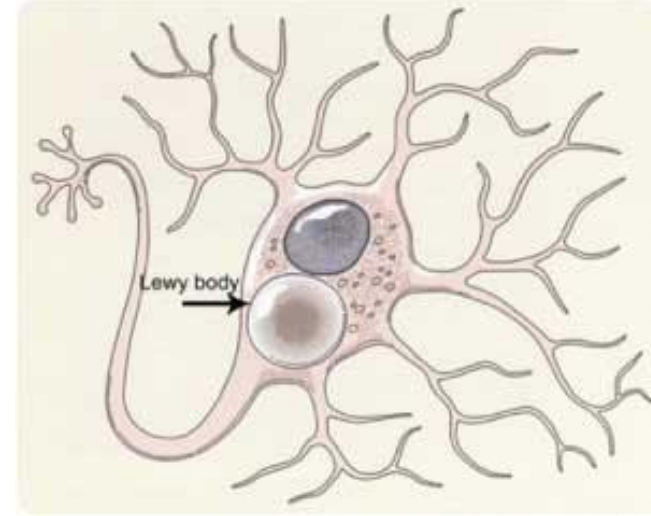
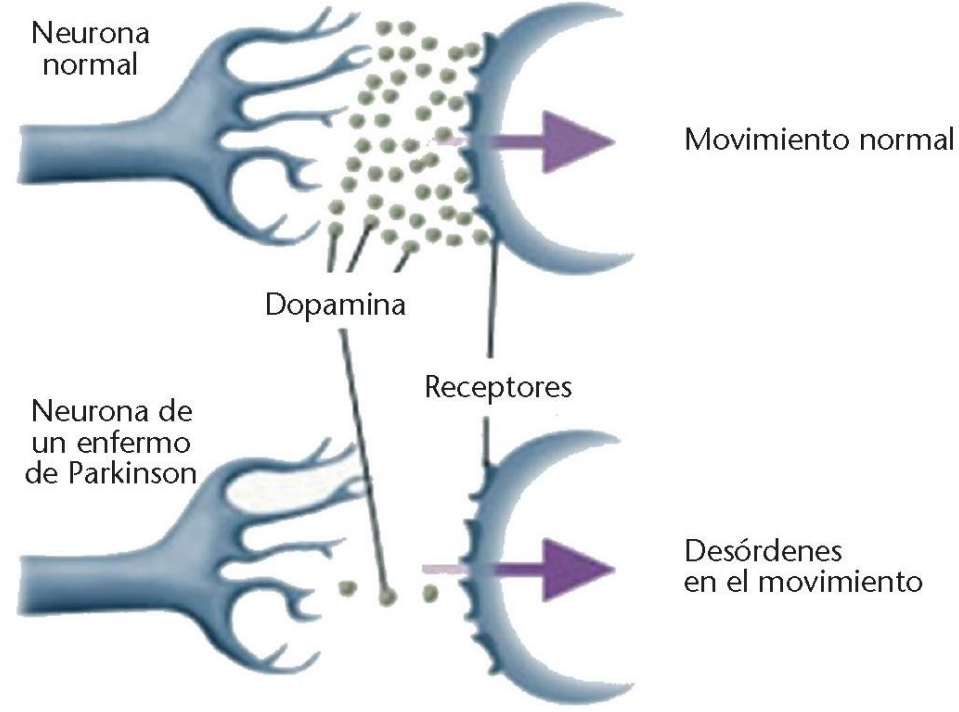


INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

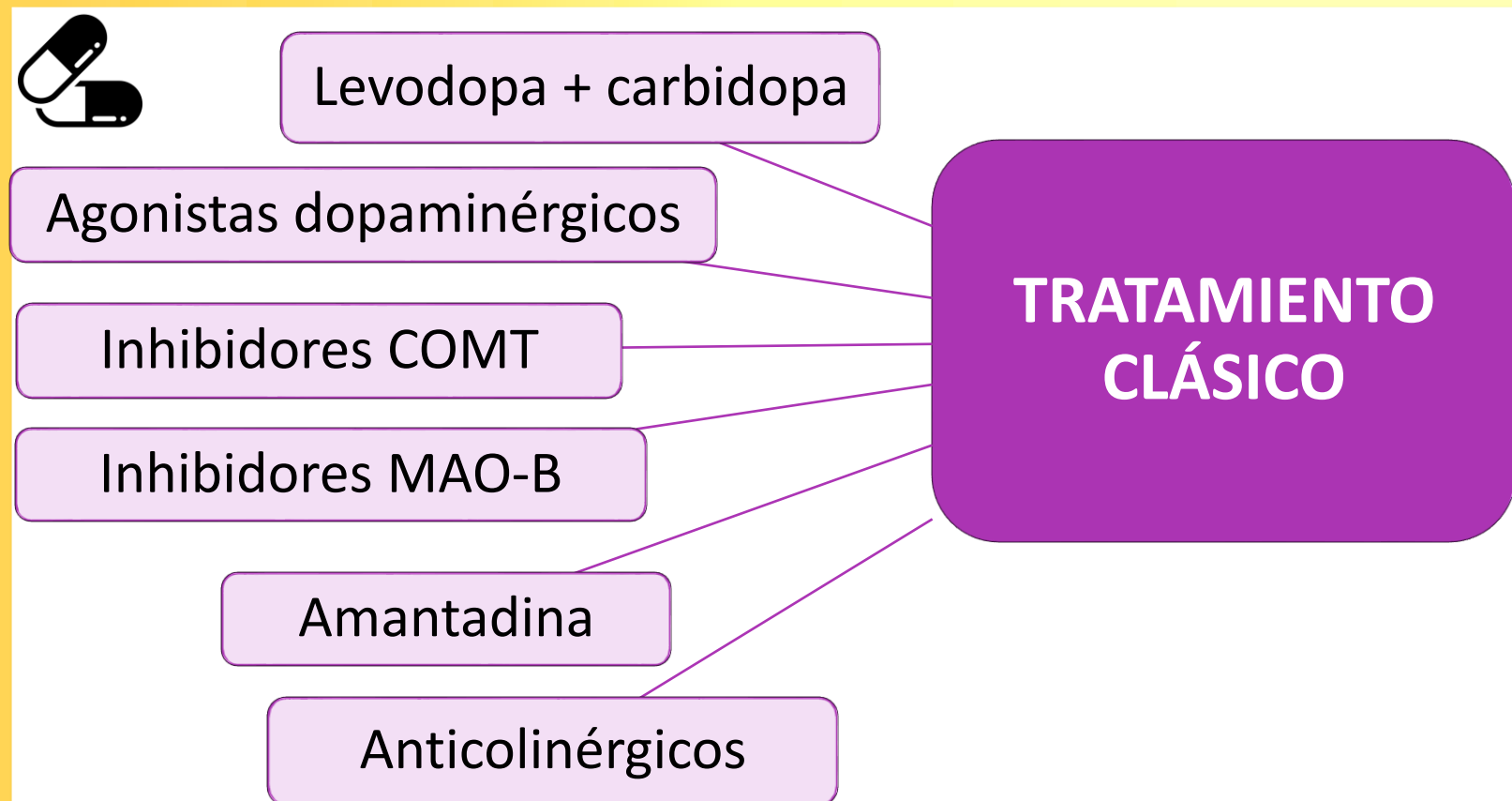
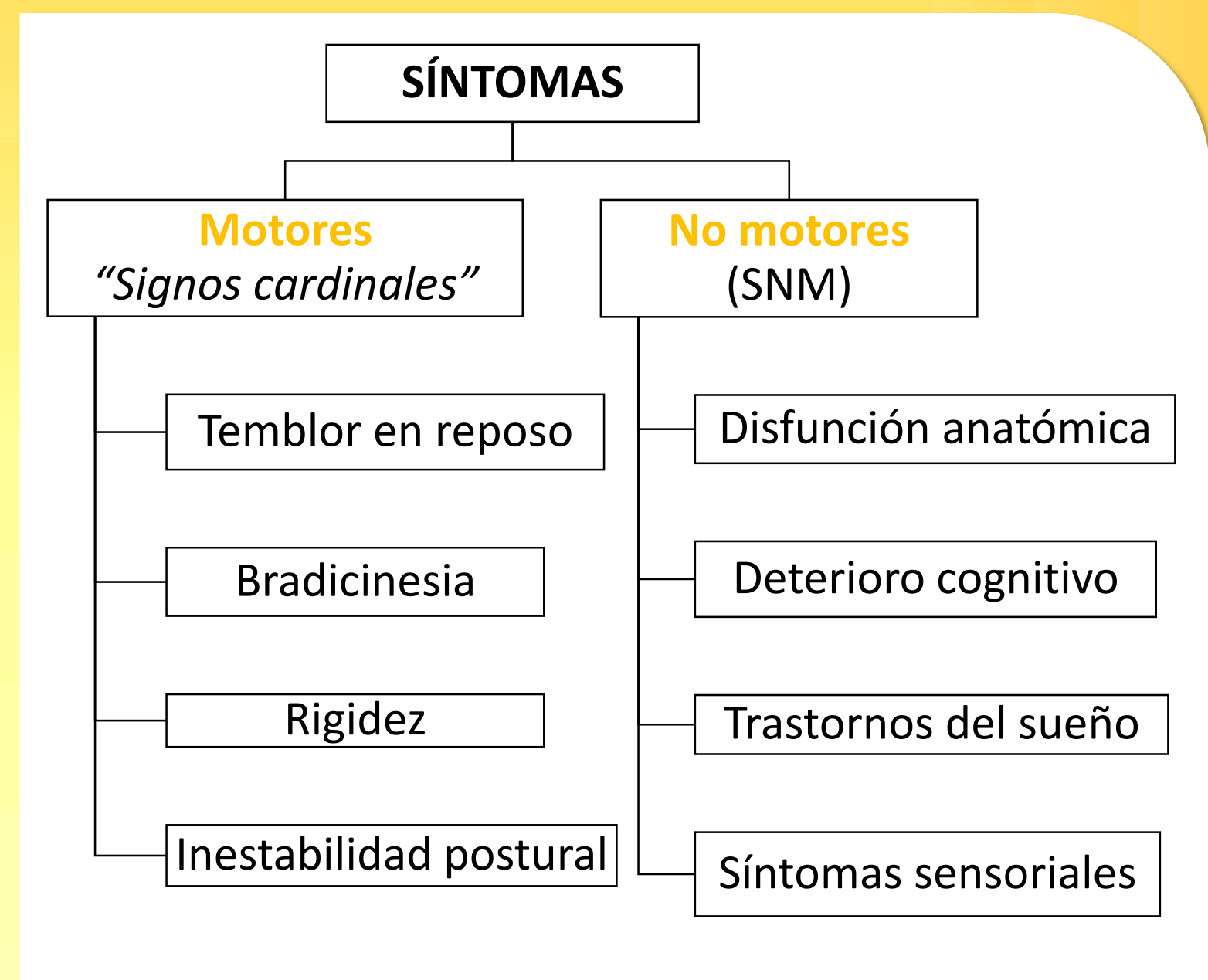
