



# LA $\alpha$ -SINUCLEÍNA COMO DIANA EN EL DISEÑO DE FÁRMACOS

Sara Prieto Román

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

## INTRODUCCIÓN

### ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

### PROTEINOPATÍAS

### $\alpha$ -SINUCLEINOPATÍAS

depósito anormal de alfa-sinucleína en neuronas o células gliales.

### Enfermedad de Parkinson

- Deterioro progresivo de neuronas dopaminérgicas de la SNpc.
- Cuerpos de Lewy.

### Demencia por cuerpos de Lewy

- Alta disfunción colinérgica y disminución de la actividad colinérgica.
- Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy.

### Atrofia multisistémica

- Inclusiones citoplasmáticas gliales de alfa-sinucleína.

### SOLO TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

tiempo



Búsqueda de alternativas terapéuticas para dirigir el tratamiento de estas enfermedades hacia su origen.

## OBJETIVOS

1. Conocer la posible función fisiológica de la alfa-sinucleína y sus mecanismos de toxicidad.
2. Aplicar dichos conocimientos en el desarrollo de las diferentes estrategias terapéuticas.
3. Abordar los distintos compuestos que actúan sobre esta diana terapéutica.

## METODOLOGÍA

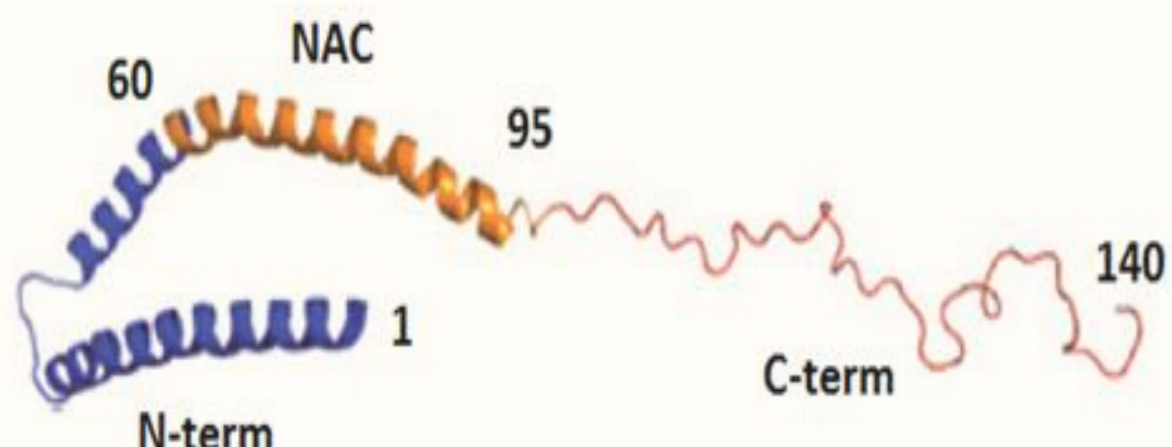


ScienceDirect



## 1 Alfa-sinucleína

- Proteína integrada por 140 aminoácidos.
- Codificada por el gen SNCA.
- Localización principal: neuronas. También está presente en fluidos extracelulares.
- Participa en la homeostasis sináptica, biosíntesis y transporte de dopamina y función mitocondrial.



Equilibrio entre un estado soluble intrínsecamente desordenado y un estado unido a membranas.

