



Atrofia cortical posterior, presentación de un caso

Posterior cortical atrophy, a case presentation

Ana Paola Gómez Ramírez,* Diego Ricardo Gómez Ramírez,[‡] Ximena Innes García,[‡]
Ana Márquez Renan,[‡] Eric Alejandro González Sánchez,[‡] Agustín Dorantes Argandar[§]

Citar como: Gómez RAP, Gómez RDR, Innes GX, Márquez RA, González SEA, Dorantes AA. Atrofia cortical posterior, presentación de un caso. Acta Med GA. 2024; 22 (5): 392-398. <https://dx.doi.org/10.35366/118817>

Resumen

Se realiza la presentación de un caso de atrofia cortical posterior (ACP), suplementado de una revisión bibliográfica que describe el fenómeno neurodegenerativo que evoluciona a consecuencia de la disminución de tejido neuronal a nivel cortical que se caracteriza por sintomatología que señala una agnosia perceptiva. Los hallazgos fueron enfocados a la alfa-sinucleína (AS) y su papel en la ACP. Los resultados indican que la AS tiene funciones fisiológicas presinápticas, pero su agregación conduce a la formación de fibrillas amiloides, interacción con beta-amiloide y tau, e inclusión neuronal. Esto activa la microglía desencadenando inflamación crónica, estrés oxidativo, así como muerte neuronal. Además, la AS altera mecanismos celulares como la autofagia. En conclusión, la agregación anormal de AS es un factor determinante en la fisiopatología de la ACP, al inducir neurotoxicidad, neuroinflamación, disfunción autofágica y sinergia con otras proteínas alteradas, resultando en atrofia cortical evidente como fue demostrado en la disección del encéfalo.

Palabras clave: alfa-sinucleína, beta-amiloide, tau, atrofia cortical posterior, agnosia perceptiva.

Abstract

A case of posterior cortical atrophy (ACP) is presented, supplemented by a literature review describing the neurodegenerative phenomenon that evolves due to decreased neuronal tissue at the cortical level, characterized by symptoms indicating perceptual agnosia. The findings focused on alpha-synuclein (AS) and its role in PCA. The results suggest that AS has presynaptic physiological functions, but its aggregation leads to the formation of amyloid fibrils, interaction with beta-amyloid and tau, and neuronal inclusion. This activates microglia, triggering chronic inflammation, oxidative stress, and neuronal death. In addition, AS alters cellular mechanisms such as autophagy. In conclusion, the abnormal aggregation of AS is a determining factor in the pathophysiology of PCA by inducing neurotoxicity, neuroinflammation, autophagic dysfunction, and synergy with other altered proteins, resulting in evident cortical atrophy, as demonstrated in the brain dissection.

Keywords: Alpha-synuclein, Beta-amyloid, tau, posterior cortical atrophy, perceptual agnosia.

Abreviaturas:

ACP = atrofia cortical posterior

AS = alfa-sinucleína

A β = beta-amiloide

IFN- γ = interferón gamma

IL = interleucina

NAC = dominio no amiloide (*non-amyloid component*)

PAR-1 = receptor activado por proteasa 1 (*protease-activated receptor-1*)

PLK2 = cinasa polo-like 2 (*Polo-like Kinase 2*)

ROS = especies reactivas de oxígeno

TGF- β = factor de crecimiento transformante beta (*transforming growth factor-beta*)

TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa

* CINVESTAV, sede sur. Departamento de farmacobiología. Estudiante de maestría en neurofarmacología.

[‡] Facultad Mexicana de Medicina, estudiante de cuarto semestre de medicina.

[§] Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Cirugía de Base de Cráneo y Neurocirugía de Mínima Invasión. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Hospital Angeles Pedregal. Director del Laboratorio de Neuroanatomía Quirúrgica, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Dirección: Centro de Cirugía de

Base de Cráneo y Neurocirugía de Mínima Invasión, Hospital Angeles Pedregal.

Correspondencia:

Diego Ricardo Gómez Ramírez

Correo electrónico: gomez.diego@lasallistas.org.mx

Aceptado: 14-12-2023.

