



"ALFA-SINUCLÉINA COMO DIANA EN DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS"

SANTIAGO TÉBAR LARA.

Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Farmacia.

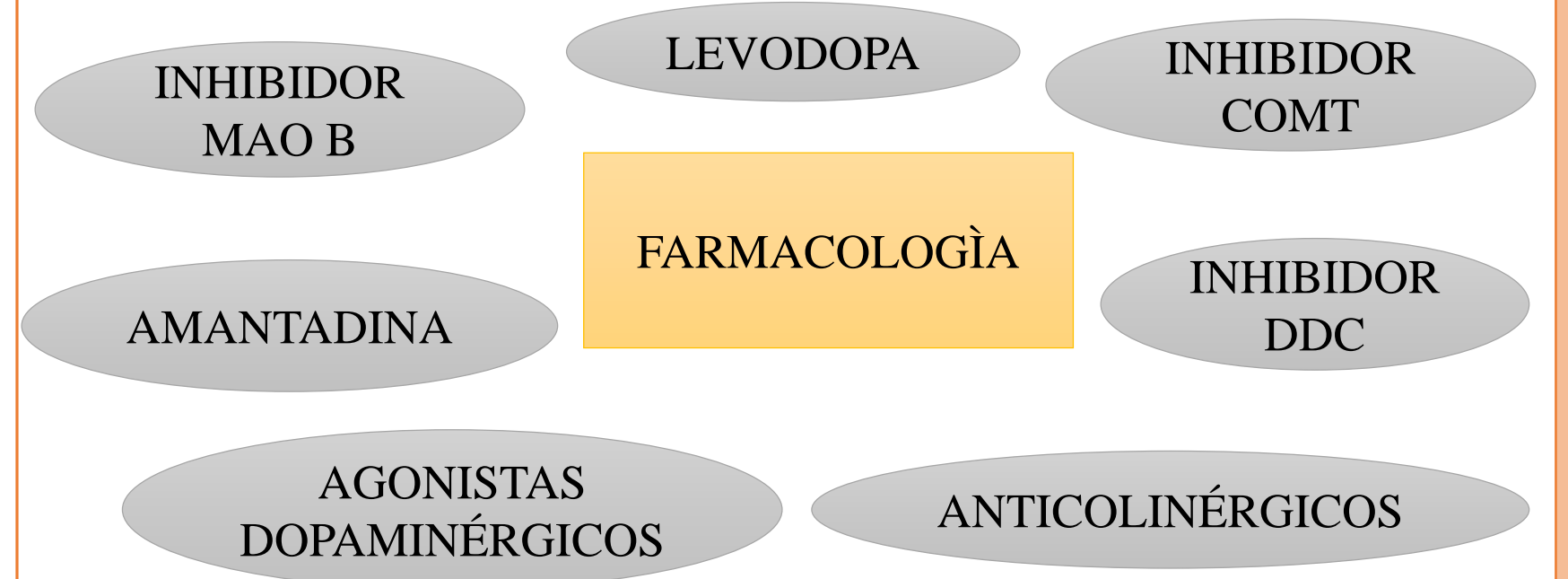
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 bajo el nombre de parálisis agitante. Es una enfermedad neurológica idiopática, progresiva e irreversible.

Se produce una pérdida sustancial de dopamina en el núcleo estriado como resultado de una pérdida relativamente selectiva de neuronas dopaminérgicas en la Substantia Nigra Pars Compacta (SNPC).

La base actual del tratamiento de la enfermedad trata de restituir la función dopaminérgica, mediante el aumento del contenido de dopamina o el estímulo adecuado de los receptores dopaminérgicos, enfocada a paliar los síntomas de la enfermedad ya que no hay una cura.

Los síntomas se dividen en dos grupos: motores y no motores. En los motores, la bradicinesia siempre debe estar presente para diagnosticar la EP, acompañada por cualquiera de los otros.



OBJETIVOS COMPRENDER:

- Estructura de la alfa-sinucleína, sus funciones y mecanismos de acción.
- La formación de agregados tóxicos de la proteína.
- Últimos avances en terapéutica dirigidos contra esta proteína.

