



"α-SINUCLEÍNA COMO DIANA PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS"

RAQUEL GARCÍA SANZ

OBJETIVOS:

- 1 Conocer la estructura, función, mecanismos y aplicaciones de la proteína α-sinucleína, así como de sus enfermedades asociadas.
- 2 Conseguir información actual de las posibles soluciones terapéuticas que frenen el grave problema de toxicidad que supone el plegamiento de esta proteína.
- 3 Seguimiento del desarrollo de fármacos dirigidos.

METODOLOGÍA:

Buscadores:

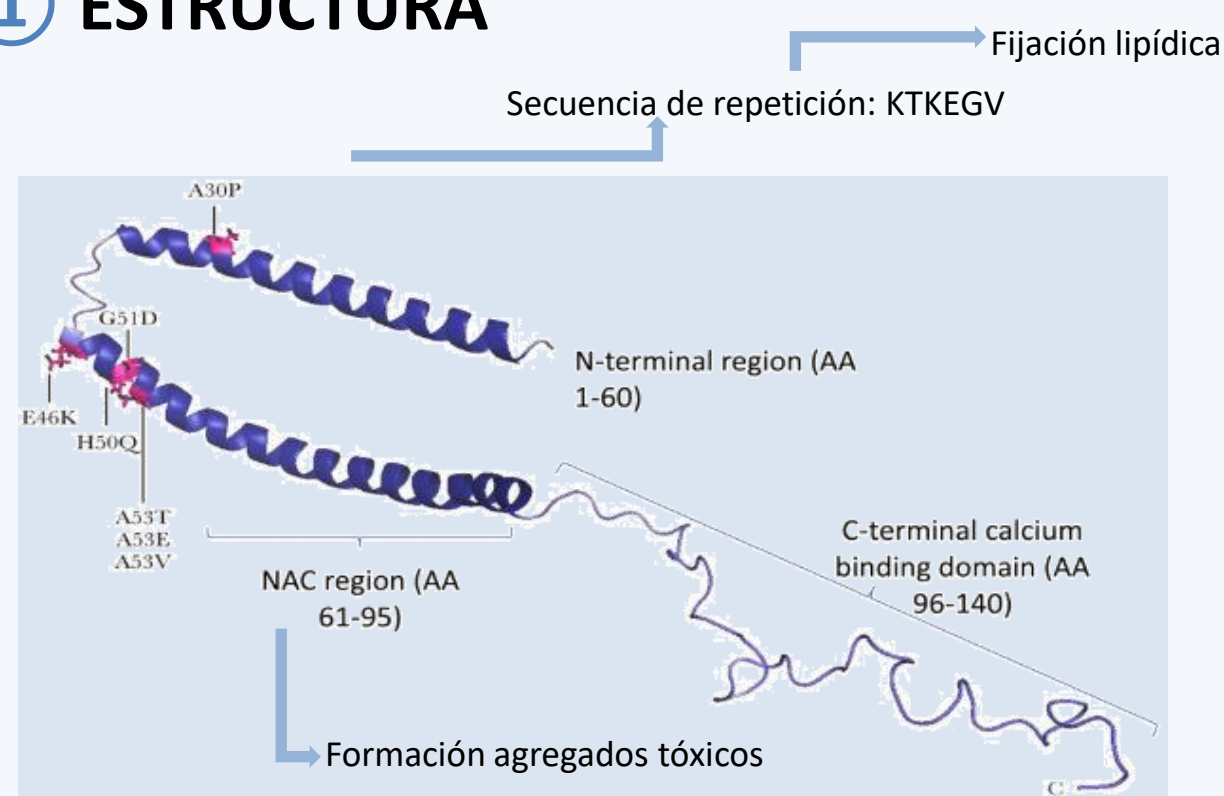


También se han empleado una serie de artículos científicos actuales de fiabilidad confirmada