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

La atrofia cortical posterior (ACP) se caracteriza por la pérdida de tejido neuronal en la corteza cerebral, siendo un hallazgo frecuente en enfermedades neurológicas con neuroinflamación crónica, comúnmente asociado a depósitos amiloides. Las principales patologías que cursan con ACP debido a procesos neuroinflamatorios subyacentes son la atrofia cortical, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.¹

El término “atrofia cortical” fue acuñado inicialmente por Howard en 1982. Sin embargo, la neurofisiopatología subyacente fue establecida por Konstantin Tretiakoff al identificar a la alfa-sinucleína como precursora del componente no amiloide en este subtipo de Alzheimer en 1919. No fue sino hasta 1988, cuando Benson y colegas propusieron considerar la ACP como una entidad nosológica independiente de la enfermedad de Alzheimer.²

Epidemiología. La ACP se asocia, en 80% de los casos, a enfermedad de Alzheimer como antecedente nosológico. La edad de inicio suele situarse entre los 50 y 60 años. Un estudio publicado en 2019 en *The Lancet Public Health* estima que para 2050 existirán 153 millones de personas afectadas por demencia a nivel mundial. Dicho estudio destaca una alarmante prevalencia femenina, siendo las mujeres 70% más propensas que los hombres. Aproximadamente, el 0.6% de las mujeres entre 40-69 años desarrollará demencia, aumentando al 8.5% entre 70-84 años y al 30.5% en mayores de 85 años.³

Criterios diagnósticos. Debido al avance en el conocimiento de la ACP, actualmente existen consideraciones diagnósticas orientadas por afecciones primarias de la vía visual a nivel central.

Según el consenso de Crutch y colaboradores, la ACP se clasifica por alteraciones progresivas en percepción espacial, simultagnosia, percepción de objetos, agnosia ambiental, dispraxia constructiva, apraxia oculomotora, desorientación, apraxia de extremidades, agnosia digital, agrafia y prosopagnosia. No obstante, se debe descartar ante tumores cerebrales, enfermedades vasculares neurológicas o alteraciones visuales aferentes. Según Snowden, la ACP se presenta en 8-13% de pacientes con demencia confirmada.⁴

METODOLOGÍA

Disección y exposición neuroanatómica. Se realizó una disección neuroanatómica *post mortem* de un encéfalo con afección de ACP en las instalaciones del anfiteatro de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. El encéfalo fue extraído de un cadáver femenino de 65 años, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica,

diabetes mellitus II e hipertensión arterial, sin antecedente de enfermedades neurológicas. El cadáver se encontraba preservado con polietilenglicol, un compuesto aldehídico perfundido vía arteria femoral. El procedimiento fue ejecutado por el personal del laboratorio de neurocirugía y neurocirujanos residentes del Hospital Angeles Pedregal, con asesoría del Dr. Agustín Dorantes Argandara y el Dr. Eric Alejandro González, técnico de anfiteatro.

El encéfalo fue extraído mediante craneotomía pterional con abordaje de base posterior tras colocar al cadáver en decúbito supino con los hombros sobre la mesa quirúrgica, suspendiendo la cabeza sin soporte. Se realizó disección interfascial del músculo temporal para exponer el hueso craneal a nivel pterial. Tomando como referencia anatómica la sutura frontozigomática y la escama del temporal, se realizaron cuatro trépanos. El techo óseo fue drilado para extraer el encéfalo intacto con duramadre.

Revisión sistemática. Para la recopilación de datos se realizó una revisión sistemática con enfoque cualitativo según los criterios PRISMA. La investigación analiza resultados teóricos y prácticos sobre el aumento de depósitos polipeptídicos por desregulación de la alfa-sinucleína, que ocasiona degeneración cortical y neuroinflamación crónica con especies reactivas de oxígeno.

El objetivo es establecer nuevas relaciones fisiopatológicas entre la proteína alfa-sinucleína (AS) y sus consecuencias por el plegamiento alterado, considerando como variable independiente la presencia de polímeros de AS mal plegados como principal mecanismo fisiopatológico de la ACP. Se utilizaron los motores de búsqueda PubMed, Scopus, ScienceDirect, BASE y CORE con operadores booleanos “OR” y “AND”. Los criterios de selección se aplicaron a título, metodología, resultados y conclusiones analizando su aplicabilidad a los objetivos de la revisión.

