https://doi.org/10.3390/ijms22157781>
- ❖ Buratti, E. (2018). TDP-43 post-translational modifications in health and disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 22(3), 279-293. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1439923>
- ❖ Ding, X., Xiang, Z., Qin, C., Chen, Y., Tian, H., Meng, L., Xia, D., Liu, H., Song, J., Fu, J., Ma, M., y Wang, X. (2021). Spreading of TDP-43 pathology via pyramidal tract induces ALS-like phenotypes in TDP-43 transgenic mice. *Acta Neuropathologica Communications*, 9, 15. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01112-3>
- ❖ Dirección General de Comunicación Social. (2023, 19 de septiembre). *Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa más común en el mundo*. Boletín UNAM-DGCS-709. https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2023_709.html
- ❖ Gao, J., Wang, L., Yan, T., Perry, G., y Wang, X. (2019). TDP-43 proteinopathy and mitochondrial abnormalities in neurodegeneration. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 100, 103396. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.103396>
- ❖ Gruijs da Silva, L. A., Simonetti, F., Hutten, S., Riemenschneider, H., Sternburg, E. L., Pietrek, L. M., Gebel, J., Dötsch, V., Edbauer, D., Hummer, G., Stelzl, L. S., y Dormann, D. (2022). Disease-linked TDP-43 hyperphosphorylation suppresses TDP-43 condensation and aggregation. *The EMBO Journal*, 41, e108443. <https://doi.org/10.15252/embj.2021108443>
- ❖ Imaizumi, K., Ideno, H., Sato, T., Morimoto, S., y Okano, H. (2022). Pathogenic Mutation of TDP-43 Impairs RNA Processing in a Cell Type-Specific Manner: Implications for the Pathogenesis of ALS/FTLD. *Eneuro*, 9(3), ENEURO.0061-22.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0061-22.2022>



- ❖ Martínez-Valbuena, I., Tartaglia, M. C., Kovacs, G. G., y Lang, A. E. (2025). Copathology in Atypical Parkinsonism—The Rule Rather Than the Exception? *JAMA Neurology*, 82(11). <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.1630>
- ❖ Meneses, A., Koga, S., O’Leary, J., Dickson, D. W., Bu, G., y Zhao, N. (2021). TDP-43 Pathology in Alzheimer’s Disease. *Molecular Neurodegeneration*, 16, 84. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00503-x>
- ❖ Ni, J., Ren, Y., Su, T., Zhou, J., Fu, C., Lu, Y., Li, D., Zhao, J., Li, Y., Zhang, Y., Fang, Y., Liu, N., Geng, Y., y Chen, Y. (2023). Loss of TDP-43 function underlies hippocampal and cortical synaptic deficits in TDP-43 proteinopathies. *Molecular Psychiatry*, 28, 931-945. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01346-0>
- ❖ Nilaver, B. I., y Urbanski, H. F. (2023). Mechanisms underlying TDP-43 pathology and neurodegeneration: An updated Mini-Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1142617>
- ❖ Nonaka, T., y Hasegawa, M. (2018). TDP-43 Prions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3), a024463. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024463>
- ❖ Odierna, G. L., Vucic, S., Dyer, M., Dickson, T., Woodhouse, A., y Blizzard, C. (2024). How do we get from hyperexcitability to excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis? *Brain*, 147(5), 1610-1621. <https://doi.org/10.1093/brain/awae039>
- ❖ Zhang, Q., Terawaki, S., Oikawa, D., Okina, Y., Usuki, Y., Ito, H., y Tokunaga, F. (2022). Suppression of Linear Ubiquitination Ameliorates Cytoplasmic Aggregation of Truncated TDP-43. *Cells*, 11(15), 2398. <https://doi.org/10.3390/cells11152398>
- ❖ Zuo, X., Zhou, J., Li, Y., Wu, K., Chen, Z., Luo, Z., Zhang, X., Liang, Y., Esteban, M. A., Zhou, Y., y Fu, X.-D. (2021). TDP-43 aggregation induced by oxidative stress causes global mitochondrial imbalance in ALS. *Nature Structural & Molecular Biology*, 28, 132-142. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-00537-7>

