

AVANCES Y DESAFÍOS EN LA DETECCIÓN DE A-SINUCLEÍNA COMO BIOMARCADOR EN SINUCLEINOPATÍAS: UNA REVISIÓN PARA META-ANÁLISIS

ADVANCES AND CHALLENGES IN THE DETECTION OF A-SYNUCLEIN AS A BIOMARKER IN SYNUCLEINOPATHIES: A REVIEW FOR META-ANALYSIS

ALBERTO PEÑA¹
FRANCISCO BORDÓN CUETO²



RESUMEN

La α -sinucleína (α -Syn) se ha consolidado como un biomarcador clave en sinucleinopatías como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica. Inicialmente estudiada por la disminución de α -Syn total en líquido cefalorraquídeo, el campo avanzó hacia técnicas ultrasensibles como RT-QuIC y PMCA, capaces de detectar especies patológicas en fases prodrómicas. Estos ensayos incrementan la precisión diagnóstica y facilitan la estratificación de pacientes, mientras que matrices alternativas como sangre o lágrimas ofrecen enfoques menos invasivos. No obstante, la falta de estandarización y la variabilidad limitan su implementación clínica.

Palabras clave: alfa-sinucleína, cuerpos de Lewy, Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, biomarcador

¹ Autor de contacto. Doctor en Ciencias Farmacéuticas - Investigador y Docente - Cátedra Módulo Clínico Fisiopatológico I y II - Facultad de Ciencias Médicas Universidad Fasta. Código ORCID 0009-0003-9984-7788. E-mail: alpena@ufasta.edu.ar

² Médico psiquiatra- Investigador y Docente - Catedra de Medicina, Persona y Comunidad I-Cátedra de Salud mental II y III-Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Fasta. E-mail: franzb@ufasta.edu.ar

ABSTRACT

Alpha-synuclein (α -Syn) has emerged as a key biomarker in synucleinopathies, including Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. Initially investigated through decreased cerebrospinal fluid α -Syn levels, research has advanced toward ultrasensitive assays such as RT-QuIC and PMCA, capable of detecting pathological species in prodromal stages. These approaches enhance diagnostic accuracy and enable patient stratification, while alternative matrices such as blood or tears provide less invasive options. However, methodological variability, lack of standardization, and interlaboratory differences currently limit clinical translation. α -Syn thus holds strong diagnostic and prognostic potential, pending multicenter validation and protocol harmonization.

Keywords: alpha-synuclein, Lewy bodies, Parkinson's, dementia with Lewy bodies, biomarker

Fecha de recepción: 15/10/2025

Fecha de aceptación: 25/11/2025

1. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN NEUROANATÓMICA

En los últimos años, la α -sinucleína (α -Syn) se ha convertido en un biomarcador clave en el estudio de las sinucleinopatías, incluyendo la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y la atrofia de múltiples sistemas (AMS).

Gran parte de la investigación inicial se centró en la disminución de la α -Syn total en el líquido cefalorraquídeo; sin embargo, a medida que el campo ha avanzado, las metodologías han evolucionado gradualmente a un nivel de alta sensibilidad. Ejemplos de ello son los ensayos de amplificación de semillas (RT-QuIC y PMCA) que son capaces de detectar especies patológicas en etapas prodrómicas.

Estos desarrollos no solo aumentaron la sensibilidad y especificidad diagnóstica, sino que también abrieron el camino para estratificar a los pacientes y elegir candidatos apropiados para intervenciones preventivas. El análisis de matrices alternativas como la sangre, las fracciones de eritrocitos o las lágrimas amplía el horizonte hacia métodos menos invasivos; sin embargo, persisten problemas técnicos.

Están surgiendo ensayos de amplificación de siembra proteopática (SAA) que deberían ser capaces de distinguir entre diferentes conformaciones. Esto sugiere un valor adicional para el diagnóstico diferencial y la terapia personalizada. Sin embargo, la diversidad entre laboratorios, la falta de estandarización metodológica y la variación en las poblaciones limitan severamente la transferencia inmediata a la clínica.

En tal contexto, la α -Syn deberíaemerger como un biomarcador de tremendo potencial diagnóstico y pronóstico. Su establecimiento en la práctica médica dependerá de la validación multicéntrica y la armonización de protocolos a nivel internacional.