Resultados

Exposición neuroanatómica. Figuras 1 a 3.

Revisión sistemática. Se analizó un total de 190 documentos, de los cuales sólo 150 fueron evaluados para determinar elegibilidad; subsecuentemente, con la misma rúbrica de exclusión, 42 fueron rechazados para incluir al final 98 documentos en la revisión sistemática. Este proceso fue detallado en diagrama de flujo sugerido por PRISMA (Figura 4).

DISCUSIÓN

Estructura de la alfa-sinucleína (AS). La proteína humana AS está compuesta por tres dominios principales; el dominio N-terminal antipático caracterizado por su estructura de



Figura 1: Se muestra el resultado de la disección en material biológico, después de una craneotomía pterional tras la formación de ventanas óseas con extensión temporoparietal.

hélices alfa, el dominio no amiloide (NAC) de naturaleza hidrofóbica, originalmente identificado en placas amiloides en el cerebro, y el dominio C-terminal con carga negativa y sin estructura definida. La AS es una proteína intrínsecamente desordenada que carece de estructura terciaria y puede adoptar conformaciones de hélice alfa o lámina beta. Se ha propuesto que, en condiciones fisiológicas, la AS monomérica (*Figura 5*) puede encontrarse libre en el citosol neuronal, tanto en conformación de hélice alfa como unida a membranas fosfolipídicas en cualquiera de sus dos estructuras secundarias posibles. También se han identificado tetrámeros, dímeros y otras asociaciones polipeptídicas de AS en su conformación de hélice alfa. Investigaciones previas han demostrado que la AS en su conformación de lámina beta plegada tiene una elevada tendencia a formar agregados proteicos que pueden resultar en fibrillas amiloides. La formación de estos polimorfos está mediada por el fragmento hidrofóbico NAC que, al quedar expuesto y ser de naturaleza hidrofóbica, desestabiliza la estructura, compensando mediante la formación de agregados con otras moléculas de AS para formar fibrillas.⁶

A pesar de los múltiples estudios sobre la estructura de la AS, se desconocen los factores que aumentan la tendencia de la AS a adoptar una conformación de lámina beta plegada (*misfolding*) y, por ende, la formación de agregados con otras cadenas de AS. Por ello, la investigación de los determinantes de la heterogeneidad estructural de la AS sigue siendo un área de oportunidad.

Alfa-sinucleína y su relación con el fragmento beta amiloide y la proteína tau. En condiciones de alteración

sináptica (daño neuronal que condiciona aumento de síntesis de AS que no se disocia de las vesículas exocíticas y termina integrado a la membrana neuronal), la proteína AS adquiere cambios conformacionales que generan el fragmento NAC, condicionando la asociación AS-A β y con ello deposiciones mediadas por NAC. El beta-amiloide (A β) tiene un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Se cree que su interacción con otras proteínas determina su contribución en la patogénesis. Estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de acumulaciones de AS potencia la formación de complejos de A β y, a su vez, los complejos de A β favorecen la acumulación desordenada de AS. Esta interacción

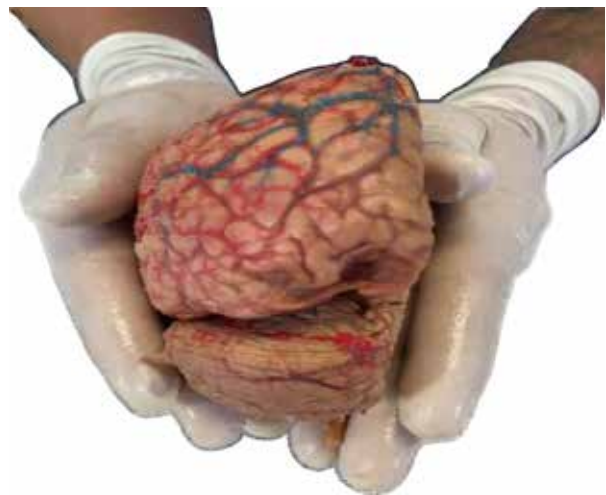


Figura 2: Disección de encéfalo. A nivel de la región occipital inferior bilateral, se aprecia la atrofia cortical posterior evidente.

