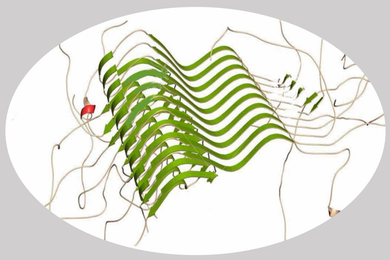


ALFA-SINUCLEÍNA COMO DIANA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

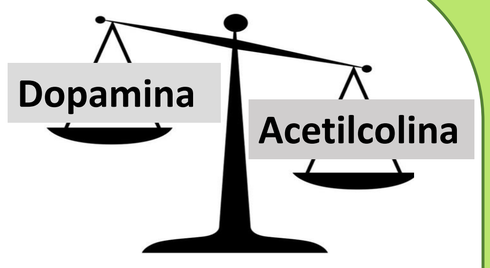
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Ana del Pozo Mínguez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

INTRODUCCIÓN.

•La enfermedad de Parkinson está caracterizada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en SNpc y la presencia de agregados proteicos, denominados cuerpos de Lewy.



Síntomas:

- •Temblor.
- •Bradicinesia/acinesia.
- •Rigidez.
- •Alteración de la marcha.
- •Falta de expresión facial.
- •Alteración de la capacidad cognitiva.

Diagnóstico, valoración y tratamiento

Síntomas motores con interferencia grave en la calidad de vida.

- **1º Línea**
  - **Levodopa/ Carbidopa**
  - **Agonistas dopaminérgicos**
  - **IMAO-B: Rasagilina, Selegilina**
- **2º Línea**
  - **Anticolinérgicos Amantadina**

OBJETIVOS.

- Características de la alfa-sinucleína.
- Implicación de alfa-sinucleína en la enfermedad de Parkinson.
- Compuestos que intervienen en el proceso de agregación de alfa-sinucleína.

MATERIAL Y MÉTODOS.

❖Las diferentes **fuentes de información** utilizadas:

ScienceDirect

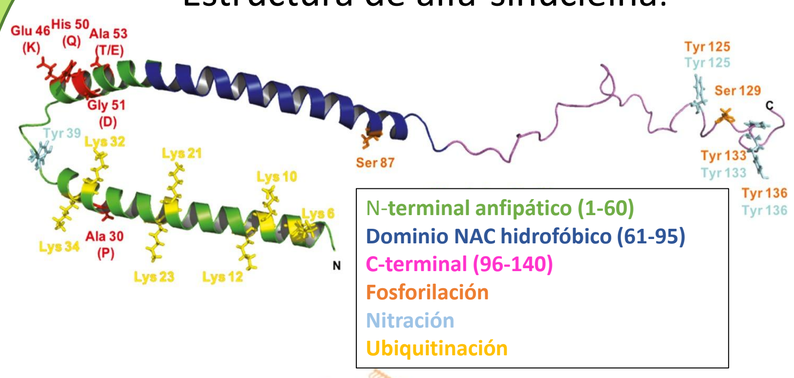
UpToDate®

PubMed

❖**Palabras clave**: "Alpha-synuclein", "Parkinson´s disease", "Protein aggregation"

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

•Estructura de alfa-sinucleína:

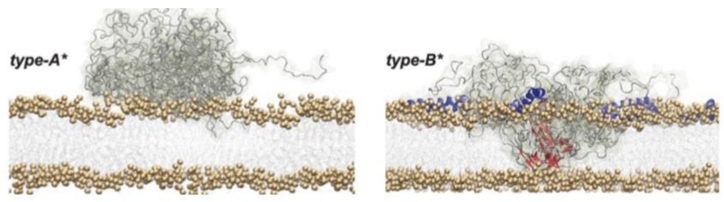


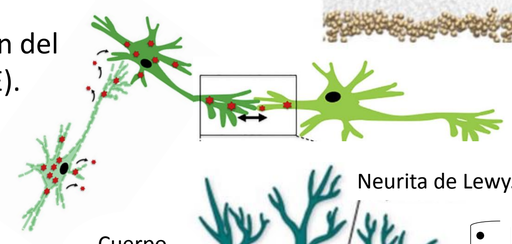
α-sinucleína:

•Principales funciones:

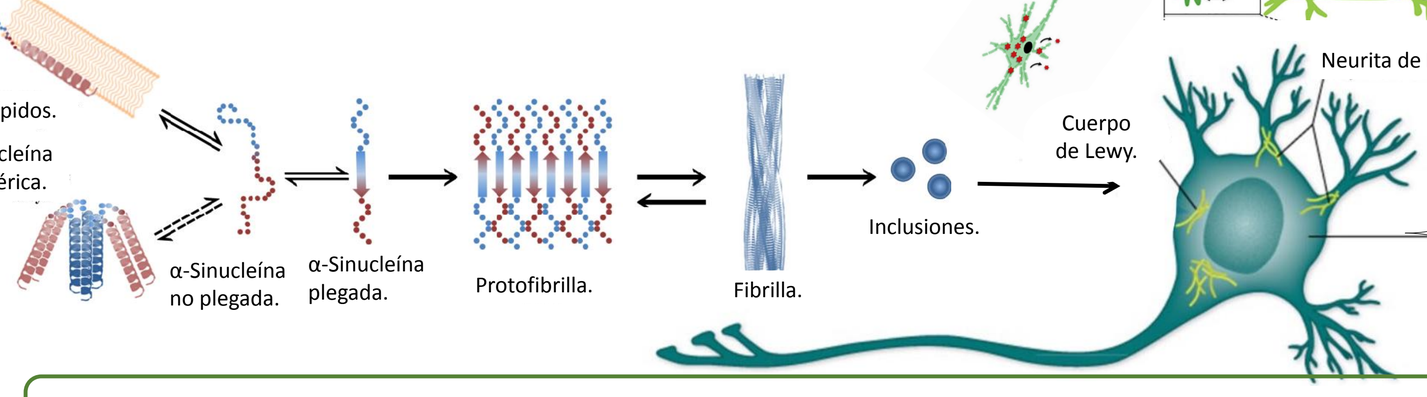
1. Plasticidad sináptica.
2. Regulación de la neurotransmisión de dopamina.
3. Promueve la dilatación del poro exocítico (SNARE).