METODOLOGÍA

Para el período entre 2015-2025, se realizó una búsqueda sistemática y narrativa en PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Google Scholar utilizando los siguientes términos: alfa-sinucleína, α -syn, Parkinson, cuerpos de Lewy, atrofia de múltiples sistemas, demencia con cuerpos de Lewy, biomarcador, agregación, amplificación de semillas, RT-QuIC, PMCA, biopsia de piel, PET. Se dio prioridad a los estudios multicéntricos, ensayos clínicos, validaciones de biomarcadores, revisiones de alto impacto y consensos. Se excluyeron los preprints no revisados por pares.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para este trabajo, se definieron criterios de inclusión con el fin de garantizar la relevancia y calidad de la evidencia revisada. También se incluyeron estudios clínicos y experimentales originales, estudios longitudinales, metaanálisis, revisiones sistemáticas y consensos internacionales publicados en revistas indexadas desde 2015-2025. Solo se incluyó literatura en inglés o español con un énfasis directo en α -Syn como biomarcador para sinucleinopatías, con énfasis en EP, DCL y AMS.

Se dio preferencia a los estudios que utilizaron enfoques diagnósticos más avanzados (ensayos de amplificación de semillas, es decir, RT-QuIC, PMCA y derivados) o la investigación de la proteína en matrices biológicas relevantes (LCR, sangre, fracciones de eritrocitos u otros fluidos: lágrimas).

Y se excluyeron aquellos documentos que fueron publicados fuera del marco de tiempo definido, editoriales, cartas al editor, artículos de comentario y estudios sin revisión por pares. Se excluyeron los artículos que solo discutían brevemente α -Syn, sin ninguna evaluación de esta proteína como biomarcador, así como aquellos que se concentraban en candidatos moleculares (es decir, tau o β -amiloide) sin un análisis específico de esta proteína. Asimismo, se descartaron aquellos en idiomas distintos al inglés o español, sin traducción y estudios de metodología dudosa, con pocos datos o con baja evidencia.

BIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA ALFA-SINUCLEÍNA

La α -Syn pertenece a una familia de proteínas llamada sinucleínas, ubicada en el citoplasma de las células eucariotas. Se ha encontrado que las funciones de esta familia están relacionadas con la regulación del metabolismo y la actividad de los neurotransmisores que ayudan a mantener la homeostasis sináptica. Hay tres isoformas de sinucleína, α , β y γ , todas codificadas por diferentes genes: SNCA, SNCB y SNCG, respectivamente. SNCA es el gen de α -Syn y es uno de los genes más antiguos y conservados, miembro de la familia de globinas alfa/beta. La α -Syn, β -sinucleína (β -Syn) y γ -sinucleína (γ -Syn) son proteínas abundantemente expresadas en el sistema nervioso de los vertebrados.

La α -Syn participa en la liberación de neurotransmisores al unirse y agregarse en vesículas sinápticas, y participando del ensamblaje del complejo SNARE. Las funciones de la β -Syn y la γ -Syn en las terminales presinápticas siguen siendo poco estudiadas.

La evidencia muestra que β -Syn y γ -Syn pueden influir en la unión de α -Syn a las vesículas sinápticas y, por lo tanto, reducir su función fisiológica en las sinapsis neuronales (Carnazza KE, 2022).

La α -Syn es un péptido de 140 aminoácidos que tiene tres dominios en condiciones fisiológicas que le permiten interactuar con la membrana lipídica y, por lo tanto, alterar las vías sinápticas y muchas otras funciones celulares. Las mutaciones en el gen SNCA cambian su

estructura química y función. La α -Syn adopta una conformación de hélice alfa al unirse a las membranas lipídicas, participa en la regulación de la exocitosis de vesículas sinápticas, el mantenimiento de la reserva vesicular y la modulación de la neurotransmisión dopaminérgica (Cabin DE, 2002) (Burré J, 2015).

Pero, en condiciones patológicas, la α -Syn experimenta cambios conformacionales que conducen a su agregación en estructuras insolubles, como oligómeros y fibrillas amiloides (Lashuel HA O. C., 2013).