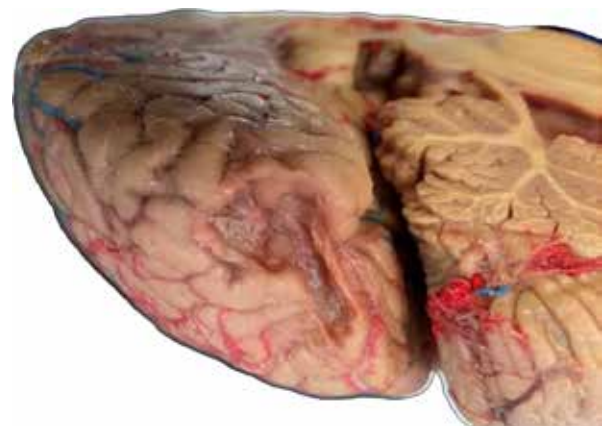
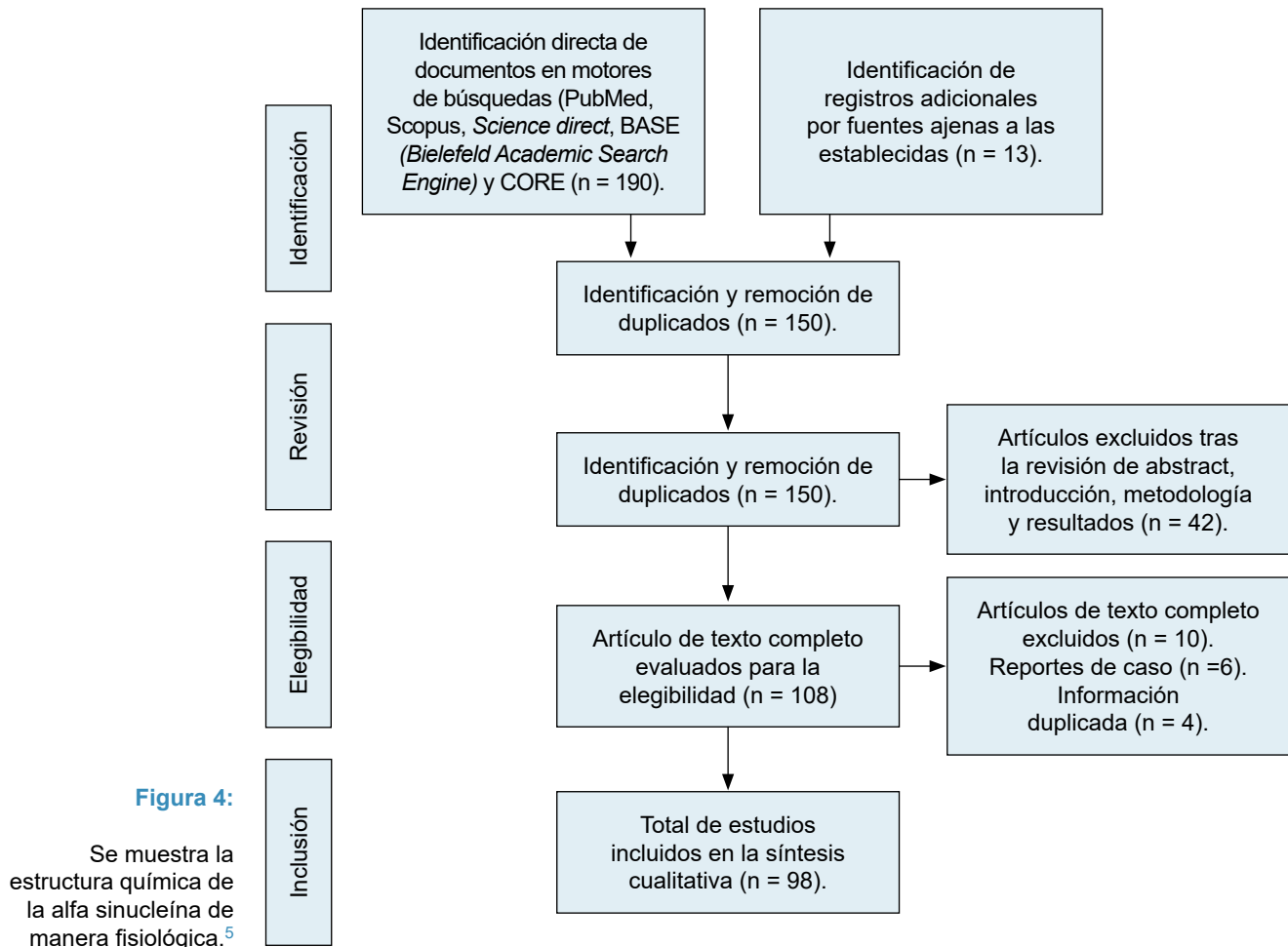


