

Alfa-sinucleína como diana terapéutica en la Enfermedad de Parkinson

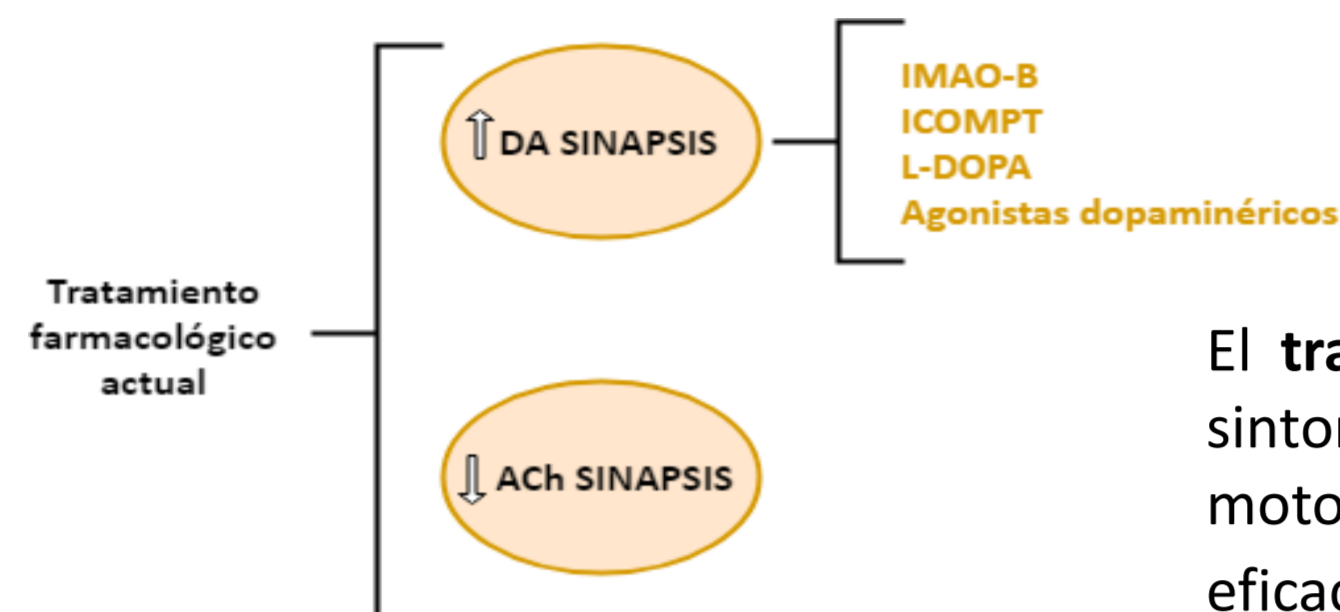
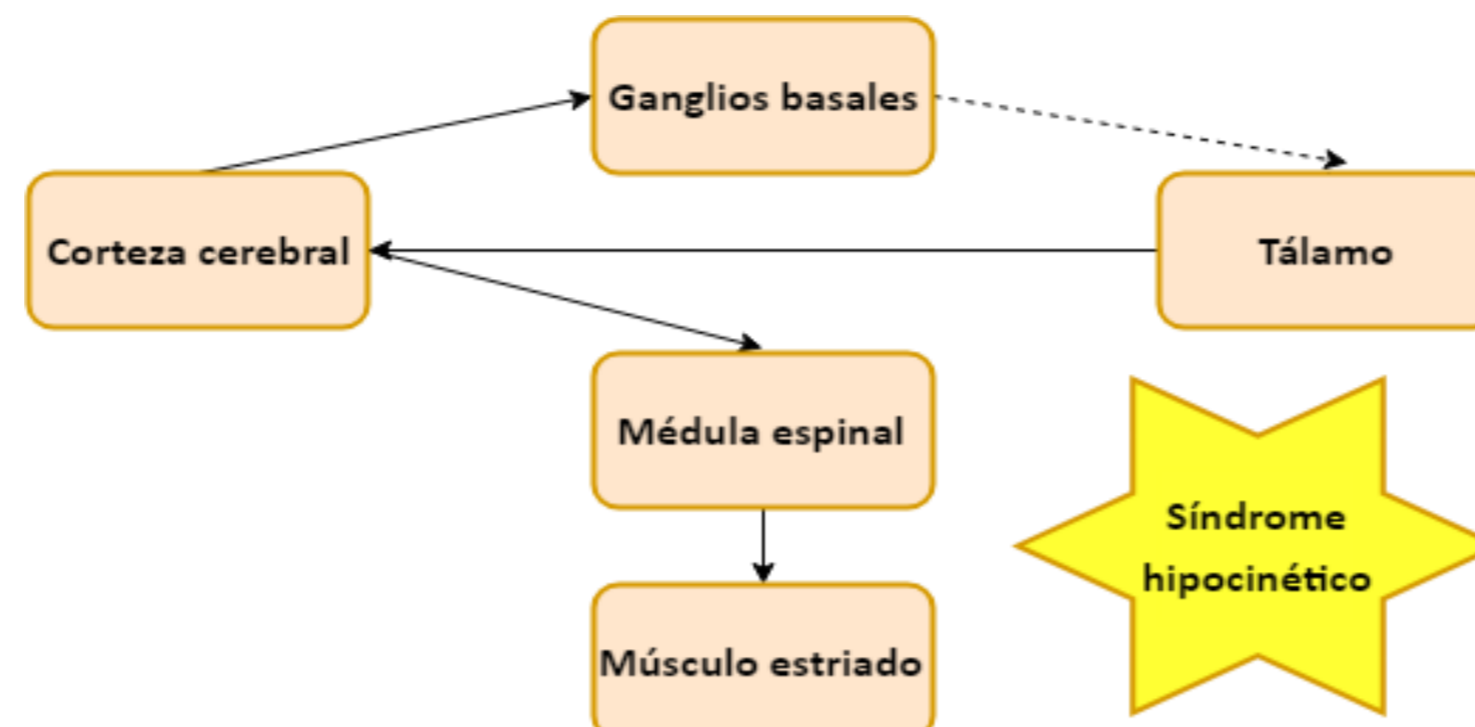


UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Facultad de Farmacia
María Alejandra Castillo Fernández

INTRODUCCIÓN

La **Enfermedad de Parkinson (EP)** es un trastorno neurodegenerativo progresivo que se estima afecta al 1% de la población mayor de 65 años en España. Los síntomas motores patognómicos son el **tremor de reposo**, la **rigidez**, **bradicinesia** y la **alteración de los reflejos posturales** y de la marcha¹.



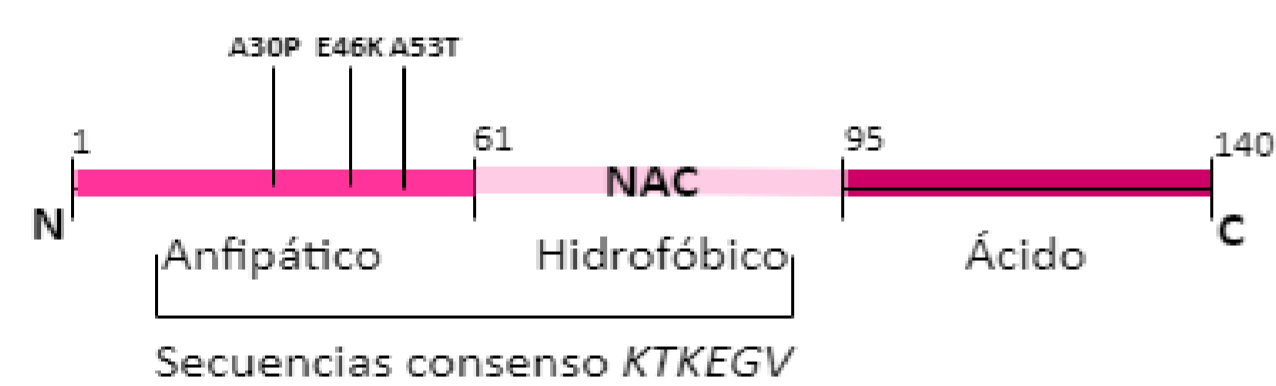
El **tratamiento farmacológico** tradicional en la EP es eminentemente sintomático. Intenta compensar el **desequilibrio DA/ACh** en los circuitos motores. Sin embargo, no frena la degeneración neuronal por lo que su eficacia a largo plazo es limitada.