Estas agregaciones anómalas constituyen el núcleo de los cuerpos de Lewy, hallazgos histopatológicos distintivos de la EP, la DCL y otras sinucleinopatías (Spillantini, 1997).

Mutaciones en el gen SNCA, duplicaciones o triplicaciones de este y la sobreexpresión proteica se vinculan con formas hereditarias de EP (Poggiolini I, 2022).

No obstante, los cambios en α -Syn, especialmente en los casos en que está fosforilada y las ocurrencias de esta proteína como oligómeros, son un eje principal en la fisiopatología de las sinucleinopatías. Tales alteraciones ofrecen la promesa de biomarcadores potenciales y objetivos para la terapia.

BIOMARCADORES EN FLUIDOS PERIFÉRICOS Y TEJIDOS

En la última década, la α -Syn ha emergido como un biomarcador central en la investigación de las sinucleinopatías, particularmente en la EP, la DCL y la AMS.

Desde los estudios iniciales que reportaron concentraciones reducidas de α -Syn total en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con EP en comparación con controles sanos (Atik, 2016) (Eusebi, 2017), el campo ha evolucionado hacia tecnologías más sofisticadas capaces de detectar especies patológicas agregadas de la proteína.

ENSAYOS DE AMPLIFICACIÓN DE SEMILLAS (SAA: RT-QUIC/PMCA)

Un avance trascendental en la última década ha sido el desarrollo de los ensayos de amplificación de semillas (SAA, por sus siglas en inglés Seed Amplification Assays), diseñados para detectar formas mal plegadas de α -Syn con una precisión diagnóstica sobresaliente. Estas técnicas han mostrado una sensibilidad aproximada del 90–95% y una especificidad del 95–100% en la detección de DCL, consolidándose como herramientas altamente fiables en la investigación clínica.

Además, los SAA han demostrado utilidad en la diferenciación de la EP y la AMS, ya que esta última suele presentar resultados negativos o cinéticas de agregación claramente diferenciadas según el protocolo empleado (Fairfoul, 2016) (Groveman BR, 2018) (Rossi M C. N.-B., 2020) (Candelise, 2020) (Shahnawaz M. M., Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy, 2020) (Mazzetti, 2022) (Russo MJ, 2021).

Una de las razones que explican esta capacidad discriminativa es la existencia de distintas “cepas” o conformadores de α -Syn, caracterizados por propiedades estructurales y bioquímicas divergentes. Estos conformadores parecen estar vinculados a fenotipos clínicos específicos, como EP frente a AMS, lo que contribuiría a las variaciones en el tropismo tisular (sustancia negra en EP, oligodendrocitos en AMS) y en la cinética de los procesos de agregación.

En este contexto, estudios experimentales con Amplificación cíclica de proteínas mal plegadas (PMCA por sus siglas en inglés Protein Misfolding Cyclic Amplification) han demostrado que es posible discriminar entre EP y AMS en función de las propiedades de siembra de la α -Syn, abriendo la posibilidad de utilizar dichos conformadores como biomarcadores de diagnóstico diferencial y como herramienta para la estratificación clínica (Shahnawaz M. M., 2020).

Los ensayos de amplificación de semillas proteopáticas, como la Conversión inducida por agitación en tiempo real (RT-QuIC por sus siglas en inglés Real-Time Quaking-Induced Conversion) y la PMCA, permiten detectar cantidades extremadamente pequeñas de proteínas mal plegadas que actúan como “semillas” capaces de inducir el mal plegamiento de proteínas normales de la misma especie (Fairfoul, 2016) (Shahnawaz M. T., 2017) (Groveman BR, 2018).

El desarrollo de estas metodologías ha permitido avanzar más allá de la confirmación diagnóstica en fases clínicas manifiestas, posibilitando la identificación de pacientes en estadios prodrómicos. En el trastorno de conducta del sueño REM aislado, un reconocido estado de riesgo para EP y DCL, la detección de semillas patológicas de α -Syn en LCR mediante RT-QuIC precede en años a la conversión clínica (Iranzo A, 2021). De igual forma, en sujetos con deterioro cognitivo leve con rasgos de DCL, la prueba muestra un valor diagnóstico adicional frente a las evaluaciones convencionales (Rossi M B. S.-M., 2021).