Figura 3: Disección de encéfalo en donde se manifiesta atrofia cortical posterior bilateral, mostrada en hemisferio izquierdo, desde una perspectiva posteroinferior.



proteica resulta de particular relevancia ya que describe un mecanismo de retroalimentación positiva, donde la deposición de AS resulta en la deposición de A β y viceversa. Se comprende que A β 42 contribuye a la formación de oligómeros de alta masa molecular, así como precipitados insolubles. Asimismo, la AS induce cambios estructurales en A β que contribuyen al proceso de agregación, especialmente de los subtipos A β 40 y A β 42. Análogamente, mutaciones puntuales en presenilina 1 incrementan las interacciones con AS al inducir fosforilaciones anormales en ambos complejos, correlacionándose con la activación de cinasa polo-like 2 (PLK2).⁷

La proteína tau, a diferencia de la AS, no tiende a la polimerización propia. Sin embargo, la aglutinación poliproteica tras la coincubación de AS contribuye a la agregación de tau-40, además de otros cofactores como polianiones, glucosaminoglicanos y ácidos nucleicos. Estos elementos terminan en la formación de inclusiones intraneuronales relacionadas con fibrillas amiloides. Este fenómeno se debe a la sobreexpresión de tau en agluti-

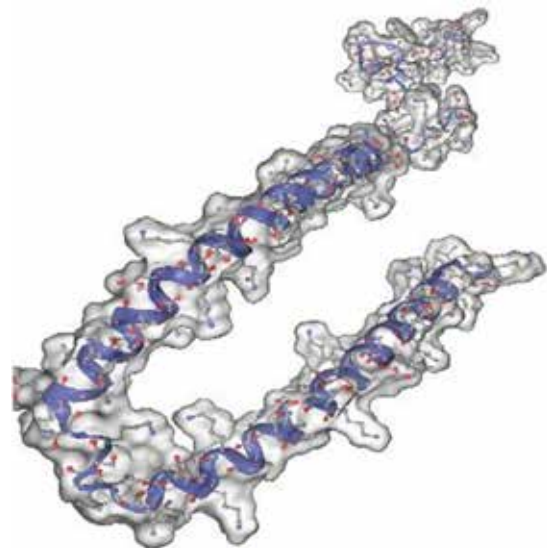


Figura 5: Se muestra la estructura química de la alfa-sinucleína de manera fisiológica.⁵

nación, que a su vez incrementa la expresión de PLK2. La acción aumentada de cinasas contribuye a la fosforilación de ambas proteínas, desencadenante de la formación de microfibrillas AS-tau con centro hidrofóbico y extensiones hidrofílicas, conformando finalmente depósitos. Con ello se altera la localización intraneuronal de ambas proteínas, originalmente hidrosolubles y en estructura estable (no fosforiladas). De esta forma, se contribuye bidireccionalmente a la fosforilación y posterior acumulación de A β . Mediante estos mecanismos se logra la formación de filamentos pares helicoidales en neuronas y células gliales.⁸

Asimismo, existe evidencia de que la proteína tau tiene gran afinidad por el dominio C-terminal de la AS. La interacción entre estos péptidos potencializa la formación de agregados de alto peso molecular de AS, lo que a su vez también induce la agregación de tau. Se ha descrito que tau y AS interactúan con un comportamiento “prion-like”, facilitando el agrupamiento homogéneo/heterogéneo de forma mutua e induciendo así la agregación en proteínas adyacentes.⁹