RESULTADOS

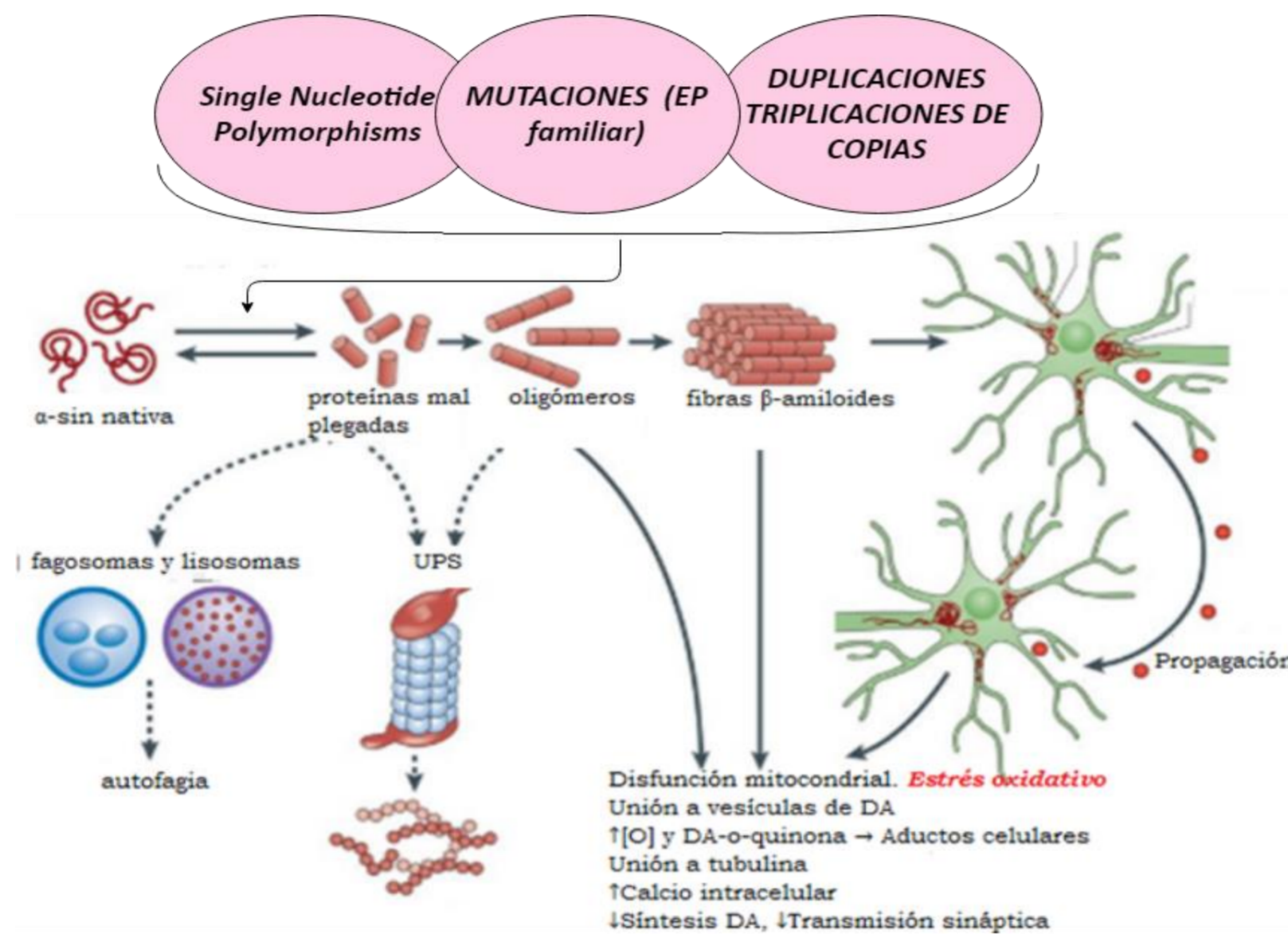


alpha-sinucleína nativa^{2,3}

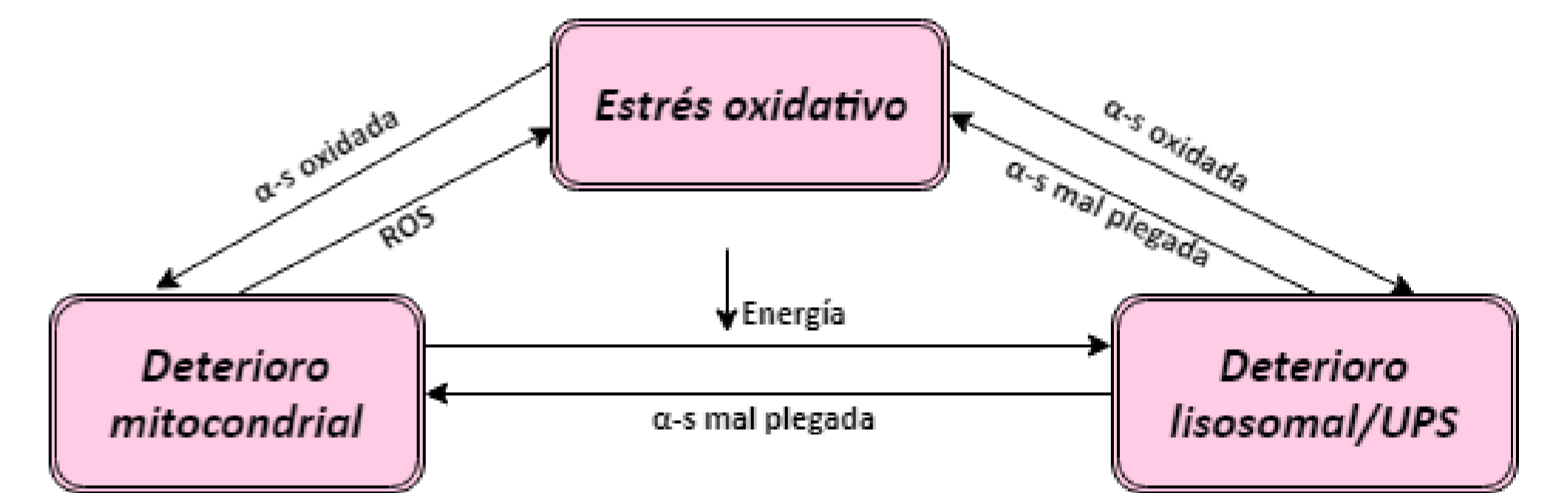
- AS es una proteína de 140aa, soluble y de expresión ubicua
- Está codificada en el gen SNCA (4q22.1)
- Facilita la transmisión neuronal (complejo SNARE)
- Monómero ↔ Tetrámero



Alteraciones y variaciones génicas Mecanismos de neurotoxicidad²



Estrategia terapéutica