Estos hallazgos sustentan el potencial de los SAA como herramienta de estratificación y selección de candidatos para ensayos clínicos preventivos. Estudios comparativos han evidenciado que, si bien múltiples plataformas o versiones del método de SAA ofrecen un alto rendimiento, no

son completamente intercambiables, debido a diferencias en sustratos, condiciones de reacción y criterios de lectura (Kang UJ, 2019) (Russo MJ, 2021) (Poggiolini I, 2022).

Esta variabilidad metodológica puede influir en las métricas de sensibilidad y especificidad, así como en los parámetros cinéticos derivados (tiempo de latencia, velocidad máxima de reacción, fluorescencia máxima), cuya cuantificación podría aportar información pronóstica. El uso de estos parámetros cuantitativos ha sido explorado como posible marcador de carga patológica y correlato de fenotipos clínicos, aunque su estandarización interlaboratorio sigue siendo un desafío (Poggiolini I, 2022) (Chen, 2024).

Más allá del diagnóstico, la α -Syn ha mostrado asociaciones consistentes con la progresión clínica. Estudios longitudinales en EP temprana han demostrado que las concentraciones en LCR pueden predecir deterioro motor y cognitivo, reforzando su papel como biomarcador de estado y potencialmente de pronóstico (Mollenhauer, 2019).

De forma convergente, niveles elevados de α -Syn plasmática se han correlacionado con un declive cognitivo acelerado en pacientes con EP (Lin CH, 2017). Estas observaciones sugieren que la α -Syn, tanto en LCR como en matrices periféricas, podría integrarse en algoritmos multimodales capaces de combinar marcadores bioquímicos, neuroimagen y datos clínicos para la predicción de la evolución de la enfermedad.

En cuanto a matrices alternativas, se han estudiado sangre, fracciones eritrocitarias y fluidos no invasivos como las lágrimas. Aunque la sangre es un fluido de fácil acceso y presenta ventajas logísticas para la toma de muestras, su uso como matriz diagnóstica tiene limitaciones técnicas importantes, ya que los eritrocitos contienen de manera natural altas concentraciones de α -Syn, y cualquier grado de hemólisis puede liberar esta proteína adicionalmente, alterando los resultados.

No obstante, revisiones y metaanálisis recientes han identificado que la α -Syn eritrocitaria podría tener utilidad diagnóstica, especialmente si se controlan rigurosamente las variables preanalíticas (Yu Z, 2022).

Los ensayos de amplificación de semillas de α -Syn aplicados a vesículas extracelulares neuronales (EV) derivadas de sangre han emergido como una prometedora estrategia diagnóstica para la EP. Estudios recientes han sugerido su capacidad para diferenciar la EP de controles sanos, detectar formas genéticas (PRKN), identificar fases prodromáticas y monitorizar la progresión de la enfermedad.

No obstante, en una publicación de Bernhardt et al., se presenta un análisis crítico que pone de manifiesto limitaciones metodológicas significativas, entre las que destacan la variabilidad en los protocolos de purificación de vesículas extracelulares, las diferencias en las fuentes y concentraciones de α -sinucleína empleadas como sustrato, las condiciones experimentales heterogéneas aplicadas en los ensayos de amplificación de semillas y la ausencia de controles de calidad estandarizados. Asimismo, la falta de replicación técnica y biológica, junto con la omisión de comparaciones con biomarcadores de referencia, como la SAA en líquido cefalorraquídeo, limita la validez de los hallazgos. Aunque la consistencia observada en las curvas de fluorescencia de tioflavina T es notable, persisten dudas sobre la reproducibilidad y la especificidad de los resultados.

En consecuencia, los autores consideran que la implementación de este enfoque en investigación translacional y práctica clínica requiere protocolos rigurosamente estandarizados, validación frente a estándares diagnósticos reconocidos, y replicación en cohortes y laboratorios independientes. Confirmar la robustez de esta metodología podría representar un avance decisivo en el desarrollo de biomarcadores sanguíneos para sinucleinopatías. (Alexander Maximilian Bernhardt, 2024).