Acumulación proteica y neuroinflamación. En condiciones normales, el organismo cuenta con mecanismos de homeostasis necesarios para degradar el exceso de proteínas o aquellas mal plegadas. Sin embargo, se ha observado que, en el caso particular de la AS, su oligomerización es capaz de inhibir dichos mecanismos de homeostasis. En condiciones normales, la AS tiene un rol primordial en la regulación de la actividad mitocondrial, pero su acumulación se ha relacionado con daño mitocondrial, anomalías en la morfología mitocondrial y un decremento en el consumo promedio de oxígeno, aumentando el estrés oxidativo mitocondrial que a su vez favorece la acumulación anormal de proteínas. La conjunción de estos elementos resulta en un ciclo de estrés oxidativo, acumulación proteica y, finalmente, muerte celular.¹⁰

La presencia de polimorfos de AS igualmente induce la activación de la microglía, existiendo una correlación entre el peso molecular de los oligómeros de AS y la magnitud de la respuesta inmune derivando en neuroinflamación. Se han reportado niveles elevados de citocinas como interleucina (IL) 1 β , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e interferón gamma (IFN- γ), lo que permite sugerir la activación de la microglía mediada por la acumulación de AS. De manera similar, el funcionamiento de la vía proteasoma-ubiquitina induce la activación de la microglía tras la estimulación del receptor activado por proteasa 1 (PAR-1). De esta manera, Lee y colaboradores (2010) documentaron respuestas acompañadas de aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), IL-1 β y TNF- α . Asimismo, se ha demostrado (Zhang et al., 2007) que la unión sinérgica de AS al receptor Mac-1 (microglía)

contribuye a la formación de ROS y O₂ secundario al aumento de actividad de la NADPH oxidasa.¹¹

La naturaleza de la membrana sináptica, conformada por ácidos grasos poliinsaturados, se asocia con la plasticidad neuronal. Sin embargo, el aumento en los depósitos de oligómeros tóxicos que promueven la agregación de compuestos de alto peso molecular, causa daño irreversible. Este elemento es predispuesto por la interacción del segmento C-terminal de la AS, que actúa irreversiblemente con polianiones de ácidos grasos (que conforman el 30% de los ácidos grasos en la membrana neuronal). En consecuencia, las sinucleinopatías cursan con aumento de estrés del retículo endoplásmico, pérdida de la integridad de la membrana, así como desregulación en los mecanismos de eliminación de AS. La polimerización de tau inducida por AS tiene capacidad de propagación, resultando en la formación de complejos amiloides (proteína patológica de conformación fibrilar). De acuerdo con estudios celulares (Waxman et al., 2010), dichos depósitos han mostrado desplazamiento del centrómero y múltiples organelos, disminuyendo así la actividad neuronal, con afecciones principalmente al citoesqueleto.¹²

Se ha observado un aumento de la actividad de degradación autofágica de los depósitos de AS, tras la disfunción asociada de la vía proteasoma-ubiquitina por aumento de la expresión de beclina-1. Como producto de la autofagia neuronal, se documentó una disminución de la plasticidad neuronal, así como aumento de depósitos de AS asociados a membranas de los autofagolisosomas. Estos mecanismos terminan desencadenando disfunción lisosomal secundaria y macroautofagia, con implicaciones citotóxicas. La desregulación tiende a ser propiciada por el aumento de expresión de la enzima E3, causante de acumulaciones intraneuronales con efectos citotóxicos. De forma análoga, existe aumento de la producción lisosomal asociada a depósitos de A β 42 y AS, con efectos colaterales de fuga lisosomal. La vía de degradación de AS es igualmente inducida por la función lisosomal, donde depósitos patológicos de AS (tras interacción del segmento C-terminal con receptores poli-proteicos) efectúan una sobrecarga lisosomal, desregulado su tránsito y función fisiológica, pudiendo ocasionar fuga del contenido lisosomal y efectos citotóxicos por acción de enzimas lisosomales.¹³

La progresión de la neuroinflamación se ha asociado (Evangelina et al., 2010) a la excreción de AS por medio de un mecanismo calcio dependiente mediado por exosomas.¹⁴ La presencia de AS en el espacio extracelular por asociación a vesículas excretoras corresponde al proceso de expansión de acumulaciones de AS de neurona a neurona (Figura 6). A pesar de las investigaciones realizadas, aún no se comprende del todo los mecanismos que inducen la neurotoxicidad en la patología.¹⁵