Los compuestos dirigidos a disminuir los niveles de α -sinucleína pretenden frenar la neurodegeneración.

En el presente trabajo se revisan los siguientes mecanismos de acción:

- ↓ Síntesis
- ↓ Agregación monomérica
- ↑ Degradación
- ⊥ Bloqueo de la transmisión sináptica de α -sinucleína

Compuestos dirigidos frente a AS

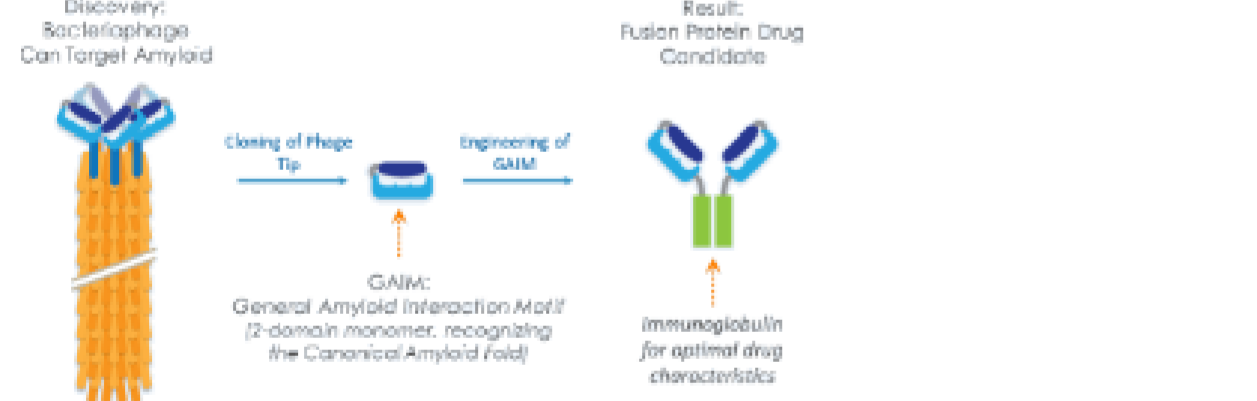
Virus-like Proteins (VLP)

