

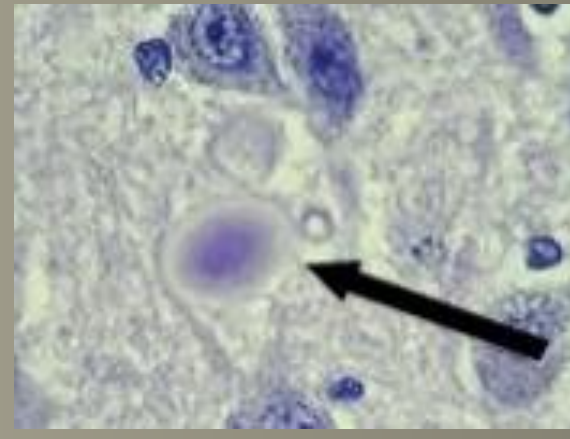
# ALFA SINUCLEÍNA COMO DIANA DE NUEVOS FÁRMACOS



LALESHKA DANIELA FAIFFER PARIONA  
FACULTAD DE FARMACIA – UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
JUNIO 2018

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que cursa con la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra*.



Un incremento de los niveles de  $\alpha$ -sinucleína se ha relacionado con la enfermedad, ya que es el principal componente de los cuerpos de Lewy, sustancia que presentan todos los pacientes afectados.

No hay un tratamiento curativo de la enfermedad ni de su curso. Los tratamientos actuales tratan de restaurar la función dopaminérgica perdida.

## OBJETIVOS

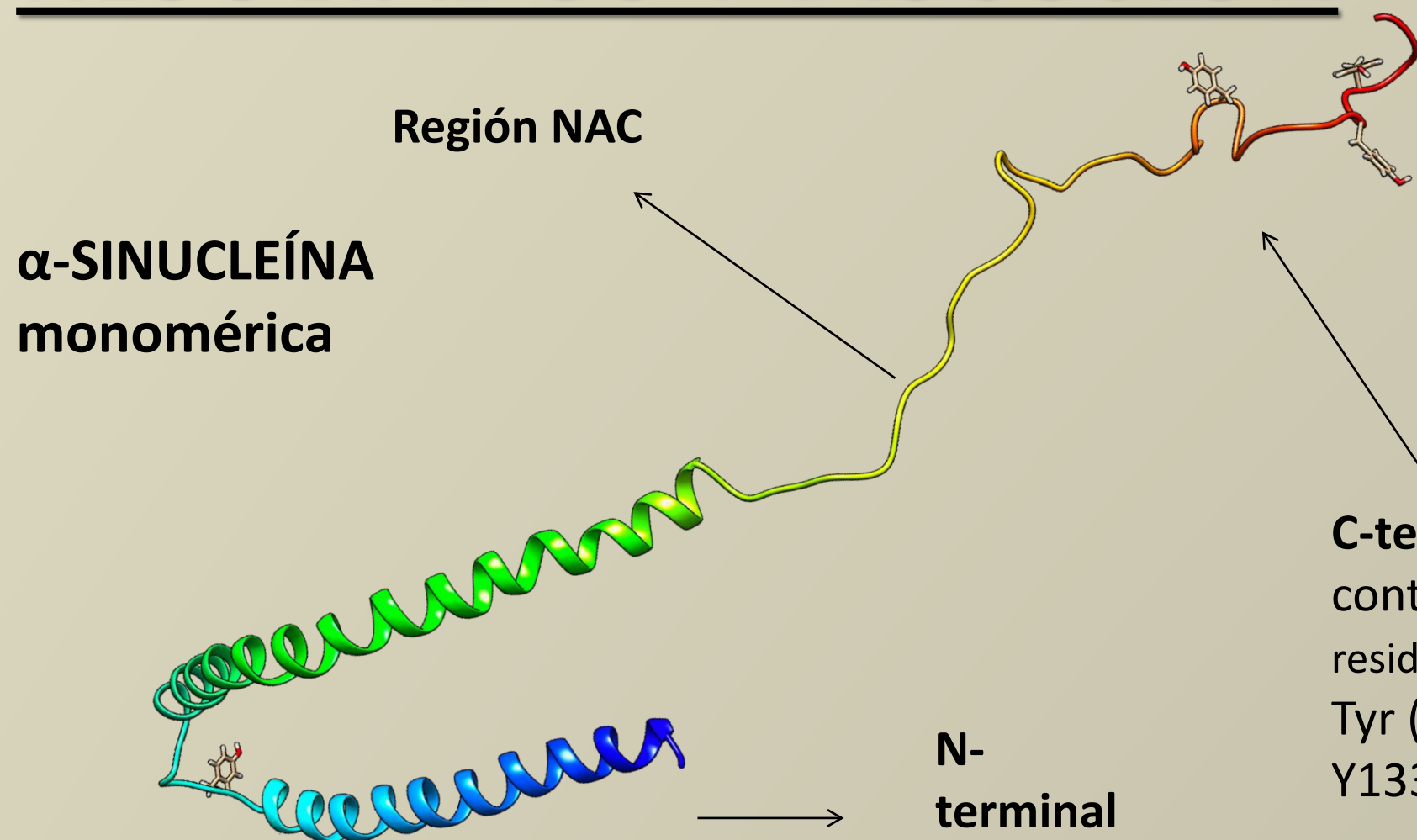
- Se analizará la  $\alpha$ -sinucleína como potencial diana terapéutica de la EP.
- Estudio de la estructura, posible función y metabolismo de la  $\alpha$ -sinucleína.
- Descripción de compuestos que han presentado acción inhibitoria frente a la proteína.