La detección de la actividad de siembra de α -Syn en fluidos periféricos constituye un enfoque innovador para el diagnóstico de la EP. Los trabajos de Lambertsen et.al., sobre la detección de la actividad de siembra de α -Syn en líquido lagrimal (LF), han mostrado concentraciones elevadas en pacientes con EP frente a controles, abriendo un nuevo frente de investigación en biomarcadores accesibles y no invasivos (Lambertsen, 2020).

Canaslan et. al., recientemente, evaluaron el potencial del LF como biofluído accesible mediante la aplicación del SAA. La cohorte de descubrimiento incluyó 11 pacientes con EP y 13 controles, mientras que la cohorte de validación estuvo compuesta por 9 pacientes con EP y 11 controles sin sinucleinopatías. El SAA mostró resultados positivos en más del 55% de los pacientes con EP, hallazgos que fueron replicados en la cohorte de validación, la cual incluyó además sujetos con enfermedades priónicas como controles negativos para patología de α -Syn. La comparación directa entre LCR y LF en individuos coincidentes reveló perfiles de siembra consistentes entre ambos biofluidos (Sezgi Canaslan, 2025).

Estos resultados demuestran, por primera vez, la capacidad del SAA aplicado al líquido lagrimal para discriminar pacientes con EP frente a controles, mostrando la mayor actividad de siembra en el grupo con EP.

En conjunto, los hallazgos respaldan el potencial del LF como un biomarcador no invasivo, novedoso y clínicamente viable para la detección precoz y el seguimiento de la progresión de la EP asociada a patología de cuerpos de Lewy (Sezgi Canaslan, 2025).

Un área de particular interés reciente es la capacidad de los SAA para discriminar entre diferentes cepas conformacionales de α -Syn, lo que podría reflejar mecanismos patogénicos específicos y relacionarse con fenotipos clínicos diferenciados. Por ejemplo, se han identificado perfiles de siembra distintos entre EP y AMS, lo que potencialmente facilitaría el diagnóstico diferencial y la individualización terapéutica (Shahnawaz, 2020) (Graves NJ, 2023). La variabilidad estructural de la α -Syn sugiere que las diferencias clínicas observadas entre las distintas sinucleinopatías podrían estar relacionadas con características moleculares específicas.

No obstante, la implementación clínica generalizada de los biomarcadores de α -Syn enfrenta retos significativos. Uno de ellos es la heterogeneidad intercentros, observada incluso en grandes cohortes multicéntricas como la "Iniciativa para los Marcadores de Progresión de la Enfermedad de Parkinson" (PPMI, por sus siglas en inglés Parkinson's Progression Markers Initiative), liderada por la Michael J. Fox Foundation, refleja la influencia de factores como las características de la población, la experiencia técnica y las diferencias en el procesamiento y almacenamiento de muestras (Siderowf, 2023).

En este sentido, revisiones de expertos y consensos internacionales han enfatizado la necesidad de protocolos estandarizados, controles de calidad interlaboratorio, materiales de referencia y prácticas de reporte uniformes para garantizar la reproducibilidad y la comparabilidad de resultados (Caughey, 2020)(Chen, 2024)(Lashuel HA, 2025).

TERAPIAS DIRIGIDAS A α -Syn

Las estrategias terapéuticas dirigidas contra la agregación de α -Syn han cobrado relevancia en los últimos años. El prasinezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para unirse a la α -Syn agregada e inhibir la propagación intercelular de la α -Syn patógena, protegiendo así

potencialmente a las neuronas y retardando la progresión de la EP (Vekrellis, 2012) (Alexander Maximilian Bernhardt M. N., 2024) (Jankovic J, 2018).

Pagano et.al., evaluaron el ensayo PASADENA fase II, doble ciego y controlado con placebo, sobre la seguridad y eficacia de prasinezumab, un anticuerpo anti- α -sinucleína, en pacientes con EP temprana.

Durante la fase doble ciego, los tratados con prasinezumab mostraron menor progresión motora (MDS-UPDRS Parte III) que los controles. Un análisis de extensión abierta con seguimiento a 4 años comparó participantes de PASADENA (inicio temprano, n = 177; inicio retardado, n = 94) con un brazo externo derivado de la Parkinson's Progression Markers Initiative (n = 303).