Vacunación de ratón transgénico [sobrexprea α -s humana]

Generación de Ig específicas frente a las formas oligoméricas de α -sinucleína. Neutraliza la propagación

General Amyloid Interaction Motif: Terapia GAIM

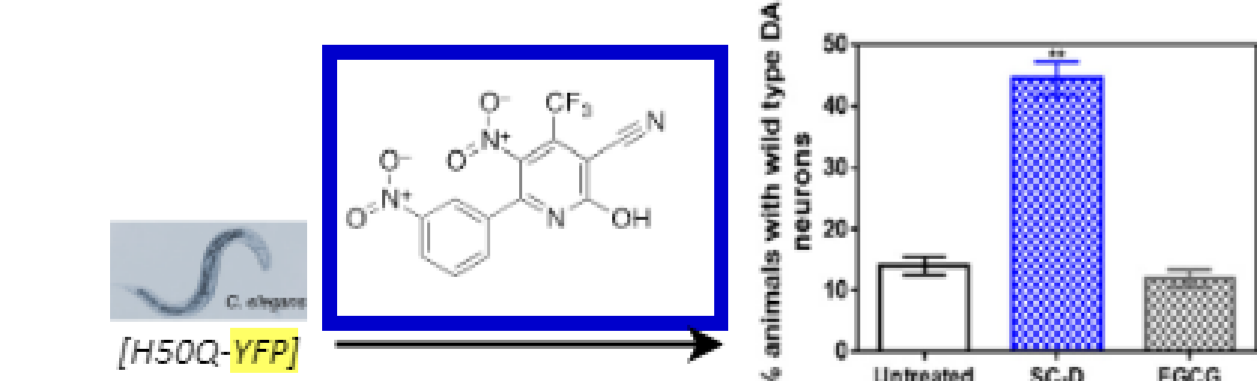
Los GAIM se dirigen específicamente a agregados -amiloides (α -s, priones, proteína Tau)



Remodelan los agregados amiloides in vitro y reducen la formación de inclusiones neuronales en modelo murino transgénico

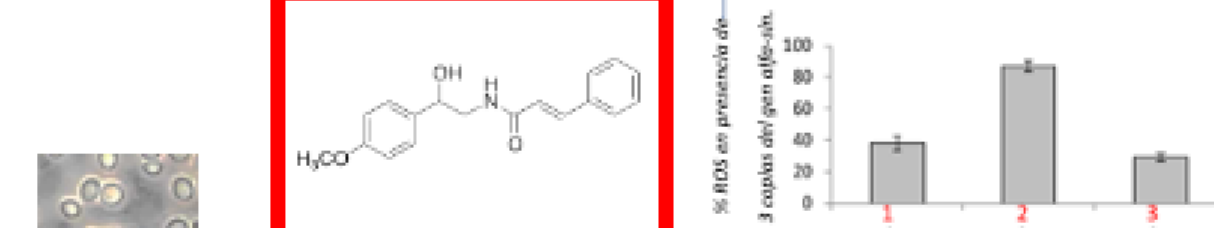
SynuClean-D

Estos nematodos cuentan con cuatro pares de neuronas. Tras su tratamiento con SynuCD, 6 neuronas quedan libres de inclusiones y recuperan la función motora. Además, no interfiere con la forma nativa y soluble de α -sin. Evita la agregación de novo (neuroprotección)



