

CONCLUSIONS

1. La interacció rab3a-rabfilina- α -sinucleïna en la Demència amb Cossos de Lewy (DLB) difereix de la trobada en cervells no patològics i depèn en gran part, de la formació d'agregats patològics. En condicions no patològiques la rabfilina actuaria de *pont* entre rab3a i rabfilina. Aquesta interacció es veu modificada en condicions patològiques de manera que la forma agregada de l' α -sinucleïna s'uneix anormalment a rab3a, evitant la unió d'aquesta a la rabfilina. Donada la implicació de rab3a en les vesícules sinàptiques de les terminacions nervioses cerebrals, les dades actuals suggereixen que la funció d'acoblament de vesícules a la terminal es veuria afectada en la Demència amb cossos de Lewy.
2. Experiments en ratolins transgènics demostren que la forma mutada A30P de l' α -sinucleïna interacciona amb les proteïnes sinàptiques rab3a, rab5 i rab8. Aquesta unió no es produeix amb la forma no mutada de l' α -sinucleïna i és independent de la quantitat d' α -sinucleïna present a l'assaig així com de les condicions externes d'estrés oxidatiu representats per l'MPTP i la rotenona. A partir d'aquests resultats juntament amb les observacions derivades dels estudis amb altres mutants d' α -sinucleïna i de rab3a podem concloure que ambdues proteïnes realitzen funcions complementàries i independents en la regulació del tràfic sinàptic. Així, com la manca de l' α -sinucleïna o de rab3a està associada a alteracions en la transmissió sinàptica, la mutació de l' α -sinucleïna resultaria en la unió anòmala d'ambdues proteïnes contribuint a l'alteració en la plasticitat sinàptica.
3. Donat que Rab5 participa en l'endocitosi d' α -sinucleïna i de dopamina, la interacció d'aquesta amb la forma mutada de l' α -sinucleïna conduiria a l'endocitosi anòmala de determinats neurotransmissors i incrementaria la toxicitat de la dopamina a la part compacta de la substància negra.
4. La interacció de la forma mutada de l' α -sinucleïna amb Rab8 tindria conseqüències en el tràfic de l' α -sinucleïna al citosol, en tant que està descrit que rab8 participa en la xarxa de transport trans-Golgi de la membrana plasmàtica. A més, en aquest model animal la forma mutada d' α -sinucleïna es transloca a citosol, de manera que la interacció anòmala d'aquesta amb rab8 contribuiria a la deposició d' α -sinucleïna al citosol, amb la conseqüent formació dels agregats patològics.
5. L'MPTP i la rotenona no tenen cap efecte en la interacció de l' α -sinucleïna amb les proteïnes sinàptiques, per tant, és el canvi en l'estructura de la proteïna *per se* i

no l'insult extern el responsable de la interacció anòmala de l' α -sinucleïna amb les proteïnes sinàptiques.

6. En l' Atròfia Multisistèmica (MSA) es produeix l'interacció anòmala de la proteïna rab3a i α -sinucleïna tan en regions on hi ha cúmuls d' α -sinucleïna com en regions on aquesta és menys abundant. Per tant, existeix un mecanisme comú de neurodegeneració en les sinucleïnopaties independent de la naturalesa dels agregats patològics que caracteritzen la patologia.
7. En la Demència amb Cossos de Lewy la via de transmissió del senyal mediada pels receptors metabotrópics del glutamat (mGluRs) es veuria afectada com a conseqüència d'associacions irregulars de la fosfolipasa C β 1 amb l' α -sinucleïna. Per tant, els mGluRs es poden considerar possibles dianes farmacològiques en el control dels dèficits cognitius en les DLBs.
8. L'oxidació proteica i l'alteració en la composició dels àcids grassos són mecanismes importants en el desenvolupament de les malalties neurodegeneratives. Concretament a la patogènesi de la malaltia d'Alzheimer contribuirien a la formació dels neurofilaments del neuròpil, a l'acumulació del pèptid amiloide i a l'acceleració dels efectes nocius que el propi estrès oxidatiu tindria en la neurodegeneració característica de la malaltia d'Alzheimer. Aquests efectes es poden extrapolar a la forma comú de la Demència amb cossos de Lewy, donat que, a diferència de la forma pura, presenta canvis associats a la malaltia d'Alzheimer i hem comprovat que els efectes generats de l'expressió del RAGE juntament amb el pèptid β amiloide són més nocius que l'expressió només del RAGE.
9. Mitjançant estudis de quantificació dels productes resultants de l'oxidació proteica, lipídica i glucídica podem concloure que l'estrès oxidatiu a la malaltia de Parkinson comença ja en estadis inicials de la malaltia previs a la manifestació de la simptomatologia i en altres regions del cervell, concretament a córtex cerebral, a part de la substància negra, que és on es produirà la neurodegeneració posterior.
10. L'augment en la concentració de PUFAs trobat en els estadis primerencs de la malaltia de Parkinson tindria el seu efecte en la interacció d'aquests amb l' α -sinucleïna, quedant alterats tan el manteniment de l'homeòstasi vesicular, com en la formació dels oligòmers tòxics d' α -sinucleïna característics d'aquesta patologia.

11. Existeix un increment relatiu de les isoformes de l'A β PP a c rtex cerebral de les DLBs i no en la malaltia de Parkinson, tot i tractar-se també d'una sinucle nopia, de manera que l'amiloidosi existent a DLBs podria contribuir a l'agreujament de la malaltia, juntament amb l'acumulació anòmala d' α -sinucleïna.