



# AVANCES EN LA FARMACOTERAPIA DEL PÁRKINSON

Alba Arroyo Arcos



## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### ¿Qué es ?

Trastorno neurodegenerativo, crónico y progresivo del sistema nervioso central que produce una degeneración de las vías nigroestriatal, nigroextraestriatal y otras vías no dopaminérgicas.

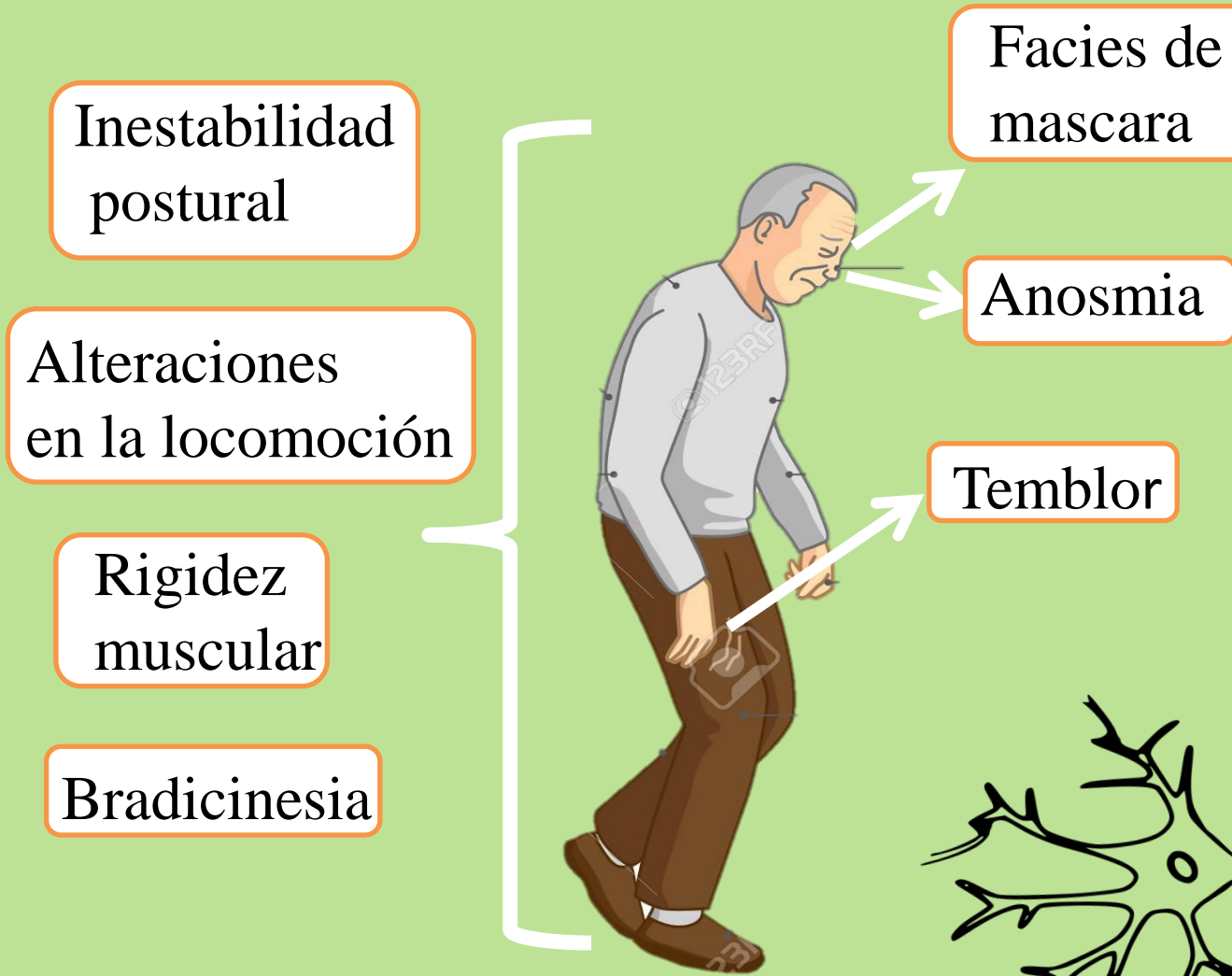
### Etiología y patogenia

- **Factores ambientales:** relacionado con la aparición de la enfermedad en personas mayores de 50 años.
- **Factores genéticos:** relacionado con los casos de párkinson en edades tempranas.