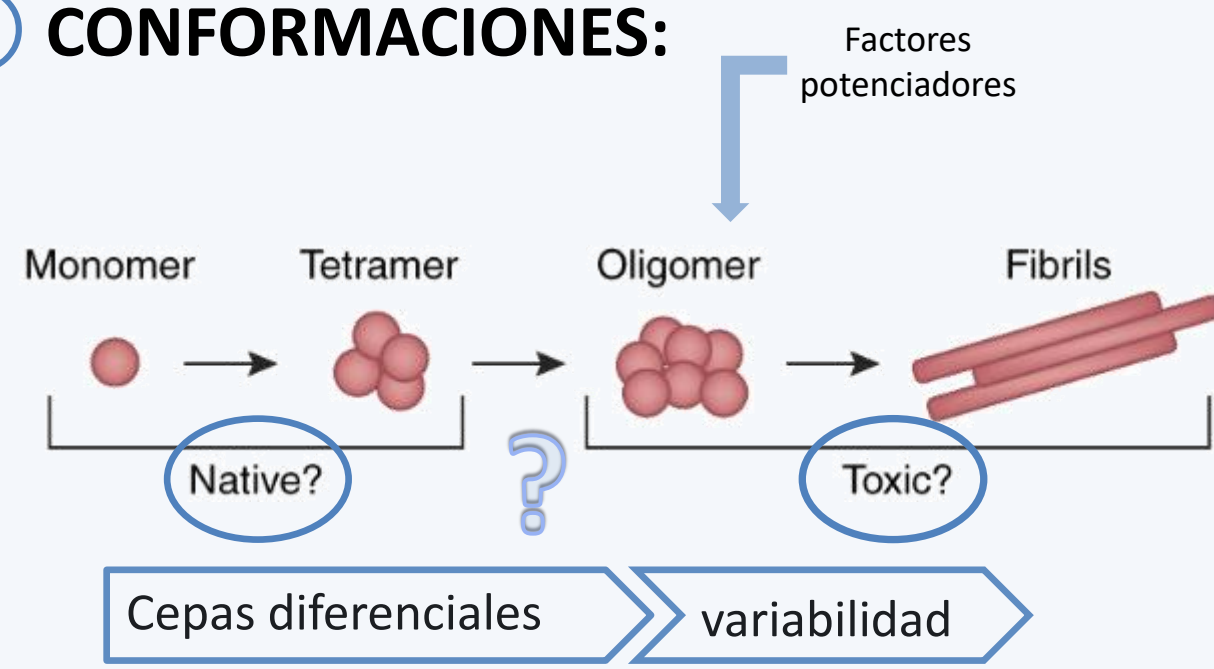
Palabras clave: α-sinucleína, sinucleinopatías, proteinopatías, enfermedad de Parkinson, toxicidad, terapéutica, mecanismos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