## METODOLOGÍA

El trabajo es una revisión bibliográfica. Se ha consultado bases de datos científicas como Pubmed, SciFinder, y Scielo. Chimera 1.11.2 se empleó para poder representar la estructura de  $\alpha$ -sinucleína y Qbeta obtenidas de Protein Data Bank (PDB)

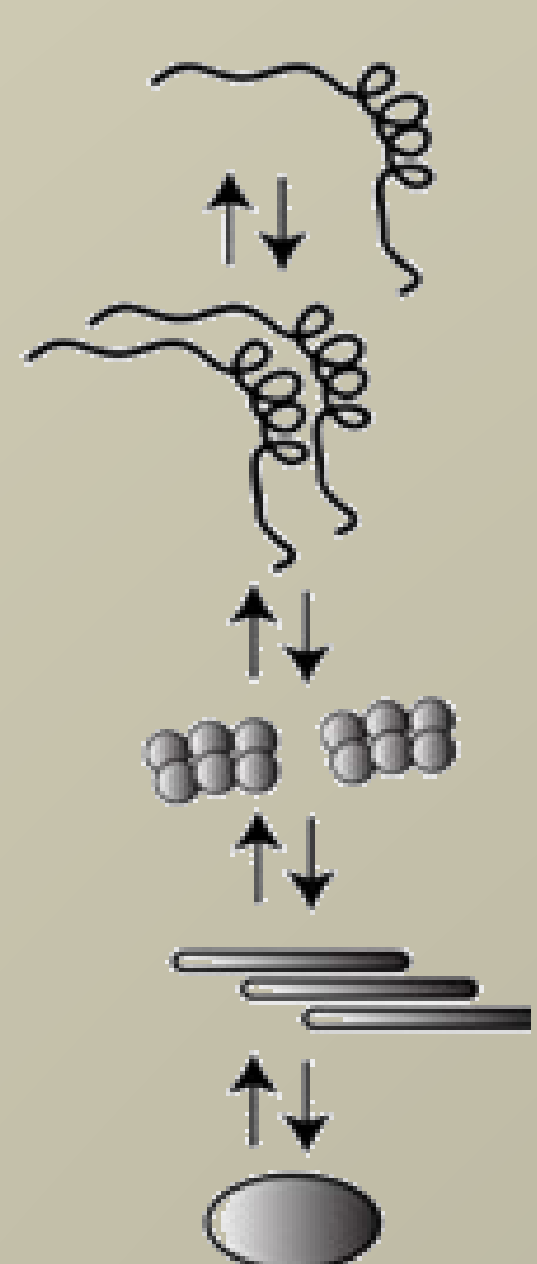


## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



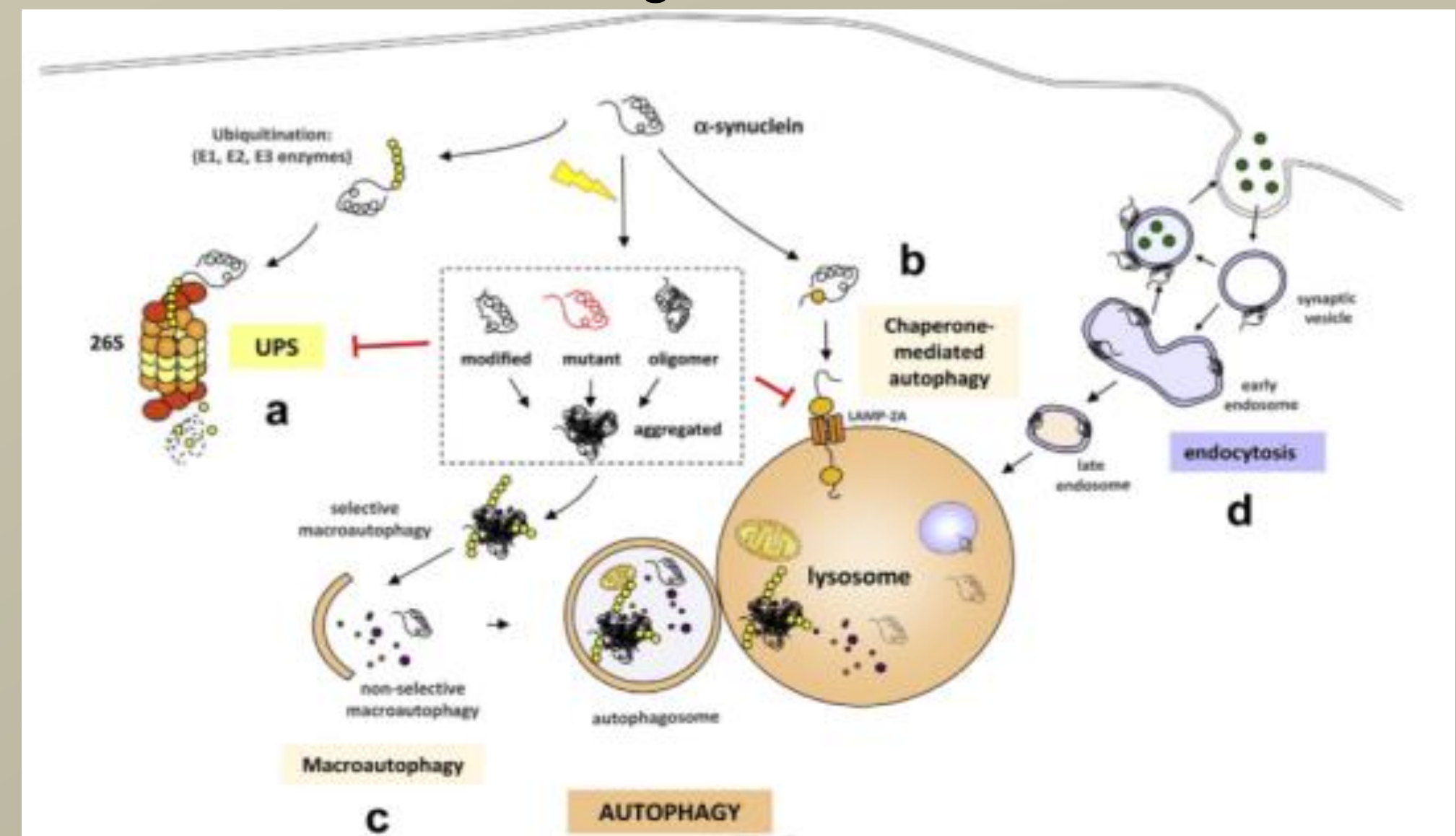
$\alpha$ -sinucleína es una proteína de localización presináptica que está codificada por el gen PARK 1 o SNCA. Perteneció al grupo de las proteínas denominadas "intrínsecamente desordenadas" y tiene 3 regiones bien diferenciadas (C-terminal, región NAC, N-terminal). En condiciones fisiológicas se encuentra formando tetrámeros que se forman a través de uniones ditirosínicas.