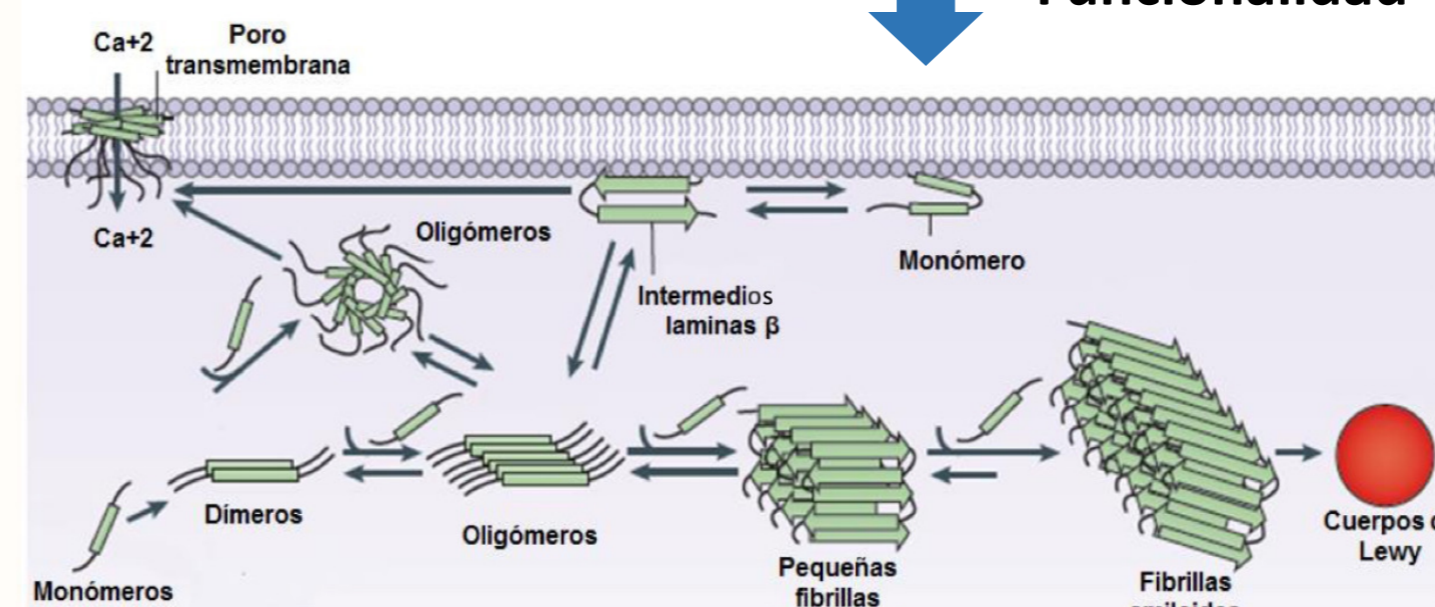
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 2 Conformaciones y agregación

- X Modificaciones postraduccionales
- X Fallo en la degradación
- X Mutaciones genéticas
- X pH ácido
- X Estrés oxidativo

Toxicidad

Funcionalidad



- Membrana celular
- Mitocondria
- Núcleo
- Retículo endoplasmático

## 3 Propagación de alfa-sinucleína

- a) **Secreción**
  - Fuera de vesículas
  - En exosomas.  $Ca^{2+}$
- b) **Transporte a través de los axones**
- c) **Internalización**
  - Por endocitosis
  - Por endocitosis mediada por receptor

## 4 Neurotoxicidad

Formación de agregados de alfa-sinucleína

Oligómeros no fibrilares

Toxicidad

## 5 Estrategias terapéuticas y fármacos dirigidos

### I. Reducción de la expresión génica

#### ARN interferente (ARNi)

Silenciamiento del gen SNCA.

#### Agonistas $\beta_2$ adrenérgicos

Alteran la actividad de la histona desacetilasa en regiones promotoras y potenciadoras del gen SNCA.

### II. Inhibición de la agregación

#### Escualamina, NPT10018A

Interrumpen la unión de la alfa-sinucleína a las membranas celulares.

#### Curcumina

Reduce la inflamación y el estrés oxidativo.

#### Gingenósido Rb1, ácido gálico

Estabilizan la estructura de los oligómeros solubles.

### III. Bloqueo de la propagación

✓ Bloqueo del receptor LAG3

✓ Alteración de los proteoglicanos de heparán sulfato

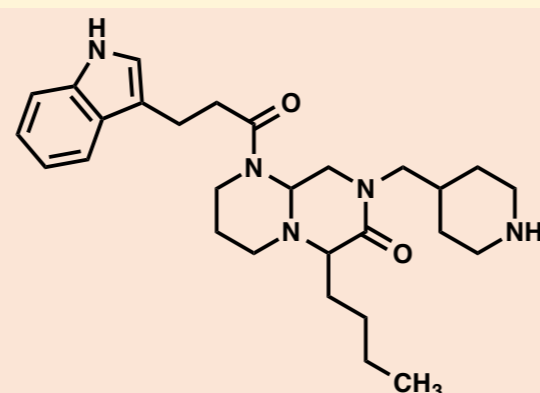
### IV. Incremento de la degradación

#### Rapamicina

Inhibidor de mTOR.

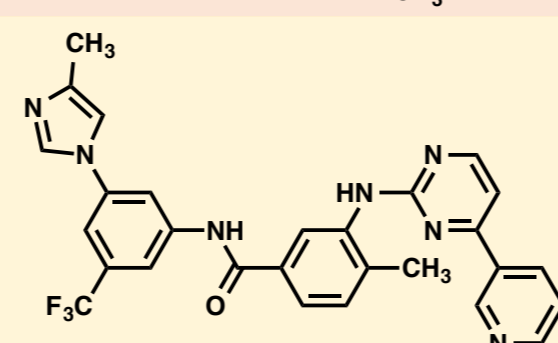
#### MSDC-0160

Inhibidor del transportador de piruvato mitocondrial.