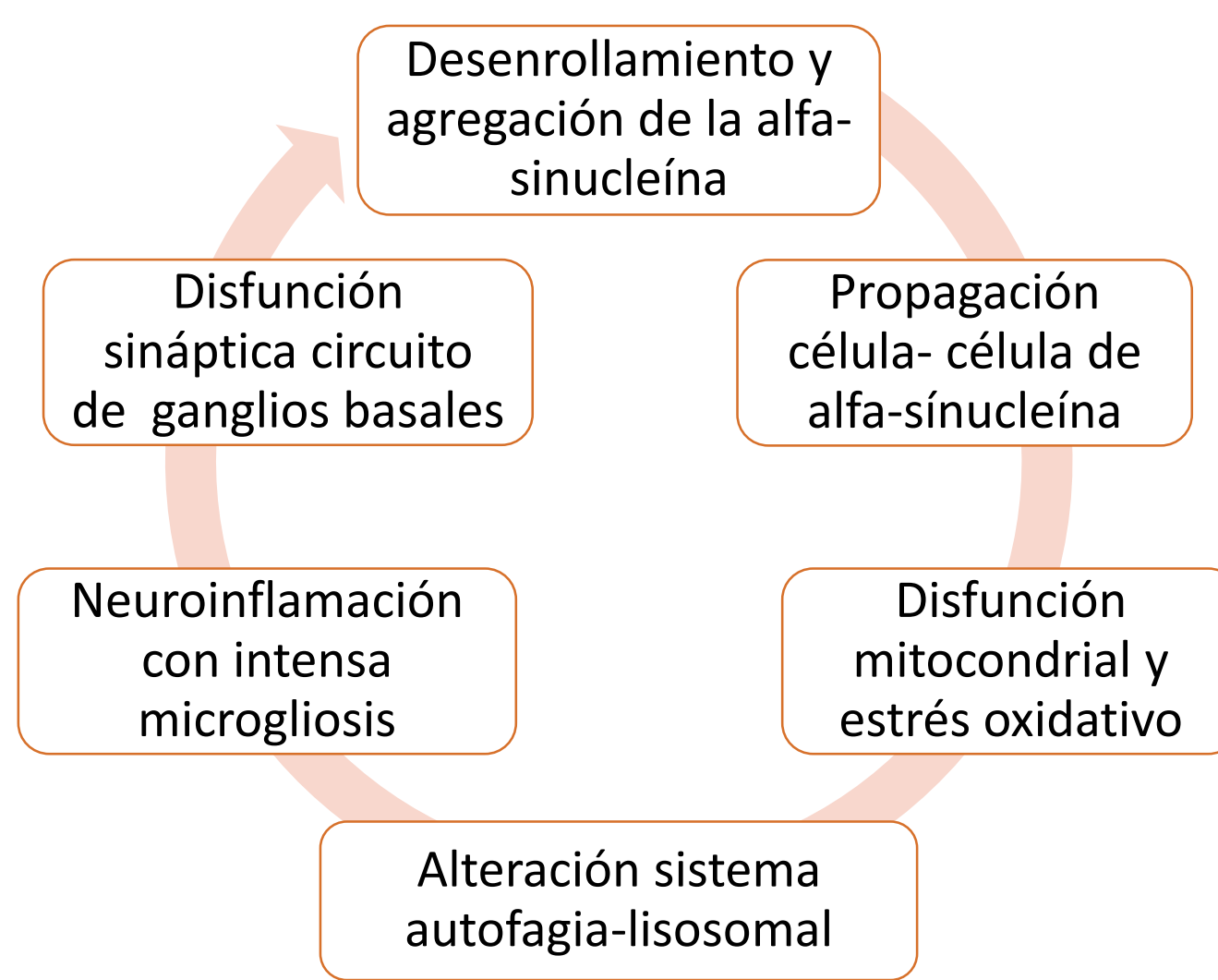
- Enfermedad de Parkinson (EP): segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo; afecta al 1-2% de la población española > 65 años.
- Etiología desconocida: combinación factores genéticos y ambientales.
- Se caracteriza por:

Deficiencia de dopamina por pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en sustancia negra.

Presencia **Cuerpos de Lewy** (inclusiones intracelulares de alfa-sinucleína) en el mesencéfalo.



Fisiopatogenia:



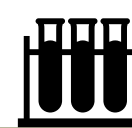
Sólo permite control sintomático transitorio

Basado en reponer la pérdida de dopamina

Aparición efectos adversos (EA) que originan discapacidad

Disminuye efectividad por resistencia al tratamiento

Avances comprensión de la genética y patogenia



DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS

OBJETIVOS

Realizar una **revisión bibliográfica** actualizada sobre las nuevas estrategias en el tratamiento farmacológico y no farmacológico en la enfermedad de Parkinson.

METODOLOGÍA

Fuentes:



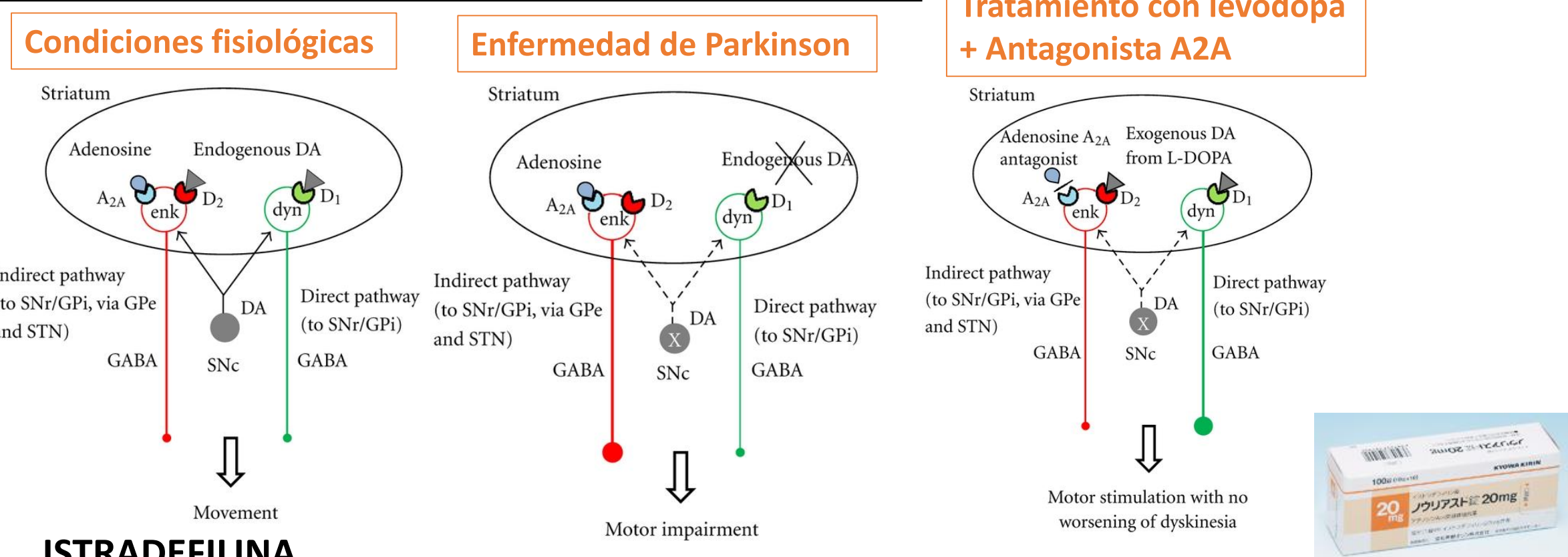
Palabras clave:

"Parkinson disease", "treatment", "non-dopaminergic", "alfa-sinuclein"

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EMERGENTE

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ADENOSINA A2A



ISTRADIFILINA

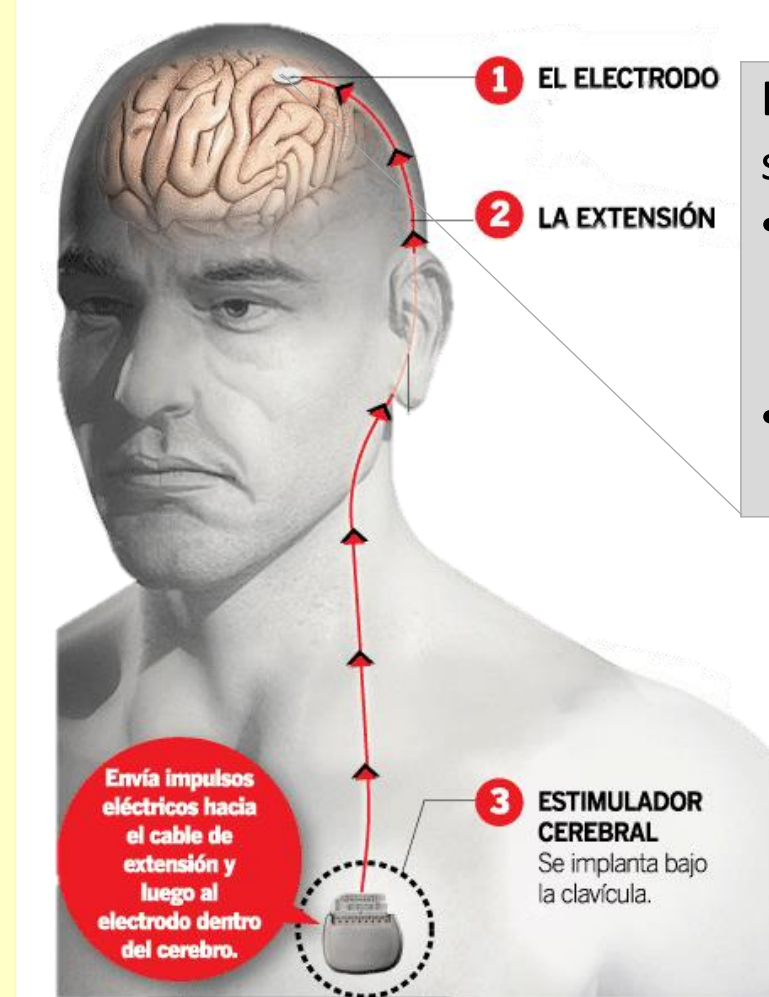
- ✓ ↓ periodos OFF
- ✓ Posible efecto neuroprotector
- ✓ Afecta de forma positiva sobre los SNM
- ✗ EA más frecuentes: discinesias y náuseas.