Ambos grupos tratados presentaron una disminución más lenta en las puntuaciones de MDS-UPDRS Parte III en estados OFF (-51% y -65%), ON (-94% y -118%) y Parte II (-48% y -40%) respecto al comparador externo.

Estos hallazgos sugieren que el efecto de prasinezumab en la ralentización de la progresión motora de la EP puede mantenerse a largo plazo, aunque requieren confirmación en estudios posteriores (PASADENA, ClinicalTrials.gov) (Pagano, 2024).

Alfaidi et al. presentaron una actualización sobre las estrategias terapéuticas dirigidas contra la α -Syn, que incluyen ensayos basados en inmunoterapia mediante vacunas y anticuerpos monoclonales, así como la exploración del uso de chaperonas farmacológicas (Alfaidi M, 2024).

Estos estudios han mostrado resultados mixtos en términos de eficacia clínica (Schwarz et al., 2018) (Pagano G, 2021). La traslación de estos abordajes a la práctica clínica dependerá en gran medida de una adecuada estratificación biológica de los pacientes, empleando biomarcadores emergentes como la positividad en ensayos de SAA, la detección de α -Syn fosforilada en biopsias cutáneas o la evaluación de la disfunción olfatoria (Shahnawaz M. M., 2020) (Mazzetti, 2022) (Iranzo A, 2021). Asimismo, el desarrollo y acceso a técnicas de imagen molecular, particularmente tomografía por emisión de positrones (PET) específica para α -Syn, constituirá un factor crítico para optimizar la selección de candidatos y el monitoreo de la respuesta terapéutica en futuros ensayos clínicos (Surendranathan, 2020) (Korat S, 2021).

CONCLUSIONES

La investigación reciente en torno a la α -Syn como biomarcador de las sinucleinopatías refleja avances metodológicos de gran relevancia, particularmente gracias a la introducción de las técnicas de amplificación de semillas (RT-QuIC, PMCA).

Estas aproximaciones han permitido mejorar de manera sustancial la sensibilidad y especificidad diagnóstica, posibilitando la detección de la enfermedad en fases prodrómicas y ofreciendo, por primera vez, una ventana real hacia la medicina preventiva.

Asimismo, la exploración de matrices alternativas menos invasivas, junto con el potencial pronóstico de los ensayos longitudinales y la capacidad para discriminar entre distintas cepas conformacionales, posicionan a la α -Syn como un candidato robusto para el diagnóstico, seguimiento y estratificación de pacientes. La existencia de iniciativas internacionales y grandes cohortes añade solidez y proyección global a estos hallazgos.

Sin embargo, persisten limitaciones importantes que condicionan su plena traslación a la práctica clínica. La heterogeneidad en los protocolos metodológicos y la falta de estandarización dificultan la reproducibilidad de los resultados, mientras que la validación en poblaciones clínicas diversas aún es insuficiente.

Los retos técnicos asociados a la detección de α -Syn en fluidos periféricos, así como la evidencia aún preliminar en cuanto a su valor pronóstico y su utilidad en el diagnóstico diferencial, subrayan la necesidad de investigaciones más extensas y homogéneas.

A ello se suma la urgencia de armonizar criterios analíticos y clínicos entre centros de investigación, lo que permitirá consolidar los hallazgos y facilitar su integración en la práctica médica.

En síntesis, la α -Syn se perfila como un biomarcador central con un enorme potencial para transformar el diagnóstico y manejo de las sinucleinopatías. No obstante, su implementación clínica dependerá de superar los desafíos metodológicos y de validación pendientes, lo cual requerirá un esfuerzo coordinado a nivel internacional.