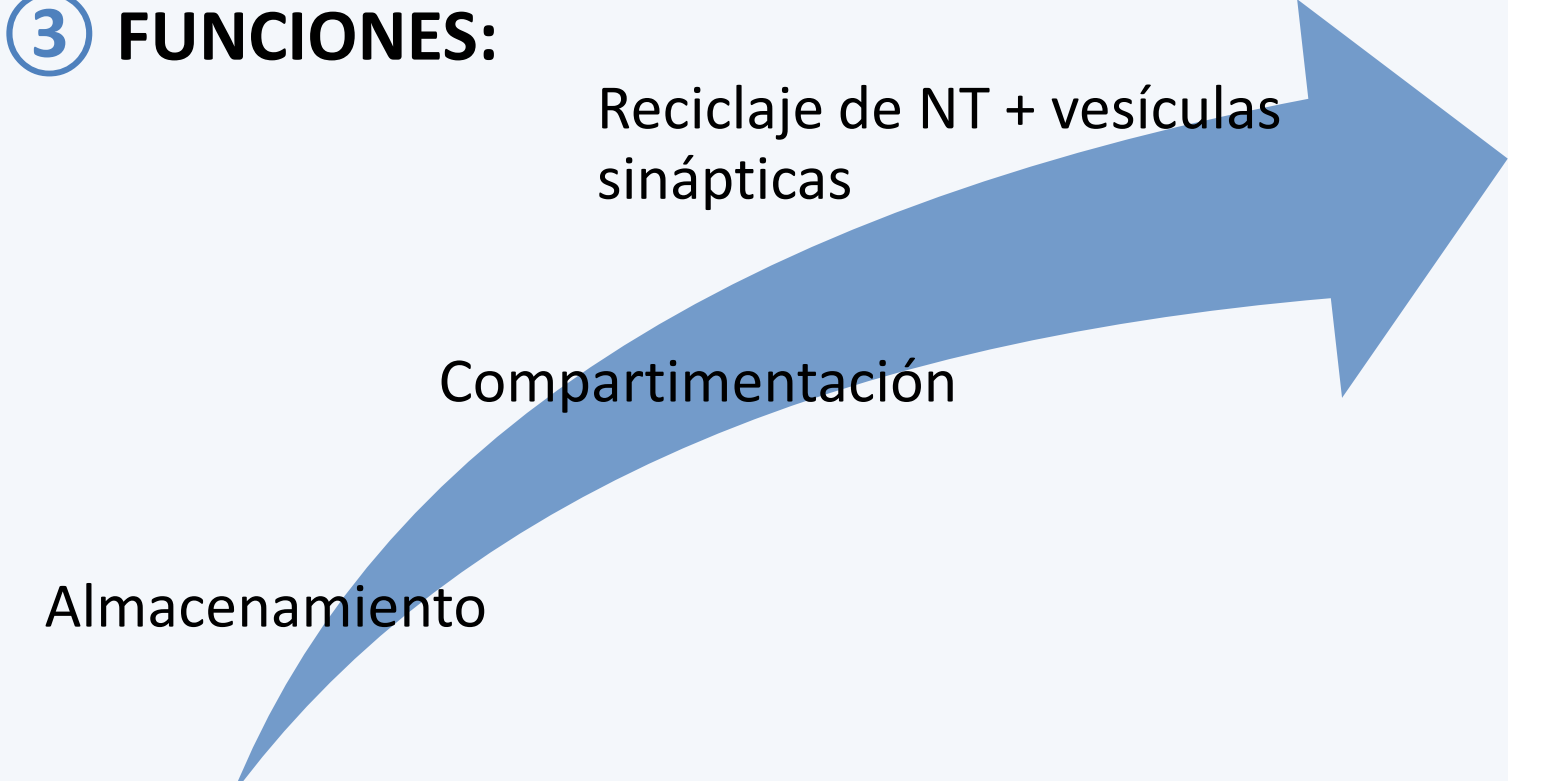
1 ESTRUCTURA



2 CONFORMACIONES:



3 FUNCIONES:

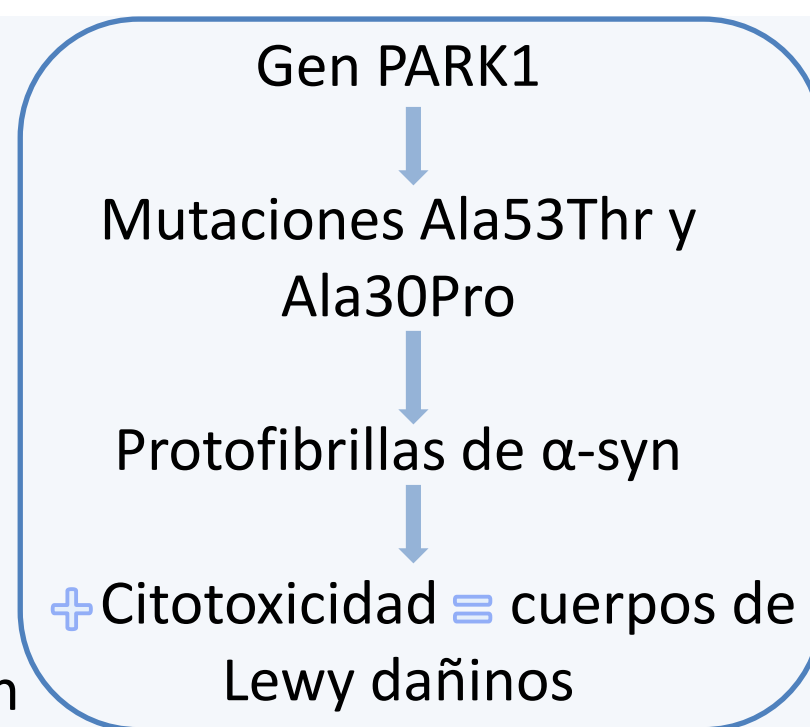


4 CUERPOS DE LEWY (LB):

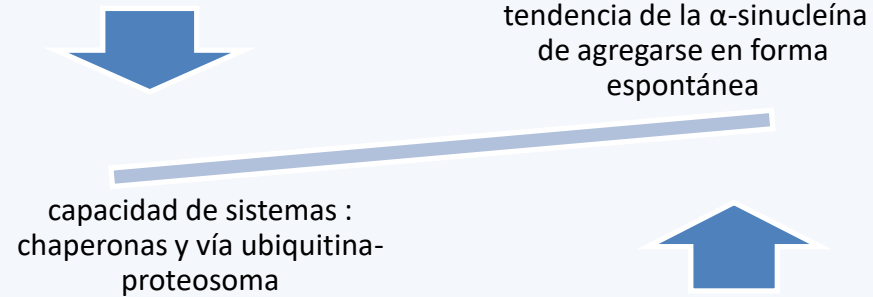
QUÉ SON: inclusiones eosinófilas de la sustancia negra de neuronas dopaminérgicas

