



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ALFA SINUCLEINA Y FUTUROS TRATAMIENTOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

ALPHA SYNUCLEIN AND FUTURE TREATMENTS IN
PARKINSON'S DISEASE

Autora

MARINA GRACIA MAZA

Directora:

Dra. MARIA PILAR ALCALDE LAPIEDRA

FACULTAD DE MEDICINA ZARAGOZA
Departamento de Fisiología
Curso 2017-2018

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
1. Concepto	4
2. Epidemiología	4
3. Clasificación	5
4. Fisiopatología	5
5. Factores de riesgo	7
6. Genética	7
7. Clínica	8
8. Diagnóstico	10
9. Tratamiento	10
OBJETIVOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
DISCUSIÓN	15
1. ALFA SINUCLEINA	15
2. ALFA SINUCLEINA PATOLÓGICA	18
2.1. Plegamiento incorrecto	20
2.2. Agregación	20
2.3. Propagación	23
2.4. Mecanismos de neurotoxicidad	24
2.5. Oligómeros de α -syn	24
3. NUEVOS POSIBLES TRATAMIENTOS	26
3.1. Interferir con la propagación de alfa sinucleína	26
3.2. Aumentar la degradación de alfa sinucleína	26
3.3. Interferir con la agregación α -syn	27
3.4. Inmunoterapia	27
CONCLUSIÓN	32
BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente tras el Alzheimer, y es el trastorno del movimiento más repetido en la actualidad.

Esta patología está producida por la disfunción del sistema de los ganglios de la base, debido a la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la sustancia negra de la pars compacta hacia el cuerpo estriado.

El hallazgo anatomopatológico más característico es la agregación de alfa sinucleína en las zonas presinápticas de las neuronas, formando fibrillas que darán lugar a los cuerpos de Lewy. Además, se ha visto la existencia de alfa sinucleína en diversos fluidos, lo cual se relaciona con el hecho que dicha proteína puede segregarse por las neuronas al medio extracelular y transportarse de neurona en neurona, fenómeno que podría estar involucrado en la progresión de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.

Los procesos que harían de la alfa sinucleína una proteína patológica sería su mal plegamiento, su agregación y su propagación, así como otros mecanismos de neurotoxicidad.

En consecuencia, hay varios estudios de diferentes estrategias terapéuticas que plantean la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad del Parkinson interviniendo en los procesos fisiopatológicos de la alfa sinucleína.

Varios estudios en animales han demostrado que se puede interferir en la propagación de alfa sinucleína debido al β -Amyloid1-40, además se han visto dos fármacos (Isorhynchofilline y paeoniflorina) que aumentan la autofagia de la proteína, mediada por chaperonas. También se ha demostrado que se puede interferir en la agregación de alfa sinucleína por medio del manitol.

Los estudios que más están progresando son los de inmunoterapia, los anticuerpos contra alfa sinucleína en modelos de ratón dieron como resultado una menor acumulación y propagación de la proteína lo que se asoció a una neurodegeneración reducida. En base a esto se ha desarrollado la vacuna AFFITOPE® que puede prevenir la agregación de la alfa sinucleína. Esta vacuna ha superado las fases 1 y 2 del ensayo clínico. Además, también se están desarrollando vacunas contra formas oligoméricas basadas en partículas virus-like, así como otras basadas en las células dendríticas, que han demostrado buenos resultados en estudios preclínicos.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, cuerpos de Lewy, proteínas mal plegadas, alfa- sinucleína, Vacuna contra el Parkinson.

ABSTRACT

Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative process in our society, only behind Alzheimer's disease, and the most common motor disorder.

It is produced due to the dysfunction of the basal ganglia system (BGS) by the dopaminergic denervation of the projections of the substance Nigra pars compacta (SNpc) towards the striatum.

The most characteristic pathological finding is the aggregation of alpha synuclein in the pre-synaptic zones of neurons, forming fibrils that will give rise to Lewy bodies. In addition, the existence of alpha synuclein in various fluids has been founded, which is related to the fact that this protein can be secreted by neurons into the extracellular environment and transported from neuron to neuron, a phenomenon that could be involved in the progression of neurodegeneration in Parkinson's disease.

