



ALFA-SINUCLEÍNA COMO DIANA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

Paloma Álvarez García

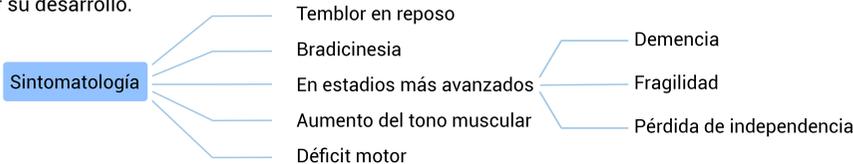
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

Introducción

La **enfermedad de Parkinson (EP)** es la segunda patología neurodegenerativa más común tras la enfermedad de Alzheimer y se estima que afecta aproximadamente al 1% de la población mayor de 65 años.

Se produce una disminución de dopamina en el cuerpo estriado resultante de una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la *Substantia Nigra Pars Compacta*.

Su tratamiento actual se basa en una terapia sintomática para mejorar la calidad de vida del paciente, sin ser posible frenar o revertir su desarrollo.



Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica de las características de la alfa-sinucleína, su implicación en la EP, y una breve descripción de los compuestos que tengan como diana esta proteína y cuya aplicación terapéutica pueda ser la EP.

Material y métodos

Búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos científicas como Pubmed, Dialnet, Botplus y Science Direct, entre otras.

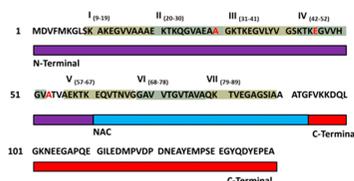
Se han utilizado palabras clave en inglés como "Alpha-Synuclein", "Alpha-Synuclein aggregation" y "Alpha-Synuclein as a Therapeutic Target".



Resultados y discusión

1. Alfa-sinucleína

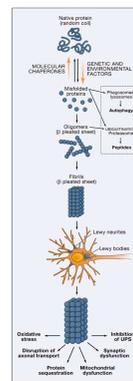
- Proteína neuronal, pequeña y soluble.
- Codificada por el gen SNCA localizado en el brazo largo del cromosoma 4.
- Se expresa abundantemente en el cerebro, predominando en las terminaciones nerviosas presinápticas.



2. Alfa-sinucleína y enfermedad de Parkinson

Hallazgos de la vinculación de la alfa-sinucleína con la EP :

- El descubrimiento de que las mutaciones puntuales en el SNCA son patógenas para las formas familiares de la EP.
- La alfa-sinucleína es el componente principal de los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy en la EP idiopática o esporádica.



3. Alfa-sinucleína como diana terapéutica



Compuestos dirigidos contra la alfa-sinucleína

Escualamina	Inhibe la agregación de la alfa-sinucleína a través de la unión competitiva en la superficie de las vesículas lipídicas.		Irisflorentin	Previene la acumulación de la alfa-sinucleína.	
Nortriptilina	Inhibe la agregación de la alfa-sinucleína al unirse directamente a la forma monomérica soluble.		Manosilglicerato	Disminuye significativamente la agregación de la alfa-sinucleína.	
Ceftriaxona	Bloquea la polimerización de la alfa-sinucleína <i>in vitro</i> .		N-Butilidentalida	Reduce la degeneración neuronal dopaminérgica y atenúa la acumulación de la alfa-sinucleína.	
Onjisaponina B	Acelera la eliminación de proteínas mutantes sobreexpresadas y reduce la oligomerización de la alfa-sinucleína.		PRX002	Modula la alfa-sinucleína sérica de manera segura y de forma dependiente de la dosis.	
Entacapona y tolcapona	Inhiben la fibrilación de la alfa-sinucleína <i>in vitro</i> .		ELN484228	Mejora las alteraciones inducidas por la alfa-sinucleína: dinámica vesicular alterada, neurotoxicidad y retracción de las neuritas.	
KYP-2047	Reduce la agregación de la alfa-sinucleína en modelos celulares y animales de la EP.		Glutamina	Regula positivamente la degradación de la alfa-sinucleína en células PCT2.	
Ginsenosido Rb1	Inhibidor de la fibrilación y la toxicidad de la alfa-sinucleína.		Acetilcorinolina	Reduce la degeneración neuronal dopaminérgica y previene la agregación de la alfa-sinucleína.	

Terapias en fase de ensayo clínico

- Roche** tiene a su anticuerpo RO7046015 en un ensayo de fase II dirigido contra la alfa-sinucleína.
- Biogen** está estudiando su anticuerpo BII054 y **AFFIRIS** está desarrollando dos vacunas (PD01A y PD03A) que estimulan al sistema inmune a crear sus propios anticuerpos contra la alfa-sinucleína.
- En colaboración con UCB, **NEUROFORGE THERAPEUTICS** ha completado con éxito ensayos de seguridad de su molécula NPT200-11, un estabilizador de alfa-sinucleína.
- SANOFI** tiene en fase de ensayo II a su molécula SAR402671 inhibidora de la glucosilceramida sintasa, que evita la agregación de la alfa-sinucleína.

Conclusiones

- Los avances en la investigación de fármacos dirigidos a remitir o frenar el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el mal plegamiento de proteínas están siendo complicados.
- Durante los últimos años, los estudios revisados sugieren que los agentes terapéuticos dirigidos directamente contra la alfa-sinucleína, mediante distintas estrategias, podrían tener potenciales efectos modificadores de la enfermedad.
- La falta de tratamientos terapéuticos curativos para la EP es hoy en día una realidad muy cercana. El descubrimiento de fármacos para la EP, sin duda, revolucionaría el tratamiento por segunda vez desde la introducción de la levodopa para la terapia sintomática, ofreciendo así perspectivas de recuperación y prevención de la EP y las sinucleinopatías relacionadas.

Bibliografía

- Xu, L., & Pu, J. (2016). Alpha-synuclein in Parkinson's disease: from pathogenic dysfunction to potential clinical application. *Parkinson's Disease*, 2016.
- Lee, V. M. Y., & Trojanowski, J. Q. (2006). Mechanisms of Parkinson's disease linked to pathological α -synuclein: new targets for drug discovery. *Neuron*, 52, 33-38.
- Wong, Y. C., & Krainc, D. (2017). α -Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 23, 1.
- Masuda, M., Suzuki, N., Taniguchi, S., Oikawa, T., Nonaka, T., et al. (2006). Small molecule inhibitors of α -synuclein filament assembly. *Biochemistry*, 45, 6085-6094.