Solo mediante la convergencia entre innovación tecnológica, estandarización de protocolos y validación multicéntrica será posible que este biomarcador evolucione de un hallazgo prometedor a una herramienta diagnóstica y pronóstica establecida en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFIA

- Alexander Maximilian Bernhardt, M. N. (2024). α -Synuclein Seed Amplification Assays from Blood-Based Extracellular Vesicles in Parkinson's Disease: An Evaluation of the Evidence. *Movement Disorders*, 39(8), 1269-1271. [10.1002/mds.29923](https://doi.org/10.1002/mds.29923)
- Alfaidi M, B. R. (2024). An update on immune-based alpha-synuclein trials in Parkinson's disease. *J Neurol.*, 272(1), 1-9. [10.1007/s00415-024-12770-x](https://doi.org/10.1007/s00415-024-12770-x)
- Atik, A. S. (2016). Alpha-Synuclein as a Biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathology*, 26(3), 410–418. [10.1111/bpa.12370](https://doi.org/10.1111/bpa.12370)
- Burré J, S. M. (2015). Definition of a molecular pathway mediating α -synuclein neurotoxicity. *J Neurosci.*, 35(1), 5221-32. [10.1523/JNEUROSCI.4650-14.2015](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4650-14.2015)
- Cabin DE, S. K. (2002). Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein. *J Neurosci.*, 34(6), 971–82. [10.1523/JNEUROSCI.22-20-08797.2002](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-20-08797.2002).
- Candelier, N. B. (2020). Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, 140(1), 49–62. [10.1007/s00401-020-02120-2](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02120-2)
- Carnazza KE, K. L. (2022). Synaptic vesicle binding of α -synuclein is modulated by β - and γ -synucleins. *Cell Rep.*, 39(2), 110675. [10.1016/j.celrep.2022.110675](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110675)
- Caughey, B. &. (2020). Proteopathic seed amplification assays for neurodegenerative disorders. *Clinics in Laboratory Medicine*, 40(2), 257–270. [10.1016/j.cll.2020.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.01.005)
- Chen, L. e. (2024). α -Syn SAA para diagnóstico de sinucleinopatías: avance del campo. *Translational Neurodegeneration*, 13, 14. [10.1186/s40035-024-00449-2](https://doi.org/10.1186/s40035-024-00449-2)
- Eusebi, P. G. (2017). Diagnostic utility of cerebrospinal fluid α -synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 32(10), 1389–1400. [10.1002/mds.27110](https://doi.org/10.1002/mds.27110)
- Fairfoul, G. M. (2016). Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(10), 812–818. [10.1002/acn3.338](https://doi.org/10.1002/acn3.338)

Graves NJ, G. Y. (2023). α -Synuclein Strains and Their Relevance to Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Dementia with Lewy Bodies. *Int J Mol Sci.*, 24(15), 12134.

[10.3390/ijms241512134](https://doi.org/10.3390/ijms241512134)

Groveman BR, O. C. (2018). Rapid and ultra-sensitive quantitation of disease-associated α -syn seeds by α Syn RT-QuIC. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), 7. [10.1186/s40478-018-0510-7](https://doi.org/10.1186/s40478-018-0510-7)

Iranzo A, F. G.-V. (2021). Detection of α -synuclein in CSF by RT-QuIC in patients with isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol.*, 20(3), 203-212. [10.1016/S1474-4422\(20\)30449-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30449-X)

Jankovic J, G. I. (2018). Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti- α -Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.*, 75(10), 1206–1214.

[10.1001/jamaneurol.2018.1487](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1487)

Kang UJ, B. A. (2019). Comparative study of cerebrospinal fluid α -synuclein seeding aggregation assays for diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 34(4), 536-544. [10.1002/mds.27646](https://doi.org/10.1002/mds.27646)

Korat S, B. N. (2021). Alpha-synuclein PET tracer development—an overview about current efforts. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(9), 2-47. [10.3390/ph14090847](https://doi.org/10.3390/ph14090847)

Lambertsen, K. L. (2020). Increased alpha-synuclein tear fluid levels in patients with Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 10, 9503. [10.1038/s41598-020-65503-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-65503-1)

Lashuel HA, O. C. (2013). The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. *Nat Rev Neurosci.*, 14(1), 38-48. [10.1038/nrn3406](https://doi.org/10.1038/nrn3406)

Lashuel HA, S. D. (2025). Alpha-synuclein seed amplification assays: Data sharing, standardization needed for clinical use. *Sci Adv.*, 11(14), ead7195. [10.1126/sciadv.adt7195](https://doi.org/10.1126/sciadv.adt7195)