The processes that would make alpha synuclein a pathological protein would be its poor folding, aggregation and spread, as well as other neurotoxicity mechanisms. Consequently, there are several studies of different therapeutic strategies that raise the possibility of modifying the course of Parkinson's disease by intervening in the physiopathological processes of alpha synuclein.

Several animal studies have shown that the spread of alpha synuclein can be interfered using β -Amyloid1-40, and two drugs (Isorhynchofilline and paeoniflorin) have been shown to increase the autophagy of the chaperone-mediated protein. It has also been shown that alpha synuclein aggregation can be interfered with mannitol.

However, the studies that are making the most progress are those of immunotherapy, the antibodies against alpha synuclein in mouse models resulted in less accumulation and propagation of the protein which was associated with reduced neurodegeneration. Based on this, the AFFITOPE® vaccine that has been developed can prevent the aggregation of alpha synuclein. This vaccine has passed phases 1 and 2 of the clinical trial. In addition, vaccines are also being developed against oligomeric forms based on virus-like particles, as well as others based on dendritic cells, which have shown good results in preclinical studies.

Key words: Parkinson's disease, Lewy's bodies, misfolded proteins, alpha-synuclein, Parkinson vaccine.

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTO

El síndrome de Parkinson o parkinsonismo es una entidad clínica caracterizada por temblor, rigidez muscular, lentitud de movimientos o bradicinesia y alteración de los reflejos posturales. Este cuadro clínico puede producirse por factores etiológicos diversos, pero en muchos casos se desconoce la causa. Este síndrome de Parkinson idiopático o primario, descrito por James Parkinson en 1817, se denomina enfermedad de Parkinson (EP). (1)

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo progresivo crónico caracterizado por la muerte prematura de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra de la pars compacta del mesencéfalo. (1)

Además, existe la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. (2)

El resultado es la **denervación dopaminérgica** de las proyecciones de la **sustancia negra** hacia el núcleo estriado, lo que condiciona una **alteración en la fisiología** normal de los **ganglios basales**. Esta enfermedad avanza de un modo específico y con una secuencia topográficamente determinada o programada, dañando los componentes de los sistemas autonómico, límbico y somatomotor. (3)(4)

2. EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de Alzheimer. Su prevalencia es de unas 300 personas por cada 100 mil habitantes (0,3%), ésta aumenta con la edad, siendo 1% de la población por encima de los 65 años y llegando al 3,1% en los sujetos entre 75 y 84 años. Sólo un 5-20% debuta antes de los 40 años y estos casos podrían asociarse a causa genética. La incidencia anual oscila entre 4,5-21 casos por cada 100 000 habitantes. Tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad de Parkinson es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo que ha sugerido que los estrógenos sean un probable factor protector. Además, hay variaciones interculturales, con un mayor riesgo en poblaciones hispanas, que son potencialmente interesantes desde un punto de vista etiológico, ya que pueden ser el resultado de diferencias en las exposiciones ambientales o la distribución de genes de susceptibilidad. (3)(5)(6)

3. CLASIFICACIÓN

- **Idiopático (primario)(1)**
 - Enfermedad de Parkinson (asociada a cuerpos de Lewy) 90%
 - Parkinsonismo hereditario 10%
 - Autosómico dominante (gen α -sinucleína)
 - Autosómico recesivo (gen PARKIN y gen DJ-1)

4. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la EP implica la pérdida o degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) y la **acumulación de cuerpos de Lewy**, que son agregados intracelulares anormales que contienen proteínas, como **alfa-sinucleína (α -syn)** y ubiquitina.