NOURIAST® (Japón 2013) → tratamiento adjunto a levodopa en pacientes de EP con fluctuaciones motoras. Pendiente aprobación por la FDA.

2. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EMERGENTE

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA (ECP)

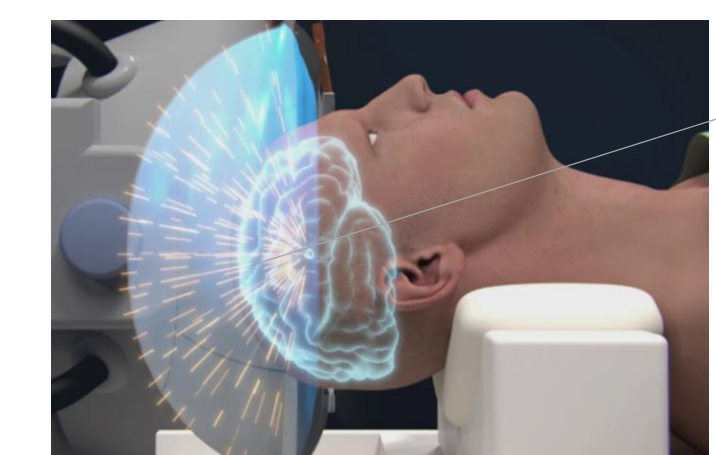
En pacientes con EP que presentan fluctuaciones motoras y discinesias.



Estimulación eléctrica sobre:
 • **Globo pálido interno:** ↓ dosis de levodopa diaria
 • **Núcleo subtalámico:** ↓ discinesias

HIFU (Ultrasonido focal de alta intensidad guiado por resonancia magnética)

En pacientes con temblor esencial y temblores asociados a la EP.



Termolesiones por confluencia de haces de ultrasonido, sin incisión craneal.

VARIABLE	ECP	HIFU
Reversibilidad	Reversible	No reversible
Unilateralidad/Bilateralidad	Bilateral	Unilateral
Riesgos asociados al procedimiento	Más riesgos (hemorragias, infección)	Menos riesgos

3. INMUNOTERAPIA EXPERIMENTAL

↓ agregados alfa-sinucleína extracelulares, limitar propagación y prevenir activación inflamatoria patológica.

Inmunización activa

- Administración subcutánea vacuna con péptidos inmunogénicos cortos que imitan a la alfa-sinucleína.
- PD01A Y PD03A:** Ensayos clínicos (EC) fase I. Pacientes EP inicial. Tolerabilidad, seguridad, inmunogenicidad y ↓ alfa-sinucleína en plasma. Fase II en curso

Inmunización pasiva

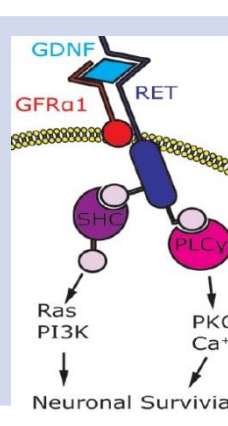
- Utilización anticuerpos monoclonales dirigidos contra alfa-sinucleína.
- PRX002 (Prasinezumab):** EC fase I. Admin. IV creciente. Pacientes EP moderada-leve. Seguridad, tolerabilidad y ↓ dosis-dependiente alfa-sinucleína. Fase II en curso.
- BIIB054:** EC fase I. Tolerabilidad y seguridad. Fase II en curso.

4. TERAPIA GÉNICA EXPERIMENTAL

Replicar, silenciar o modificar genes mutados mediante el uso de vectores (generalmente el virus AAV2 o lentivirus).