### Tratamiento clásico

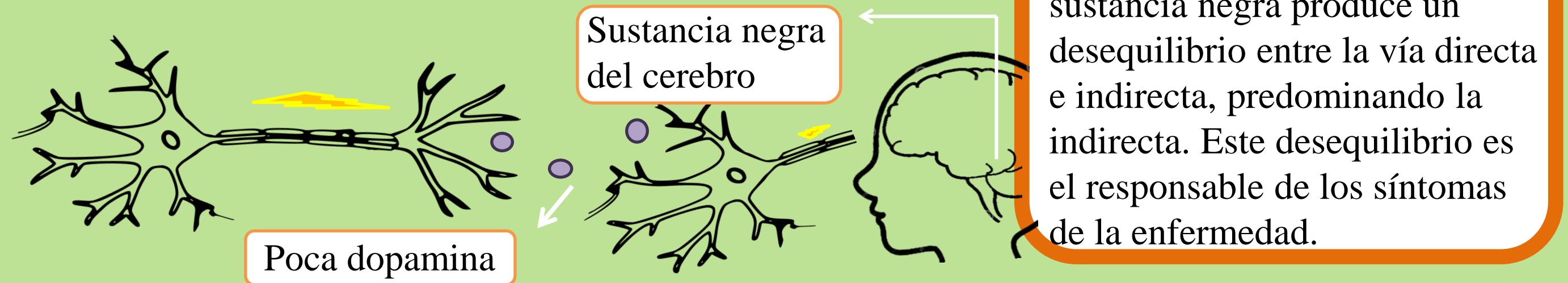
<b>Levodopa</b>	Se administra con un inhibidor de la enzima LAAD (carbidopa o benserazida).
<b>Agonistas dopaminérgico</b>	<b>ERGÓTICOS</b> Bromocriptina y Cabergolina
	<b>NO ERGÓTICOS</b> Apomorfina, Ropirinol, Prampirexol y Rigotina
<b>Inhibidores de la MAO-B</b>	Selegilina Rasagilina
<b>Inhibidores de la COMT</b>	Entacopona Tolcapona

### Síntomas



GEN	PROTEÍNA	PATOGENIA
Alfa-sinucleína	Alfa-sinucleína	El plegamiento erróneo de $\alpha$ -syn, que genera oligómeros y agregados tóxicos, se polimeriza hasta formar los cuerpos de Lewy que se transfieren de neurona en neurona.
Parkina	Parkina	Su deficiencia hace que las mitocondrias no sean eliminadas y se acumulen produciendo estrés oxidativo.
PINK1	Cinasa PINK1	Las mutaciones hacen que los sustratos se acumulen y produzcan daño en las neuronas dopaminérgicas.
UCHL-1	Hidrolasa	Las mutaciones producen la acumulación de proteínas y daño neuronal.
LRRX2	Cinasa	"Gen asociado" que aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad. Las mutaciones producen un incremento anormal de la actividad de la cinasa.

### Fisiopatología



## OBJETIVOS

- Conocer los nuevos tratamientos que han aparecido
- Conocer los nuevos tratamientos que están por llegar
- Conocer las nuevas estrategias para frenar o enlentecer la enfermedad

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la revisión bibliográfica se ha utilizado: ScienceDirect, PubMed, cima, BIBLIOTECA

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### ★ INMUNIZACIÓN PASIVA (PRX022)

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado diseñado para actuar frente al extremo C de las formas agregadas neurotóxicas de  $\alpha$ -syn. Produce una reducción drástica de los niveles de  $\alpha$ -syn libre en suero.

### ★ IRL790

Antagonista de los receptores D3 seguro y bien tolerado. Nueva forma de aliviar los efectos adversos relacionados con el tratamiento a largo plazo con levodopa.

### ★ SAFINAMIDA (XADAGO®)

Mejora los síntomas no motores, las fluctuaciones motoras y el tiempo "on" sin discinesias. **★ CVT-301** Levodopa inhalada. Aumenta rápido la concentración plasmática de levodopa.