Alrededor del 60-70% de las neuronas en SNpc se pierden antes de que aparezcan los síntomas. El proceso patogénico se da en regiones del sistema nervioso central y periférico además de las neuronas dopaminérgicas del SNpc. La patología con cuerpos de Lewy comienza en las neuronas del tronco del encéfalo colinérgicas y monoaminérgicas y en las neuronas del sistema olfatorio e involucra regiones cerebrales límbicas y neocorticales con progresión de la enfermedad. (7)

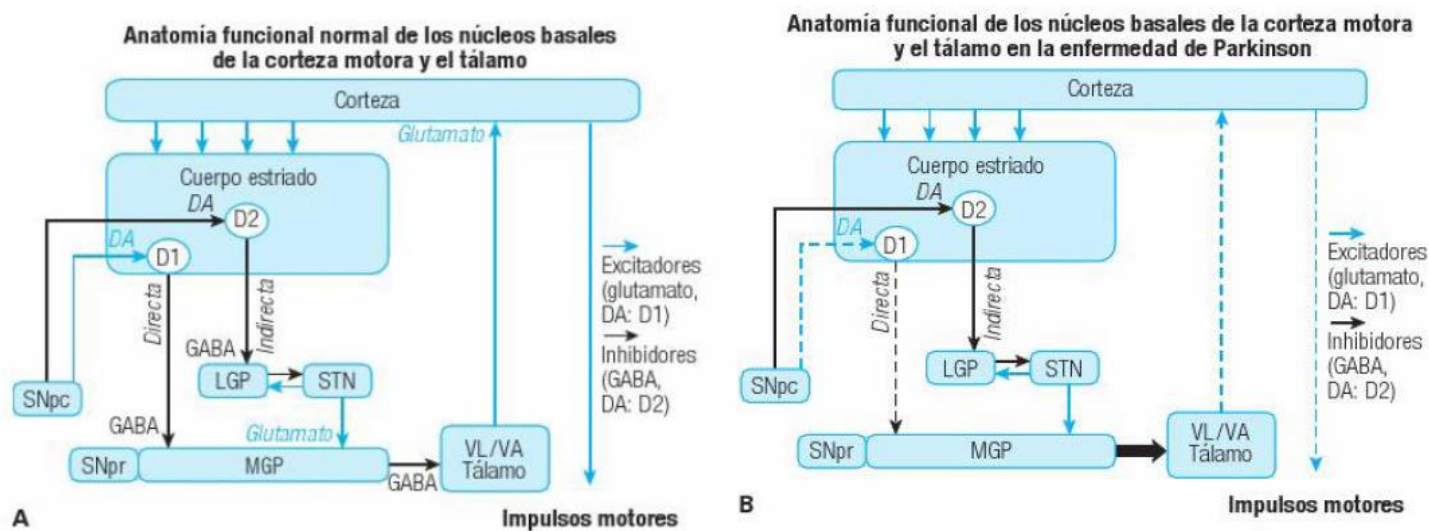
Circuito motor:

La base fisiológica de la enfermedad de Parkinson es la **disfunción del sistema de los ganglios de la base (GB) debido a la depleción de dopamina**, su principal modulador, en las proyecciones de la sustancia negra de la pars compacta. Los ganglios de la base son núcleos subcorticales que incluyen el núcleo estriado (caudado y putamen), núcleo subtalámico, el globo pálido lateral (LGP) y medial (MGP), con sus conexiones con la SNpc y la sustancia negra pars reticulata (SNpr) y el núcleo ventrolateral del tálamo. Estos núcleos están interconectados anatómicamente y funcionalmente y, mediante proyecciones al tálamo y tronco cerebral, constituyen una red córtico-subcortical. (3)

Basándonos en la Figura A: (las líneas azules indican neuronas con efectos excitadores y las líneas negras indican un efecto inhibitorio). Las neuronas dopaminérgicas (DA), que provienen de la parte compacta de la sustancia negra, ejercen influencia excitadora en las fibras estriatopálidas a través de los receptores D1 y una influencia inhibitoria en las fibras estriatopálidas indirectas (receptores D2) que envían proyecciones a los núcleos de la porción lateral del globo pálido y al núcleo subtalámico (STN). El segmento interno o medial del globo pálido que recibe estimulación inhibitoria desde el cuerpo estriado mediante GABA y estimulación excitadora desde el núcleo subtalámico mediante el glutamato, junto con la zona reticular de la sustancia negra envían

proyecciones a través de las neuronas con GABA al tálamo (núcleos ventrolateral y ventroanterior) y de ahí mandan estímulos que excitan a la corteza y le permite generar los impulsos motores. (8)