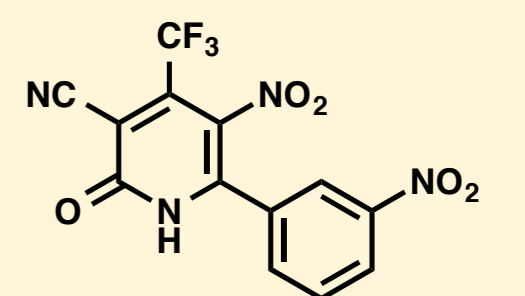
#### Nilotinib

Inhibidor de la tirosina quinasa de Abelson (TK-Abl).



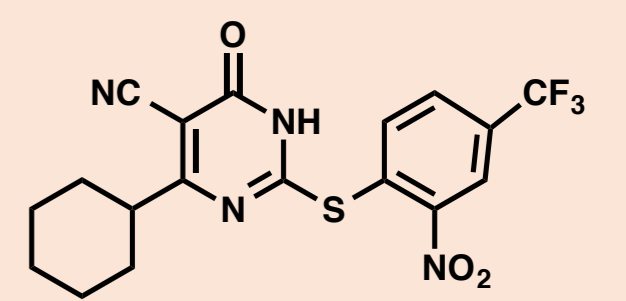
#### SynuClean-D

Se une a la conformación monomérica soluble.



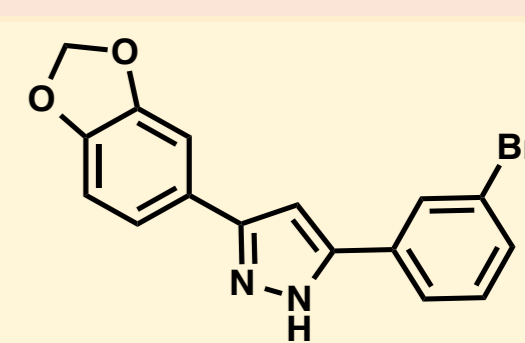
#### ZPD-2

Inhibe la agregación de alfa-sinucleína en diferentes estados de solubilidad.



#### Anle138b

Se dirige de manera específica a los oligómeros.



### Inmunoterapia

#### PRX002

- Anticuerpo monoclonal IgG. Actúa sobre el extremo C-terminal.
- En ensayo clínico de fase II.

#### BIIB054

- Anticuerpo monoclonal IgG. Actúa sobre el extremo N-terminal.
- En ensayo clínico de fase II.

#### MEDI1341

- Anticuerpo específico y de alta afinidad por alfa-sinucleína.
- En ensayo clínico de fase I.

#### AFFITOPE PD01A/PD03A

- Vacuna sintética que consta de pequeños fragmentos peptídicos de alfa-sinucleína.

## CONCLUSIONES

La alfa-sinucleína es una proteína neuronal que, en condiciones fisiológicas desfavorables, se agrega y produce toxicidad en las células.

El descubrimiento de esta proteína como causa subyacente en el desarrollo de las alfa-sinucleinopatías ha permitido avanzar en su investigación como diana terapéutica. Se han estudiado diferentes compuestos que, por medio de distintas estrategias terapéuticas, disminuyen dicha toxicidad.

Estos compuestos resultan prometedores, y continuar con su investigación permitirá afrontar el tratamiento de las alfa-sinucleinopatías desde su historia natural, alejándolo así de un tratamiento exclusivamente sintomático.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ryskalin L., Busceti C. L., Limanaqi F., Biagioni F., Gambardella S., Fornai F. A Focus on the Beneficial Effects of Alpha Synuclein and a Re-Appraisal of Synucleinopathies. *Curr Protein Pept Sci.* 2018; 19(6): 598–611.
- Bernal-Conde L.D., Ramos-Acevedo R., Reyes-Hernández M.A., Balbuena-Olvera A.J., Morales-Moreno I.D., Argüero-Sánchez R., et al. *Alpha-Synuclein Physiology and Pathology: A Perspective on Cellular Structures and Organelles.* *Front Neurosci.* 2020; 13: 1-22.
- Fields CR., Bengoa-Vergniory N., Wade-Martins R. *Targeting Alpha-Synuclein as a Therapy for Parkinson's Disease.* *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 1-14.
- Peña-Díaz S., Pujols J., Conde-Giménez M., Čarija A., Dalfo E., García J., et al. *ZPD-2, a Small Compound That Inhibits  $\alpha$ -Synuclein Amyloid Aggregation and Its Seeded Polymerization.* *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 1-12.
- Shin J., Kim H.-J., Jeon B. *Immunotherapy Targeting Neurodegenerative Proteinopathies:  $\alpha$ -Synucleinopathies and Tauopathies.* *J Mov Disord.* 2020; 13(1): 11–19.