### ★ APOMORFINA SUBCUTÁNEA

Terapia para pacientes con fluctuaciones motoras no controladas. Reduce los episodios "off" diarios. **★ ODM-101** Levodopa, carbidopa y entacopona con una mayor dosis del inhibidor. Reduce los periodos "off" e incrementa el tiempo "on".

### ★ APOMORFINA SUBLINGUAL

Método rápido y fiable para tratar los episodios "off" sin irritación de la mucosa. A día de hoy, la FDA se ha negado a aprobarlo.

### ★ TERAPIA GÉNICA CON NANOANTICUERPOS (VH14 Y NBSYN87)

Fragmentos de anticuerpos de un solo dominio capaces de unirse con la misma especificidad que un anticuerpo a  $\alpha$ -syn reduciendo su cantidad en el cerebro.

### ★ ADS-5102

Amantadina retardada. Reduce las discinesias y el tiempo "off" en comparación con la amantadina convencional. **★ OPICAPONA (Ongentys®)** Reduce "off" 2 horas al año de tratamiento.

### ★ ESPERMINA

Neuroprotector. Retrasa la aparición de enfermedades que impliquen la degeneración, depende de la concentración y del tipo de célula.

2014 2015 2016 2017 2018 2019

### ★ INMUNIZACIÓN ACTIVA: VACUNAS AFFITOPE®

Inducen anticuerpos que atacan preferentemente a la  $\alpha$ -syn agregada que forma las fibrillas. **★ PBT** Fenilbutirato-triglicerido. Ensayo activo para demostrar si aumenta la eliminación de  $\alpha$ -syn del cerebro.

### ★ NILOTINIB

Inhibidor de la enzima que promueve la agregación de  $\alpha$ -syn. Se está realizando un ensayo clínico para determinar si tiene la posibilidad de ayudar a mejorar los síntomas motores.

### ★ EXOSOMAS TRANSPORTADORES DE DOPAMINA

Exosomas de células de la sangre que tienen afinidad por llegar al cerebro. La cantidad que llega es mayor en comparación con la dopamina libre administrada.

### ★ NPT-200-11

Inhibidor oral del plegado y agregación de  $\alpha$ -syn. Disminuye los niveles totales de  $\alpha$ -syn. Mejora el equilibrio y la marcha. **★ IPX066** Carbidopa/levodopa oral de liberación mixta. Reduce la duración de los episodios "off" y mejora los síntomas motores después de 30 semanas de tratamiento. **★ DUODOPA GEL INTESTINAL** Carbidopa + Levodopa. La infusión durante 24 horas disminuye las discinesias, mejora la acinesia nocturna, matutina y los bloqueos de la marcha.

### ★ TERAPIA GÉNICA CON VY-AADC

Reduce el tiempo "off" y aumenta el "on" en 3 horas después de 2 años con una reducción del tratamiento dopaminérgico. **★ ESTIMULACIÓN DE LA MACROAUTOFAGIA** Estrategia para disminuir la cantidad de  $\alpha$ -syn en el interior de la célula y proteger a las neuronas dopaminérgicas humanas contra la toxicidad inducida por  $\alpha$ -syn.

### ★ NLY01

Neuroprotector. Agonista de GLP-1R de acción prolongada y elevada vida media. Protege frente a la pérdida de neuronas de dopamina.

## CONCLUSIÓN

- 1 En los dos últimos años, los estudios se centran en tratar la enfermedad eliminando los depósitos de  $\alpha$ -syn para conseguir mejores resultados y evitar que avance.
- 2 La inmunoterapia y las terapias con células madres están aún en investigación, se tienen muchas esperanzas de cara a un futuro ya que han conseguido frenar la enfermedad.
- 3 Los neuroprotectores empiezan a tener mucha importancia en personas que tiene mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- 4 A parte de los nuevos avances en la farmacoterapia, se han descubierto nuevas maneras de detectar la enfermedad en fase inicial, nuevas dianas terapéuticas, terapias complementarias y nuevos posibles orígenes que la desencadenan.

## BIBLIOGRAFÍA



★ Tratamientos comercializados en España  
 ★ Tratamientos en revisión para su comercialización  
 ★ Nuevos tratamientos en investigación  
 ★ Alternativas para frenar o enlentecer la enfermedad