Lin CH, Y. S. (2017). Plasma α -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(10), 818–824. [10.1136/jnnp-2016-314857](https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314857)

azzetti, S. B. (2022). Alpha-synuclein oligomers in CSF of patients with synucleinopathies: Correlation with disease phenotype and progression. *Brain*, 145(2), 584–596. [10.1093/brain/awab466](https://doi.org/10.1093/brain/awab466)

Mollenhauer, B. &. (2019). CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 18(6), 573–586. [10.1016/S1474-4422\(19\)30024-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30024-9)

Pagano G, B. F.-C. (2021). A Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Prasinezumab in Early Parkinson's Disease (PASADENA): Rationale, Design, and Baseline Data. *Front Neurol.*, 12, 1-17. [10.3389/fneur.2021.705407](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.705407)

Pagano, G. M. (2024). Sustained effect of prasinezumab on Parkinson's disease motor progression in the open-label extension of the PASADENA trial. *Nat Med*, 30, 3669–3675. [10.1038/s41591-024-03270-6](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03270-6)

Poggiolini I, G. V.-T.-C.-D.-S.-L.-S. (2022). Diagnostic value of cerebrospinal fluid alpha-synuclein seed quantification in synucleinopathies. *Brain*, 145(2), 584-595. [10.1093/brain/awab431](https://doi.org/10.1093/brain/awab431)

Polymeropoulos MH, e. a. (1997). Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease . *Science*, 276(5321), 2045-2047.

Rossi M, B. S.-M. (2021). Diagnostic Value of theCSF α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion Assay at the Prodromal MCI Stage of Dementia With Lewy Bodies. *Neurology*, 97(9), e930-e940. [10.1212/WNL.0000000000012438](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012438)

Rossi M, C. N.-B. (2020). Ultrasensitive RT-QuIC assay with high sensitivity and specificity for Lewy body-associated synucleinopathies. *Acta Neuropathol.*, 140(1), 49-62. [10.1007/s00401-020-02160-8](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02160-8).

Russo MJ, O. C.-M.-G. (2021). High diagnostic performance of independent alpha-synuclein seed amplification assays for detection of early Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.*, 9(1), 179. [10.1186/s40478-021-01282-8](https://doi.org/10.1186/s40478-021-01282-8)

Sezgi Canaslan, M. S. (2025). Detection of alpha synuclein seeding activity in tear fluid in patients with Parkinson's disease. bioRxiv his article is a preprint and has not been certified by peer review, This article is a preprint and has not been certified by peer review, 1-17. [10.1101/2025.01.16.633314](https://doi.org/10.1101/2025.01.16.633314)

Shahnawaz, M. M. (2020). Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature*, 578 (7794), 273–277. [10.1038/s41586-020-1984](https://doi.org/10.1038/s41586-020-1984)

Shahnawaz, M. T. (2017). Development of a biochemical diagnosis of Parkinson disease by detection of alpha-synuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid. *JAMA Neurology*, 74(2), 163–172. [10.1001/jamaneurol.2016.4547](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4547)

- Siderowf, A. C.-M. (2023). Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *The Lancet. Neurology*, 22(5), 407–417. [10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6)
- Spillantini, M. S. (1997). α -sinucleína en cuerpos de Lewy. *Nature*, 388, 839–840. [10.1038/42166](https://doi.org/10.1038/42166)
- Surendranathan, A. K. (2020). Clinical diagnosis of Lewy body dementia. *BJPsych open*, 6(4), 1-8. [10.1192/bjo.2020.44](https://doi.org/10.1192/bjo.2020.44)
- Vekrellis, K. &. (2012). Targeting intracellular and extracellular alpha-synuclein as a therapeutic strategy in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 16(4), 421–432 . [10.1517/14728222.2012.674111](https://doi.org/10.1517/14728222.2012.674111)
- Yu Z, L. G. (2022). Erythrocytic α -Synuclein Species for Parkinson's Disease Diagnosis and the Correlations With Clinical Characteristics. *Front Aging Neurosci.*, 14(827493), 1-7. [10.3389/fnagi.2022.827493](https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827493)