Asociación fisiopatológica de neuroinflamación

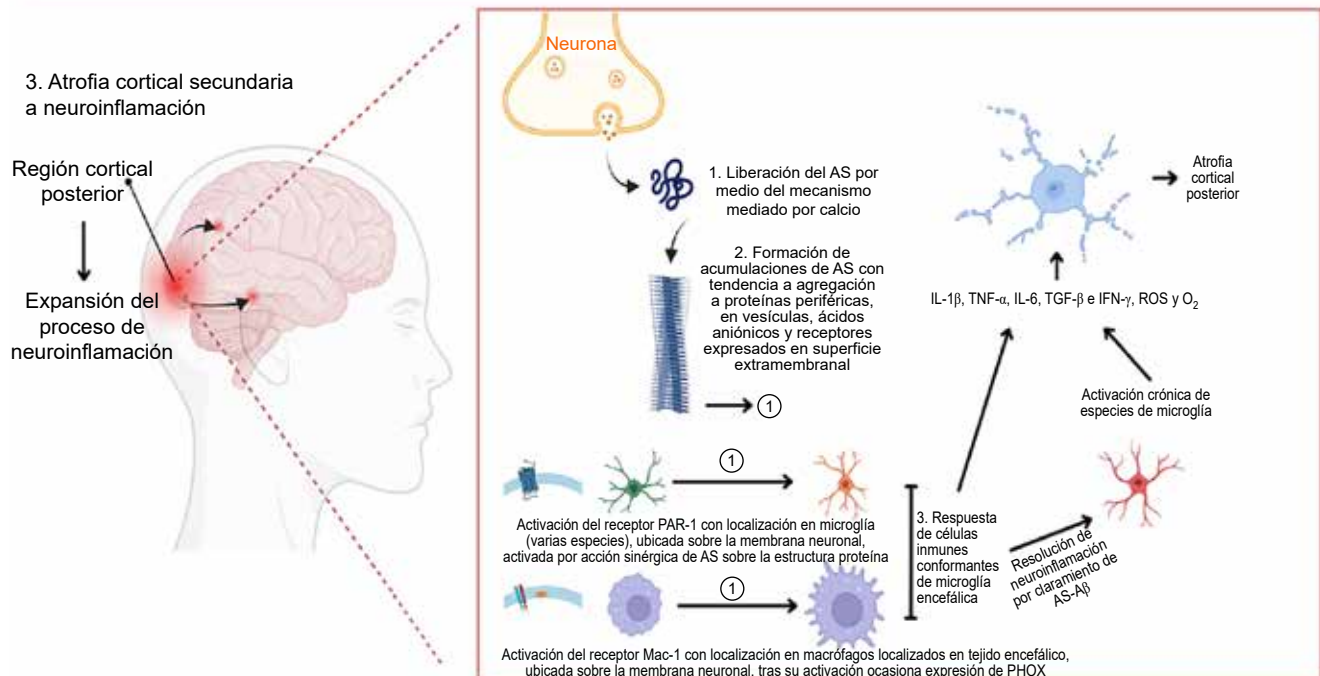


Figura 6: Asociación fisiopatológica de los efectos de deposiciones de alfa-sinucleína en regiones extracelulares, con capacidades agregantes que inducen respuestas inmunológicas.

AS = alfa-sinucleína. IFN- γ = interferón gamma. IL = interleucina. PAR-1 = receptor activado por proteasa 1. ROS = especies reactivas de oxígeno. TGF- β = factor de crecimiento transformante beta. TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa.

CONCLUSIÓN

El estudio detallado de la estructura y la función de la AS ha revelado su papel crucial en diversas enfermedades neurodegenerativas, primordialmente la ACP. La AS, en su conformación fisiológica, cumple funciones esenciales relacionadas con el tráfico de vesículas sinápticas y la homeostasis neuronal.

La presentación del caso es correlacionada con sus mecanismos neurofisiopatológicos donde se establece la interacción compleja entre la AS, el péptido A β y la proteína tau. Durante la alteración sináptica, la AS adopta una conformación que facilita su interacción con el A β , llevando a la formación de complejos y depósitos que son característicos de ACP, para explicar la fisiopatología detrás del caso presentado. Esta interacción parece tener un efecto de retroalimentación positiva, donde la presencia de A β favorece la acumulación desordenada de AS y viceversa. Además, la interacción entre la AS y la proteína tau contribuye a la agregación de ambas proteínas, lo que lleva a la formación de inclusiones intraneuronales y al

deterioro neuronal. La presencia de agregados de AS activa la microglía y otros mecanismos de respuesta inmune, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica que contribuye a la neurotoxicidad.