Aegolina

Producto de *Aegle marmelos*

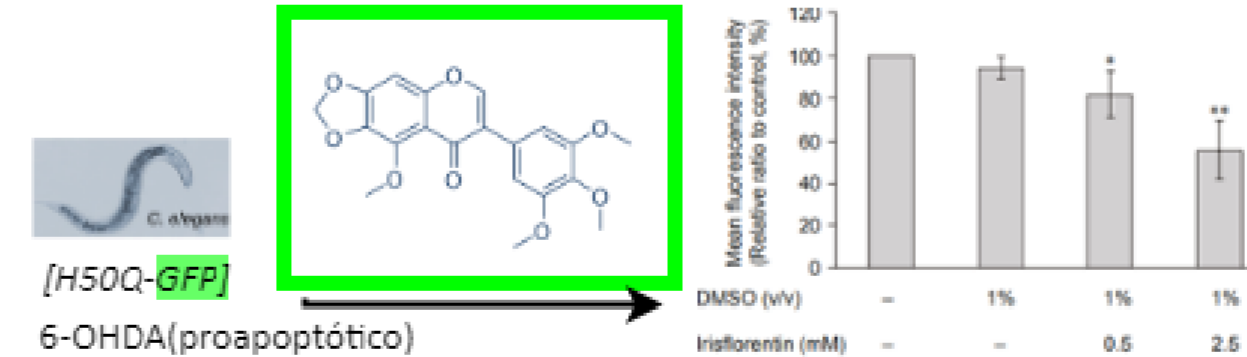


Saccharomyces cerevisiae [alfa-sin y Bax humanas]

El anillo aromático de la aegolina se apila con el imidazol de la His50y se establece un enlace de hidrógeno entre el enlace amida (HBD) y el resto de Val48(HBA). → impide agregación

Irisflorentin

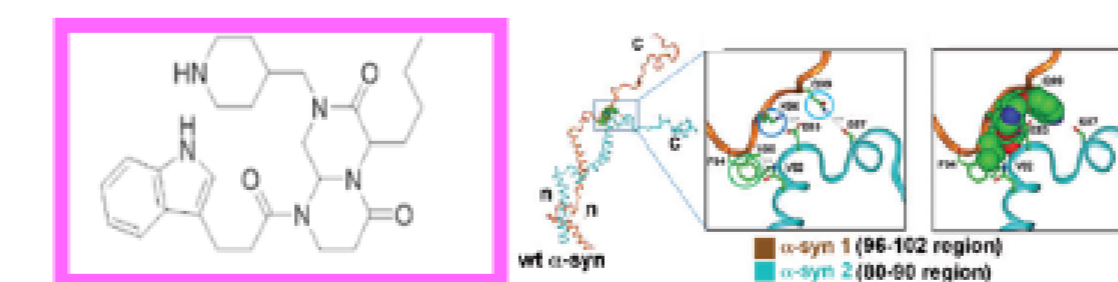
Producto de *Belamcanda chinensis*



- Disminuye la expresión de α -s
- Disminuye la expresión de *egl-1*
- Recupera transmisión dopaminérgica