### Mecanismo de formación de los cuerpos de Lewy



Monómero de  $\alpha$ -sinucleína  
Dímero  
Protofibrilla  
Fibrilla  
Cuerpo de Lewy

### Rutas de degradación de $\alpha$ -sinucleína



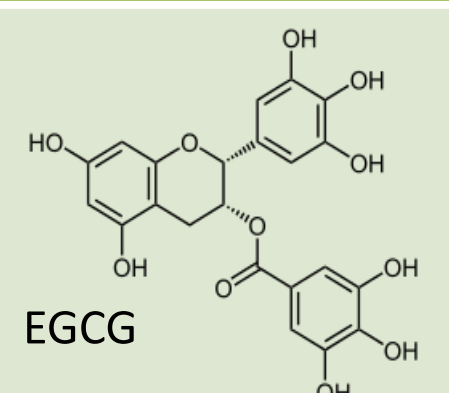
La  $\alpha$ -sinucleína se degrada principalmente por autofagia, el sistema UPS y a través de chaperonas; solo una pequeña parte se elimina por exocitosis. Cuando se ha instaurado la EP estas vías principales tienen la función reducida, por lo que se incrementa la salida por exocitosis. Así la proteína se propaga más fácilmente.

## INHIBIDORES DE $\alpha$ -SINUCLEÍNA

### Inhibidores de origen natural

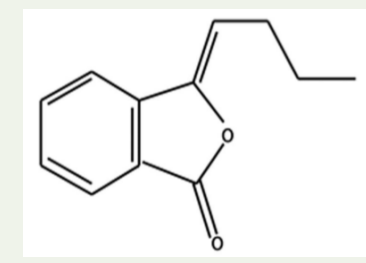
**Epigallocatequina galato (EGCG), RTmc, Ginsenosido Rb1**

Forman complejos con  $\alpha$ -sinucleína a través de los restos de tirosina (Y-125, 133 y 136) del C-terminal, evitando su agregación.



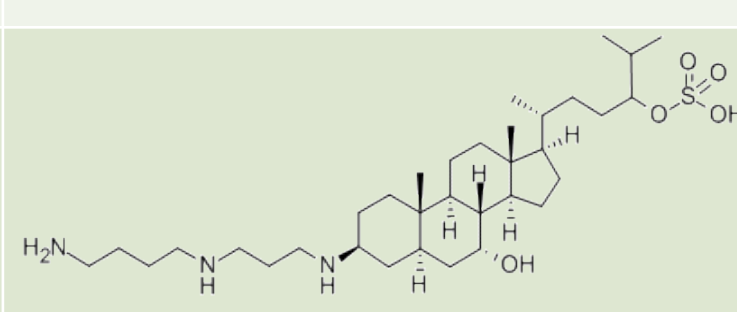
**N-butilidnftalida**

Incrementa la actividad del proteosoma, disminuyendo los niveles de  $\alpha$ -sinucleína



**Escualamina**

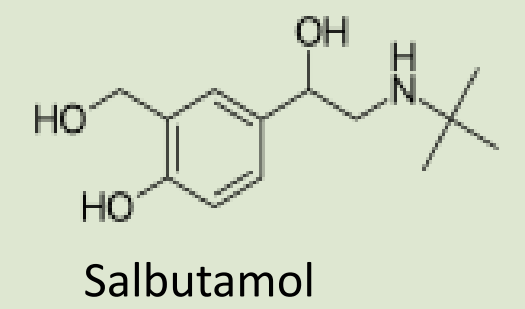
Evita la unión de  $\alpha$ -sinucleína a membranas biológicas



### Inhibidores cuya indicación no es antiparkinsoniana

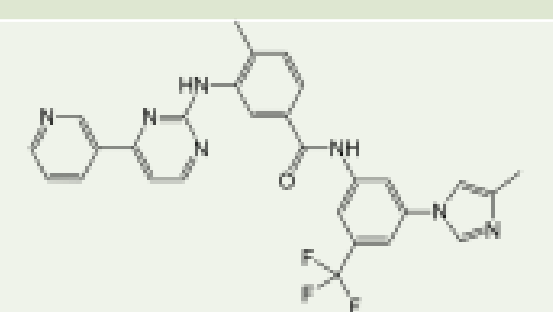
**Salbutamol, Metaprotenerol y Clembuterol**

Modulan la transcripción de SNCA a través de la acetilación de H3K27



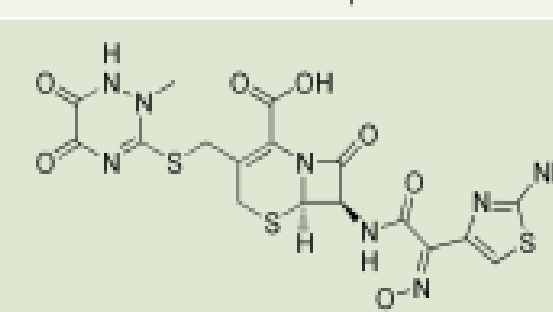
**Nilotinib**

Es capaz de atravesar la BHE e induce la autofagia al inhibir la tirosina quinasa Abl