METODOLOGÍA

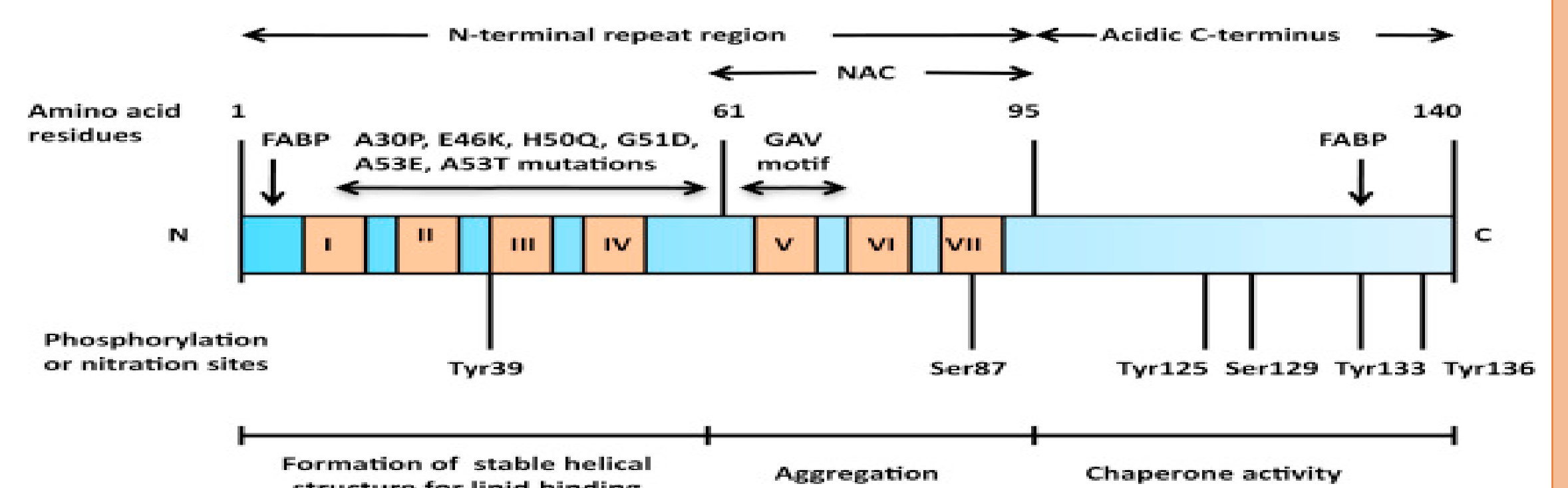
Se ha realizado una revisión bibliográfica mediante una búsqueda a través de diferentes bases de datos científicas como ScienceDirect, PubMed, Scielo y ScienceDirect, además de diferentes artículos científico de fiabilidad confirmada. También se ha utilizado información de libros de farmacología. Para realizar la búsqueda, se han utilizado palabras clave como: "parkinson's disease", "Alpha-synuclein toxicity", "Alpha synuclein aggregates", "Alpha synuclein target".