COMPONENTE PRINCIPAL: α-sinucleína

APLICACIÓN: marcadores patológicos de la enfermedad del Parkinson → otras enfermedades neurodegenerativas?



Formación depende de:



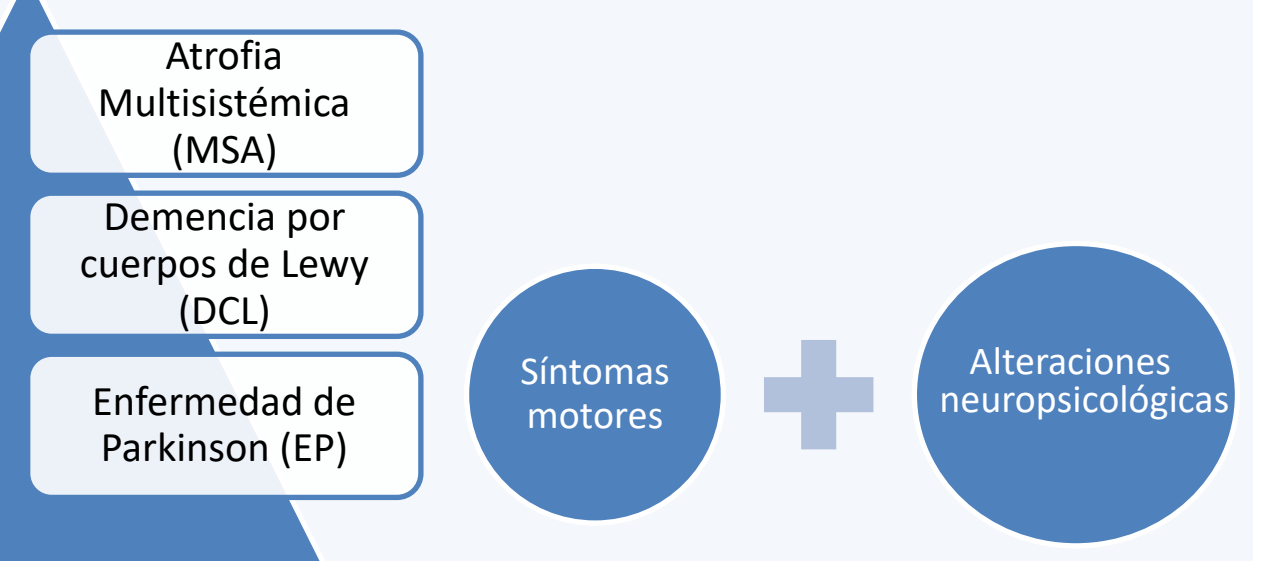
Etapas:

1. Aparición de monómeros de α-syn en disposición β-helicoidal o protofibrillas
2. Formación de oligómeros de protofibrillas
3. Formación de fibrillas amiloides
4. Agregación de las fibrillas en forma de LB

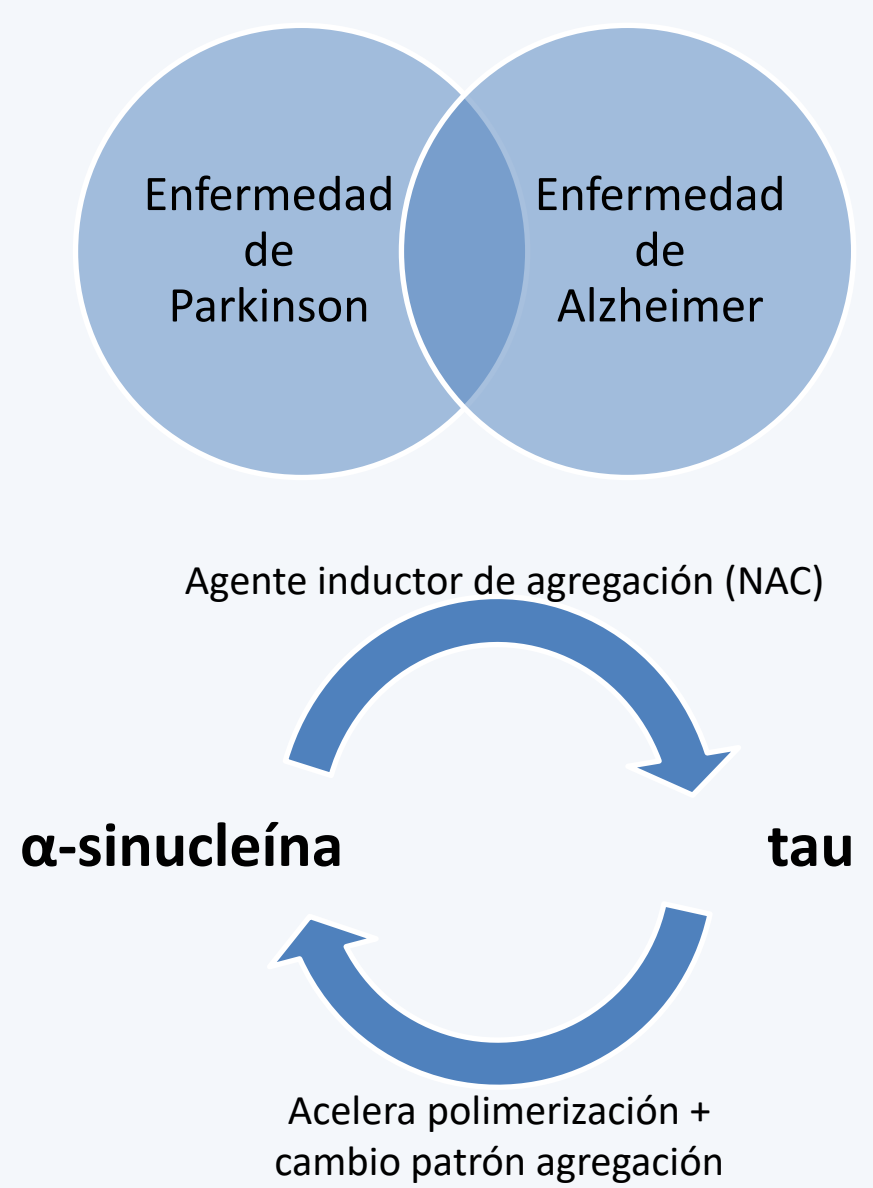
5 SINUCLEINOPATÍAS:

QUÉ SON: enfermedades neurodegenerativas

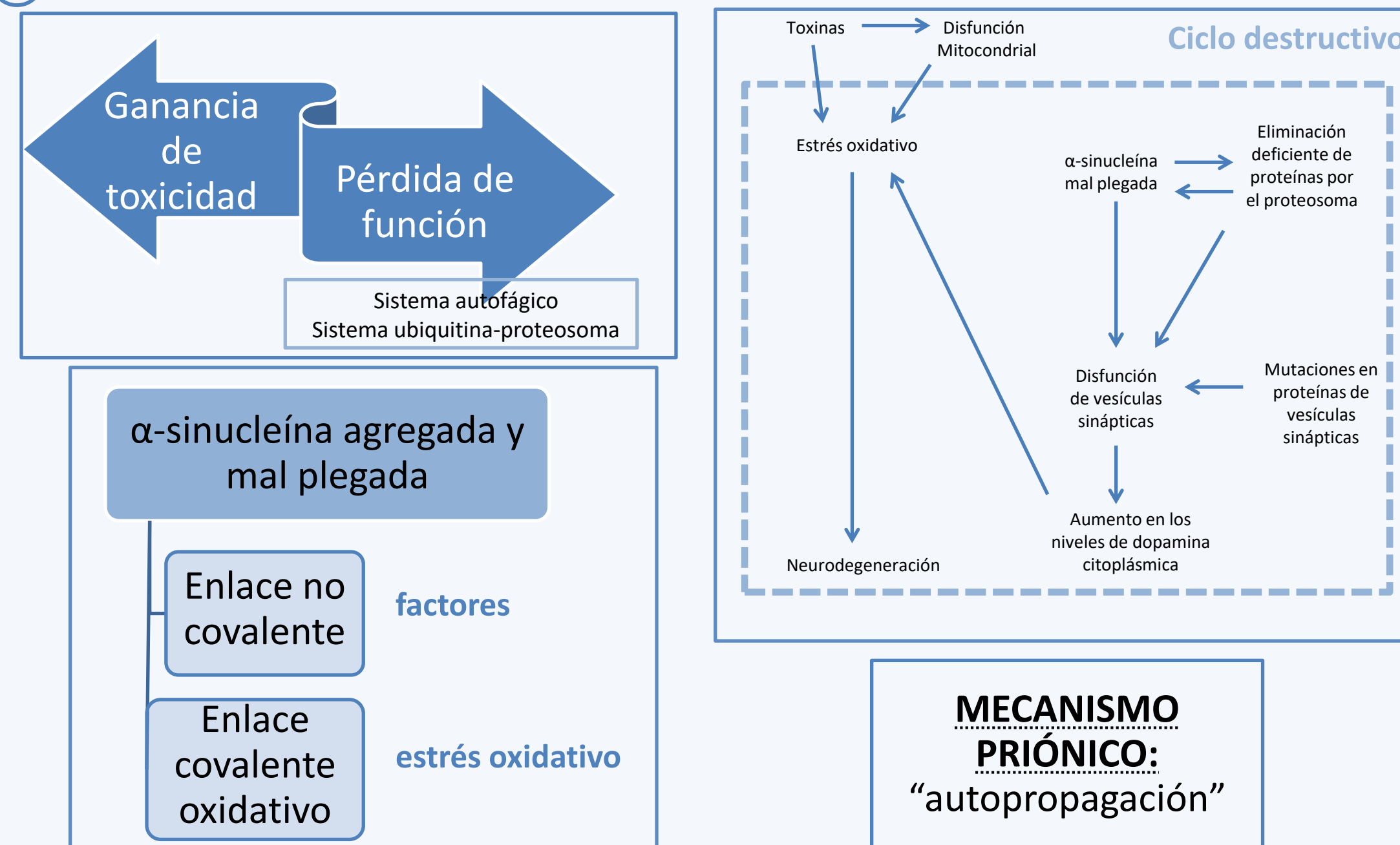
HIPÓTESIS → acumulación de α-sinucleína mal plegada o depósito anormal de la proteína en el citoplasma de neuronas o de células gliales