**Ceftriaxona**

Impide la agregación de  $\alpha$ -sinucleína evitando la formación de protofibrillas



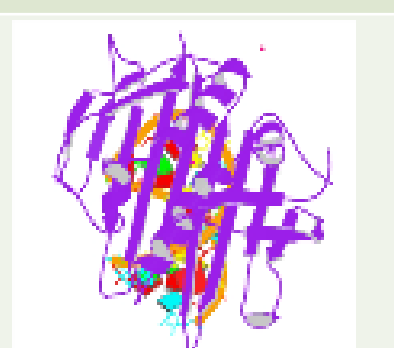
### Inhibidores en ensayo clínico

**RO7046015, BIIB054**

Anticuerpos específicos de  $\alpha$ -sinucleína en fase II

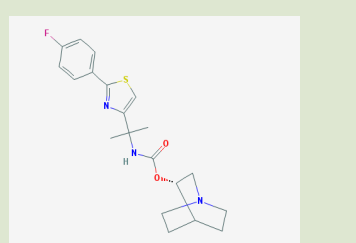
**PD01A, PD03A, Qbeta**

Vacunas capaces de estimular al SI a producir anticuerpos específicos frente a  $\alpha$ -sinucleína



**Venglustat**

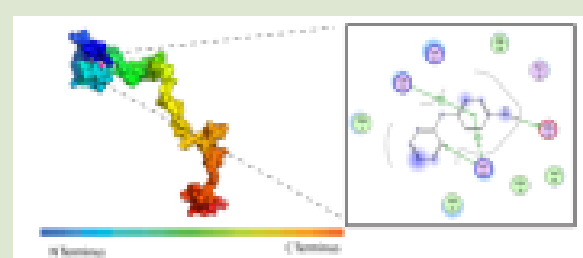
Capaz de atravesar la BHE e inhibe la actividad glucosilceramida sintasa



### Inhibidores de origen sintético

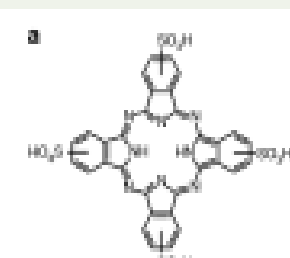
**ELN484228**

Efectiva en cultivos celulares que presentan sobreexpresión de  $\alpha$ -sinucleína.



**Tetrasulfonato de ftalocianina (PcTS)**

Se une a los restos Y39 (Tyr) y F94 (Phe) liberando al dominio NAC que se une a vesículas.



## CONCLUSIÓN

- La enfermedad de Parkinson se asocia a la sobreexpresión o incremento de  $\alpha$ -sinucleína
- Las posibles formas de abordar este problema son: evitar la formación de agregados y el restablecimiento de los sistemas celulares de degradación de  $\alpha$ -sinucleína.
- Algunos compuestos candidatos presentan gran afinidad por la región NAC o por la región C-terminal, regiones implicadas en el mal plegamiento proteico.
- Se puede considerar prometedor el desarrollo de anticuerpos y vacunas capaces de estimular al sistema inmunitario en presencia de  $\alpha$ -sinucleína

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kingwell K (2017) Zeroing in on neurodegenerative alpha-synuclein. *Nature Rev Drug Discov* 16: 371-373.
2. Doucet M, El-Turabi A, Zabel F, Hunn BHM, Bengoa-Vergniory N, Cioroch M, et al. (2017) Preclinical development of a vaccine against oligomeric alpha-synuclein based on virus-like particles. *PLOS ONE* 12: e0181844.
3. Pagan F, Hebron M, Valadez EH, Torres-Yaghi Y, Huang X, Mills RR, et al. (2016) Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia. *J Parkinson Dis*. Julio; 6: 503-517.
4. Reeve A, Ludtmann M, Angelova P, Simcox E, Horrocks M, Klenerman D, et al. (2015) Aggregated alpha-synuclein and complex I deficiency: exploration of their relationship in differentiated neurons. *Cell Death Dis* 6: e1820.