NPT 200-11

Peptidomimético de α -s que impide la agregación

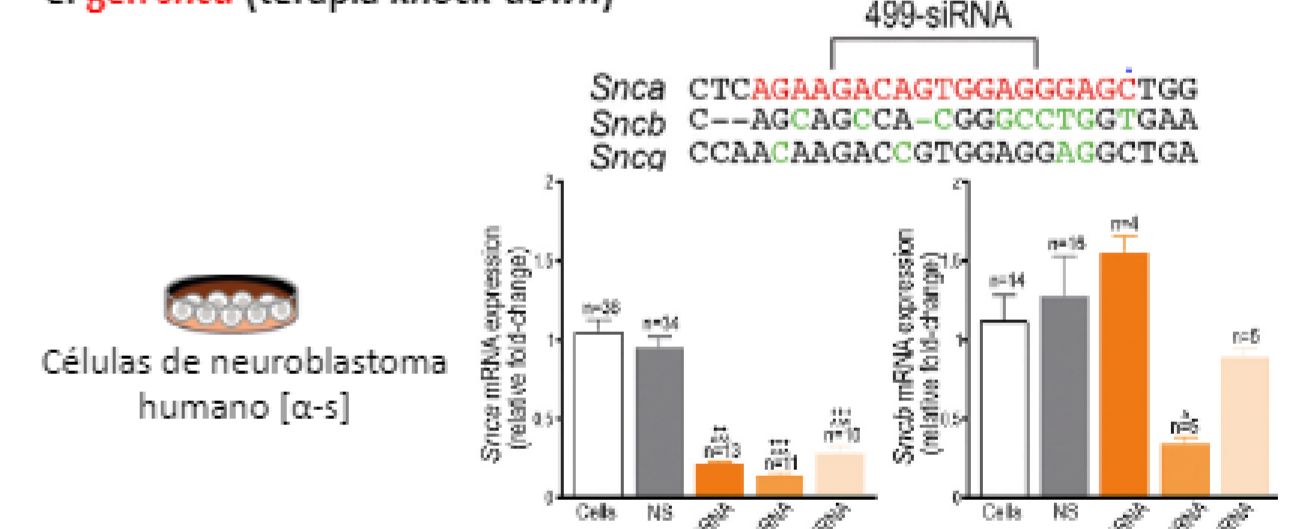


- Disminuye astrogliosis y neuroinflamación (PGFA) en las neuronas TH+ en la SNpc
- Mejora la marcha y el equilibrio del modelo murino

Buena biodisponibilidad oral

Oligonucleótidos conjugados con Indatralina

Oligonucleótidos-antisense y siRNA silencian parcialmente el gen *snca* (terapia knock-down)



- Disminuye RNAm de α -s en neuronas TH+ y TH- de la SNpc
- Aumenta la transmisión dopaminérgica
- No modifica los niveles de RNA de beta y gamma sinucleínas

Nilotinib

La Tk-Abl se encuentra sobreexpresada en neuronas nigroestriales en EP

- Disminuye niveles de α -s
- Disminuye la activación de apoptosis vía caspasa-3
- Mejora autofagia
- Es neuroprotector y revierte la pérdida de DA

CONCLUSIONES

La formación de agregados de *alfa-sinucleína* juega un importante papel neurotóxico en el desarrollo de la EP. Estas inclusiones desencadenan un estado de neuroinflamación que retroalimenta positivamente la generación de más agregados, por lo que el proceso progresa indefectiblemente.

Por tanto, el desarrollo de terapias que ofrezcan protección neuronal y que reviertan el daño ocasionado constituye un importante avance en pos de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados de estas novedosas terapias en modelos *in vivo* son, en su mayoría, muy prometedoras. Revelan una alternativa terapéutica en la prevención y recuperación de funciones motoras en la EP y otras sinucleinopatías.

OBJETIVOS

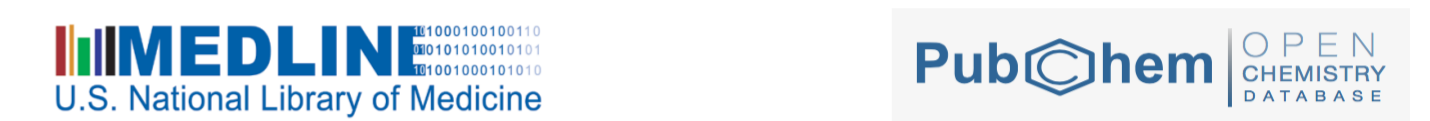
El descubrimiento de la contribución de los agregados de AS a la toxicidad celular y al declive progresivo en la actividad neuronal ha posicionado en el horizonte terapéutico una nueva diana.

En el presente trabajo se revisa esta novedosa diana y los compuestos que actúan específicamente sobre AS y cuya aplicación se centre en la EP.

MATERIAL Y MÉTODOS



Revisión bibliográfica en bases de datos y portales científicos



BIBLIOGRAFÍA

- Opara J, Malecki A. Motor assessment in Parkinson's Disease. *AnnAgricEnvironMed.* 2017; 24(3):4111-4115.
- Elcoroaristizabal X, et al. Papel de la genética en la etiología de las sinucleinopatías. *RevEspGeriatrGerontol.* 2011; 46(1):3-11.
- Burrell, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro*. *Science.* 2010; 29(5999):1663-1667.