6 CONEXIÓN EP-EA



7 MECANISMOS DE TOXICIDAD:

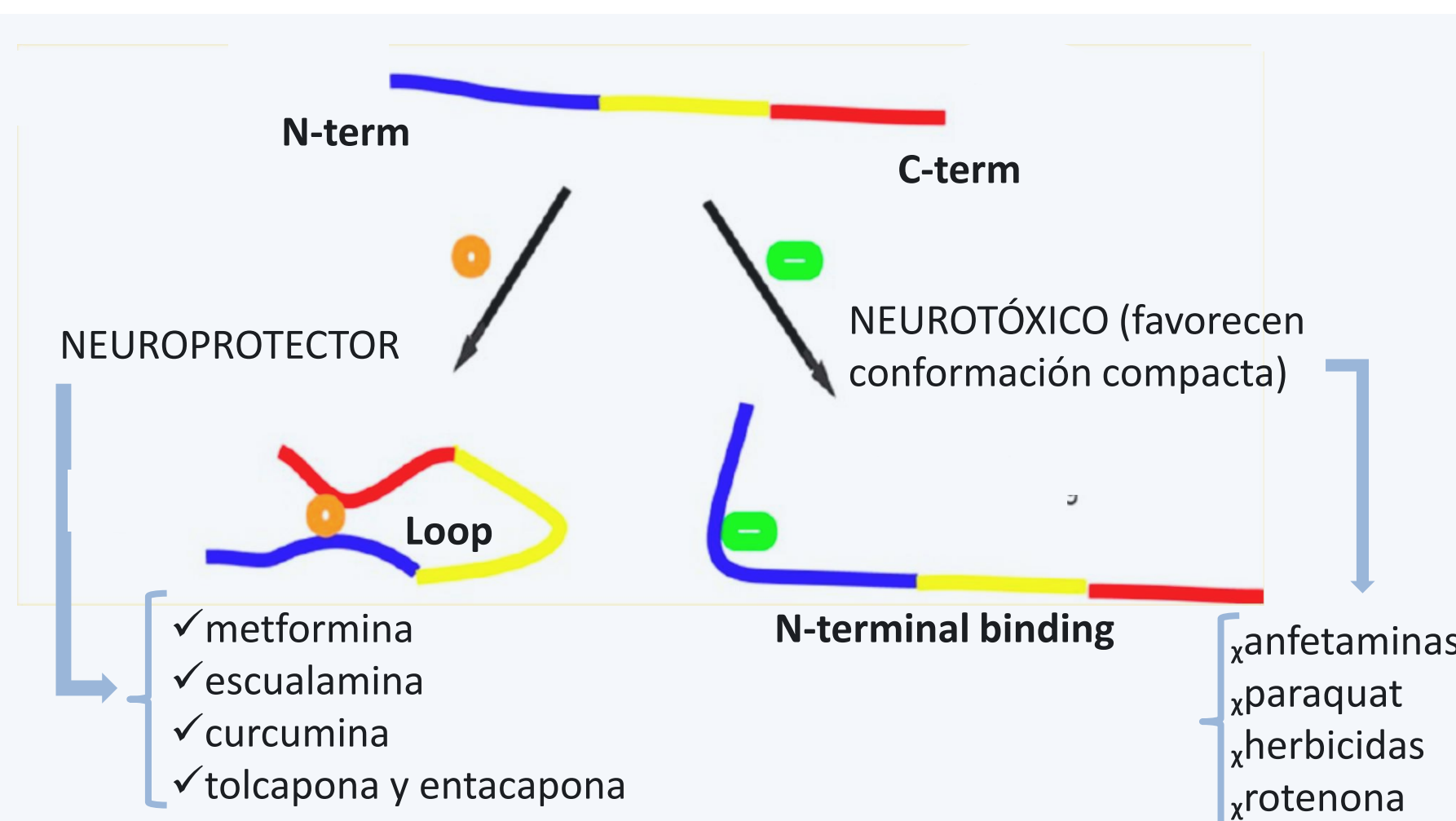


9 FÁRMACOS DIRIGIDOS

Objetivos en estudio:

Activación Gcsa: degrada α-sinucleína + enzima con sustratos bien definidos	Control de la neuroinflamación (candesartán, cilexetil, hipoesóxido, lenalidomida)	Reducir neurodegeneración dopaminérgica (FK506 o AZD1480)
---	--	---

Dificultades ↔ Variabilidad



8 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

¿ marcador biológico?

- 1 ↓ síntesis: siRNA
- 2 ↑ degradación:
* ubiquitín-ligasas
* fosforilación S129
* enzima Gcsa
* proteínas lisosómicas
- 3 ↓ agregación:
* tetrasulfonato de ftalocianina de porfirina
* inmunización pasiva
* moléculas pequeñas
- 4 Bloqueo de la propagación:
inmunización pasiva (Ac)
- 5 Inmunización activa:
vacunación
- 6 Chaperonas dirigidas
- 7 Reequilibrar red proteostática: imTOR y HSF1

CONCLUSIONES:

α-Sinucleína: proteína compuesta por 140 aa y tres regiones diferenciadas

varios mecanismos tóxicos
efecto perjudicial
diversas patologías: sinucleinopatías

Investigación activa:
● mecanismos de toxicidad
● conformaciones
● formación de cuerpos de Lewy

Terapéutica:
Objetivos terapéuticos
Potenciales fármacos candidatos