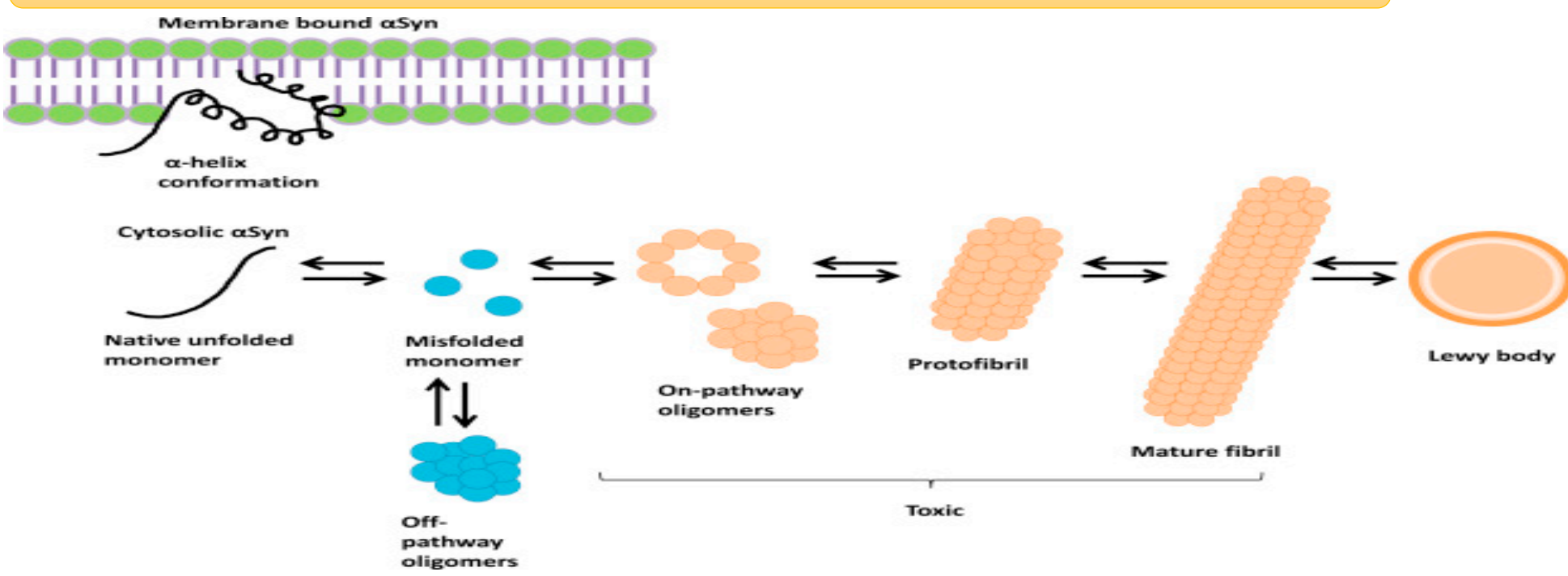
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. ALFA SINUCLEÍNA

- Es un proteína codificada por el gen SNCA, de 140 aminoácidos.
- Se divide en tres dominios: la región amino-terminal; el segmento hidrofóbico central; y el extremo carboxílico.
- Se encuentra en terminaciones nerviosas presinápticas del cerebro, y se involucra en la compartimentación, almacenamiento, tráfico y reciclaje de neurotransmisores. Se degrada por el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía autofágica-lisosomal.



2. CUERPOS DE LEWY Y CONFORMACIONES

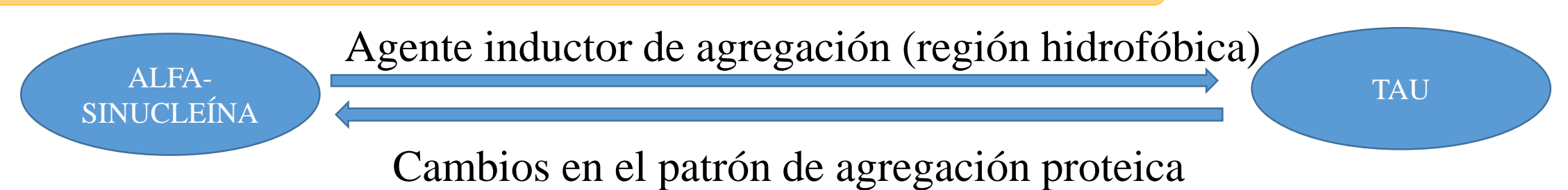


Los cuerpos de Lewy (CL) son agregados intraneuronales anormales de proteínas. Los CL se presentan en dos formas: la forma clásica; y la forma cortical. Las neuritas de Lewy son formaciones proteicas similares a los cuerpos de Lewy. La formación de CL se desarrolla a partir de agregados anormales de alfa-sinucleína, que puede agregarse de manera covalente o no covalente, en las siguientes etapas:

- 1) Aparición de monómeros de alfa-sinucleína en disposición beta-helicoidal o protofibrillas.
- 2) Formación de oligómeros de protofibrillas.
- 3) Formación de fibrillas amiloides.
- 4) Agregación de las fibrillas en Cuerpos de Lewy.