Detener degeneración neuronal

- Inyección **factores neurotróficos de las células gliales (GDNF) y neurturina (NRTN)**.
- Estudios preclínicos: neuroprotección.
- EC NO reproducen los efectos beneficiosos.



Recuperar función neuronal

- Introducción de enzimas involucradas en la síntesis de dopamina:
- VY-AADC:** vector con gen que expresa la DOPA descarboxilasa. EC fase I: Seguridad y tolerabilidad. EC fase II/III en curso.
- ProSavin (OXB-101):** lentivirus portador de tres genes productores de dopamina (DA). EC fase I: Mejoría motora dosis-dependiente, pero MENOR de la esperada.
- Lanzamiento **OXB-102:** 2ª generación. Mayor producción de DA. Éxito EC fase I, en curso fase II.

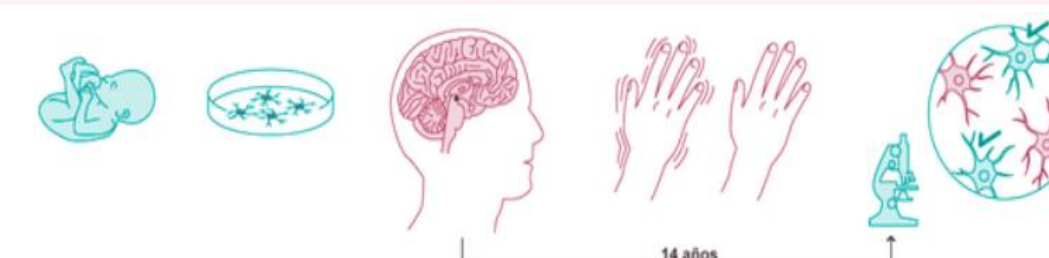
5. TERAPIA CELULAR EXPERIMENTAL

Restaurar niveles dopaminérgicos y disminuir síntomas motores inyectando células dopaminérgicas en el estriado.

Trasplante de neuronas dopaminérgicas obtenidas de fetos abortados

Beneficio clínico NO demostrado. Problemas

- Agregados de alfa-sinucleína
- Discinesias
- Dilema ético



Actualidad. Desarrollo de células madre autólogas:

- Células madre embrionarias:** Estudio preclínico: Supervivencia procedimiento. Restauración función motora. Limitaciones seguridad en humanos.
- Células madre pluripotentes inducidas (CMPI):** Reprogramar células de piel/sangre → CMPI → Células precursoras neuronas dopaminérgicas.
 - ✓ Evita rechazo inmunológico.
 - ✓ Éxito trasplante animales. EC en humanos.

CONCLUSIONES

- Continúa la búsqueda de tratamientos sintomáticos. En esta línea se encuentran: **Istradefilina**, antagonista de receptores A2A, pendiente de aprobación; la **ECP**, aprobada como terapia dirigida a suprimir los síntomas discapacitantes de la EP; y el **HIFU**, aplicado para tratar el temblor de pacientes con EP.
- Las **inmunoterapias** podrían proporcionar un nuevo mecanismo para que el propio organismo aumente su respuesta frente a alfa-sinucleína.
- La **terapia génica** surge como una vía prometedora para tratar la EP, aunque la modificación de la enfermedad con factores tróficos todavía no ha demostrado ser factible en humanos.
- La investigación en el campo de la **terapia celular** ha proporcionado una mejor comprensión de la enfermedad. A pesar de los últimos avances se sigue considerando sintomática más que modificadora de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JÁ. Actualización en la enfermedad de Parkinson. Rev Med Clin Condes 2016;27(3):363-379.
- Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. Nat Rev Drug Discovery. 2018; 17:804-22.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nature reviews Disease primers. 2017;3.
- Torti M, Vacca L, Stocchi F. Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: is it a promising strategy? Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018;19:1821-28.
- Elkhouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, Okun MS. Emerging therapies in Parkinson disease. Repurposed drugs and new approaches. Nat Rev Neurol 2019.
- Zella SMA, Metzendorf J, Ciftci E, Ostendorf F, Muhlack S, Gold R, et al. Emerging Immunotherapies for Parkinson Disease. Neurol Ther. 2018.