Esencial continuar con la investigación

BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE:

- Fernández Espejo E. (2013) Agregación de alfa sinucleína y degeneración parkinsoniana. Fisiología, 17-19.
- Lingjia X, Jiali P. (2016) Alpha-synuclein in Parkinson's disease: from pathogenic dysfunction to potential clinical application. Hindawi Publishing Corporation. Parkinson's Disease. Volume 2016, Article ID 1720621.
- Sweeney P, Park H, Baumann M, Dunlop J, Frydman J, Kopito R et al. (2017) Protein misfolding in neurodegenerative diseases: implications and strategies. Transl Neurodegener. 6(6).
- Wong YC, Krainc D. (2017) α-Synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. Nature Medicine. 23(2): 1-13.
- Kam Yin Chan D, Hua Xu Y, Kar Man Chan L, Braid N and Mellick GD. (2017) Minireview on initiatives to interfere with the propagation and clearance of alpha-synuclein in Parkinson's disease. Transl Neurodegener. 6(33).
- Kakish J, Lee D and Lee JS. (2015) Drugs that bind to α-synuclein: neuroprotective or neurotoxic. ACS Chem Neurosci. 6(12).
- Brundin P, Dave KD, Kordower JH. (2017) Therapeutic approaches to target alphasynuclein pathology. Exp Neurol. 298 (Pt B): 225-235.