La alfa-sinucleína tiene tendencia a autoagregarse, mientras que tau no, necesitando de un agente inductor. La alfa-sinucleína podría actuar como un agente inductor de la polimerización de tau a través de su región hidrofóbica NAC, mientras que tau acelera la agregación de la alfa-sinucleína promoviendo la formación de pequeñas inclusiones en modelos celulares.

3. RELACIÓN ENTRE PARKINSON Y ALZHEIMER



4. ALFA-SINUCLÉINA COMO DIANA TERAPÉUTICA

Escualamina	Compite con la alfa-sinucleína por los sitios de unión en la superficie de vesículas, inhibiendo la agregación.	
Agonistas β 2-adrenérgicos	Sus ligandos modulan la transcripción del gen SNCA, acetilando sus promotores y potenciadores. Los agonistas activan el receptor.	
Ginsenosido Rb1	Protege a las neuronas dopaminérgicas de la muerte celular e inhibe la fibrilación de la alfa-sinucleína.	
N-butilidftalida	Reduce la neurodegeneración DA y disminuye la acumulación de alfa-sinucleína por activación de la proteína reguladora Nrf2.	
ELN484224	Revierte la discapacidad fagocítica inducida por la alfa-sinucleína y protege a las neuronas DA de los efectos tóxicos de la sobreexpresión de A53T.	
Ceftriaxona	Se une a la alfa-sinucleína por la región carboxiterminal involucrada en la formación de las fibrillas amiloides.	

Simvastatina	↓ la expresión de moléculas proinflamatorias, protegiendo a las neuronas DA, restaurando las fibras estriatales y mejorando la función motora.	
Nilotinib	Degrada la alfa-sinucleína mal plegada vía autofagia, reduciendo el estrés oxidativo. Mejora las funciones motoras y cognitivas dañadas.	
Curcumina	Inhibe la generación de estrés oxidativo y favorece el reabastecimiento de los niveles de glutatión.	

4.1. INMUNOTERAPIA

- Los laboratorios Roche y Biogen están desarrollando anticuerpos específicos contra la alfa-sinucleína, RO7046015 y BIIB054, ambos en fase II de ensayos clínicos. El primero redujo la neurodegeneración y la propagación de la alfa-sinucleína (AS).
- Affiris está desarrollando dos vacunas, PD01A y PD03A, que estimulan al sistema inmune a crear sus propios anticuerpos que se unen a las fibrillas de AS.
- Neuropore therapies y UCB desarrollan un pequeño péptido inhibidor que inhibe el plegamiento de la alfa-sinucleína, y Proclara Biosciences un péptido similar, el NPT088.
- Sanofi Genzyme desarrolla el SAR402671, en fase II, una pequeña molécula que inhibe el metabolismo de los glucoesfingolípidos, reduciendo la agregación proteica.

CONCLUSIÓN

- Los esfuerzos por mejorar los tratamientos disponibles para las enfermedades neurodegenerativas se están viendo frenados por la difícil comprensión y etiología de dichas enfermedades.
- El descubrimiento de que la proteína alfa-sinucleína es una de las principales causas de algunas de las formas de la enfermedad de Parkinson ha permitido que comiencen a desarrollarse compuestos dirigidos contra esta molécula, actuando sobre diferentes etapas del metabolismo de la misma.
- Los nuevos enfoques en investigación parecen ser prometedores, pues se está abriendo un amplio abanico terapéutico de compuestos que ya han demostrado resultados positivos en pacientes con la enfermedad de Parkinson o en modelos animales, y que, de llegar a comercializarse, podrían ser muy útiles para ayudar a frenar el desarrollo de esta enfermedad neurodegenerativa en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moussaud, S., Jones, D., Moussaud-Lamodièrè., Delenclos, M., Ross, O., McLean, P. (2014). *Alpha-synuclein and tau: teammates in neurodegeneration?*. *Mol. Neurodegener.* 9, 43.
2. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, M.A., Portoles, A. *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Madrid: Panamericana. 2018.
3. 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