•Tipos de oligómeros según su interacción con la membrana.





•Agregación y propagación de alfa-sinucleína:



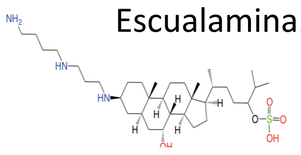
- Estrés oxidativo.
- Alteración del transporte axonal.
- Secuestro proteico.
- Disfunción mitocondrial.
- Disfunción sináptica.

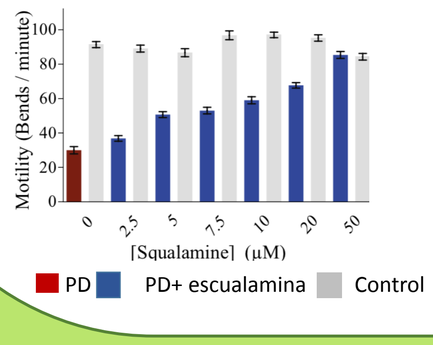
Diferentes procesos patogénicos que desencadena la agregación de alfa-sinucleína.

• α-sinucleína, diana para frenar el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

Inhibe la interacción con la membrana.

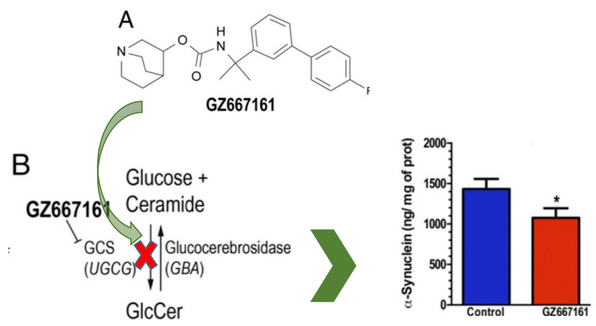
Escualamina.



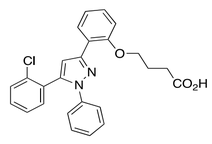


Disminuye la agregación de alfa-sinucleína.

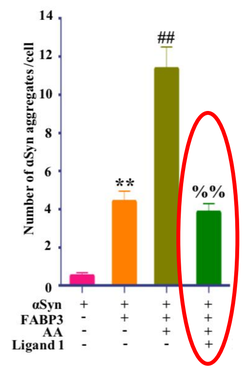
1) Inhibe la glucosilceramida sintasa



2) Inhibe la interacción con FABP3

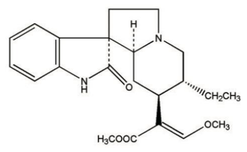


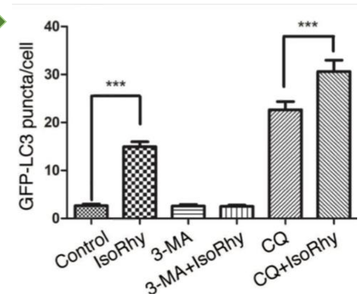
Ligando 1.



Aumento de la degradación de alfa-sinucleína.

Isorincofilina.





CONCLUSIÓN.

Actualmente el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson actúa a nivel sintomatológico. De ahí, la necesidad de buscar nuevas dianas, como alfa-sinucleína.

Estas moléculas son capaces de intervenir en la agregación de alfa-sinucleína, y de esta manera frenar la formación de Cuerpos de Lewy.

Sin embargo, los ensayos han sido realizados en modelos animales. Por ello, la necesidad de hacer los estudios en seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA.

1-Xu L, Pu J. Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: From Pathogenetic Dysfunction to Potential Clinical Application. Parkinson's Disease 2016;2016:1–10.

2-Martinelli A, Lopes F, John E, Carlini C, Ligabue-Braun R. Modulation of Disordered Proteins with a Focus on Neurodegenerative Diseases and Other Pathologies. IJMS 2019;20:1322.

3-Fusco G, Chen SW, Williamson PTF, Cascella R, Perni M, Jarvis JA, et al. Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by a-synuclein oligomers. Science 2017:1440-1443.

4-Perni M, Galvagnion C, Maltsev A, Meisl G, Müller MBD, Challa PK, et al. A natural product inhibits the initiation of α-synuclein aggregation and suppresses its toxicity. Proc Natl Acad Sci USA 2017;114:E1009–17.

5-Sepe FN, Chiasserini D, Parnetti L. Role of FABP3 as biomarker in Alzheimer's disease and synucleinopathies. Future Neurology 2018;13:199–207.

6-Sardi SP, Viel C, Clarke J, Treleaven CM, Richards AM, Park H, et al. Glucosylceramide synthase inhibition alleviates aberrations in synucleinopathy models. Proc Natl Acad Sci USA 2017;114:2699–704.

7-Cai Z, Zhang X, Zhang Y, Li X, Xu J, Li X. The Impact of Paeoniflorin on α -Synuclein Degradation Pathway. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2015;2015:1–8.