En resumen, la investigación acompañada de la presentación del caso, detalla sobre la estructura y función de la AS, esto ha proporcionado información crucial sobre los mecanismos subyacentes a las enfermedades neurodegenerativas. A mención de ello existen múltiples oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas a estas enfermedades. Sin embargo, aún pueden encontrarse numerosos desafíos y preguntas sin respuesta en este campo, lo que destaca la necesidad continua de investigaciones futuras para abordar estas complejidades y desarrollar intervenciones clínicas efectivas.

REFERENCIAS

1. Iacono LL, Sarotto L, Braccia ML. Atrofia cortical posterior: la "variante visual" de la enfermedad de Alzheimer. *Oftalmol Clín Exp*. 2022; 15 (2). Disponible en: <https://revistaoce.com/index.php/revista/article/view/140/228>

2. Crystal HA, Horoupian DS, Katzman R, Jotkowitz S. Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol.* 1982;12(2):186-188. doi: 10.1002/ana.410120210.
3. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022; 7 (2): e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
4. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017; 13 (8): 870-884. doi: 10.1016/j.jalz.2017.01.014.
5. Ulmer TS, Bax A, Cole NB, Nussbaum RL. Structure and dynamics of Micelle-bound human α -synuclein. *J Biol Chem.* 2005; 280 (10): 9595-9603. doi: 10.1074/jbc.m411805200.
6. Heras-Garvin A, Stefanova N. From synaptic protein to prion: the long and controversial journey of α -synuclein. *Front Synaptic Neurosci.* 2020; 12. doi: 10.3389/fnsyn.2020.584536. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsyn.2020.584536>
7. Mbefo MK, Paleologou KE, Boucharaba A, Oueslati A, Schell H, Fournier M et al. Phosphorylation of synucleins by members of the polo-like kinase family. *J Biol Chem.* 2010; 285 (4): 2807-2822. doi: 10.1074/jbc.m109.081950.
8. Buée L, Bussi re T, Bu e-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res.* 2000; 33 (1): 95-130. doi: 10.1016/S0165-0173(00)00019-9.
9. Miller RL, Dhavale DD, O'Shea JY, Andruska KM, Liu J, Franklin EE et al. Quantifying regional α -synuclein, amyloid β , and tau accumulation in lewy body dementia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022; 9 (2): 106-121. doi: 10.1002/acn3.51482.
10. Gu Z, Nakamura T, Yao D, Shi ZQ, Lipton SA. Nitrosative and oxidative stress links dysfunctional ubiquitination to Parkinson's disease. *Cell Death Differ.* 2005; 12 (9): 1202-1204. doi: 10.1038/sj.cdd.4401705.
11. Zhang W, Dallas S, Zhang D, Guo J-P, Pang H, Wilson B et al. Microglial PHOX and Mac-1 are essential to the enhanced dopaminergic neurodegeneration elicited by A30P and A53T mutant α -synuclein. *Glia.* 2007; 55 (11): 1178-1188. doi: 10.1002/glia.20532.
12. Narayanan V, Scarlata S. Membrane binding and self-association of α -synucleins. *Biochemistry.* 2001; 40 (33): 9927-9934. doi: 10.1021/bi002952n.
13. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid β accumulation in mice. *J Clin Invest.* 2008; 118 (6): 2190-2199. doi: 10.1172/jci33585.
14. Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, Garbis SD, Ntzouni M, Margaritis LH et al. Cell-produced α -synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J Neurosci.* 2010; 30 (20): 6838-6851. doi: 10.1523/jneurosci.5699-09.2010.
15. Raposo G, Tenza D, Mecheri S, Peronet R, Bonnerot C, Desaynard C. Accumulation of major histocompatibility complex class II molecules in mast cell secretory granules and their release upon degranulation. *Mol Biol Cell.* 1997; 8 (12): 2631-2645. doi: 10.1091/mbc.8.12.2631.