Las líneas discontinuas de la Figura B indican una disminución de la actividad de la vía. Por lo tanto, en la EP, la hipocinesia, resulta de la disminución de dopamina de la SNpc hacia el cuerpo estriado a través de la vía directa, bloqueando la actividad inhibitoria sobre el globo pálido y aumentando así el impulso inhibitor a los núcleos talámicos, disminuyendo los estímulos que llegan al sistema motor de la corteza y los impulsos motores.(8)



Debido a la pérdida de estimulación dopaminérgica se produce una potenciación de la vía **indirecta** o “inhibidora” de la selección del programa motor sobre la **directa** o “facilitadora” de movimiento. La falta de dopamina se traduce en una hiperactividad (incremento de la tasa de descarga) del NST y del complejo MGP/SNr y por lo tanto una inhibición tálamo-cortical. Además, la falta de dopamina produce una tendencia de las neuronas en los GB a descargar de manera oscilatoria en lugar de la activación tónica fisiológica. Debido a las múltiples interconexiones entre los GB y la de estos con tálamo y córtex, este patrón de descarga patológico se sincroniza en todo el sistema, a diferencia de lo que sucede en condiciones fisiológicas normales en que el patrón de descarga neuronal es funcionalmente específico para cada núcleo. (3)(9)

Aparato digestivo:

Los nervios parasimpáticos y los sistemas nerviosos entéricos son las estructuras que antes se afectan por la patología alfa sinucleína. La disfunción del **eje cerebro-intestino-microbiota** en la EP puede estar asociada con **síntomas no motores** que son evidentes antes de los síntomas motores clásicos. Los microbiomas intestinales desempeñan un papel importante en la regulación de los trastornos del movimiento, y las alteraciones en la microbiota pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson. (4)(10)

Un aumento en la permeabilidad intestinal y la disfunción en la simbiosis intestinal también se han propuesto como los mecanismos responsables del desarrollo y la progresión de la EP. (4)(10)

5. FACTORES DE RIESGO

La evidencia actual ha demostrado que la **edad** y la **historia familiar** de la enfermedad de Parkinson son factores de riesgo para su desarrollo. Se han encontrado factores de riesgo genéticos en pacientes que inician la enfermedad antes de los 40 años, la mutación más común es la del gen de la parkina, presente en el 50% de los casos familiares y 15% de los esporádicos. (3) (11)

Otros factores de riesgo son: exposición a pesticidas, herbicidas, metales pesados, trabajo en agricultura, vivir en áreas rurales, consumo de leche, dieta rica en hierro, obesidad, diabetes y antecedentes de traumatismo craneoencefálico. (3)(11)(12)

También existen **factores protectores** como la cafeína, té, tabaco, alcohol, vitamina E, actividad física intensa e ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y estatinas. (12)

6. GENÉTICA

Existen evidencias de que hay factores genéticos que están involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Existe una historia familiar de Parkinson en el 16% al 24% de los casos y se ha demostrado un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en los familiares de primer grado.(1)

En los últimos años se han descrito varios genes asociados a formas mendelianas de la enfermedad de Parkinson: dos de ellos, **a-sinucleína** y **LRRK2**, son causantes de una forma autosómica dominante del Parkinson, y otros como **PARKIN**, **DJ-1** y **PINK1** originan formas recesivas de la enfermedad. Estas mutaciones sólo explican un reducido número de casos familiares. Los estudios de asociación del genoma completo han detectado varios «genes de riesgo» (sinucleína y tau) que contribuyen a aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad. (1)(13)

Mutaciones en el gen glucocerebrosidasa (GBA) también se asocian a su desarrollo. Además, la enfermedad de Parkinson es más frecuente en familiares de individuos que padecen la enfermedad de Gaucher.(1)(13)

Clínica e histopatológicamente, la enfermedad de Parkinson asociada a mutaciones de los genes α -sinucleína y LRRK2 son prácticamente indistinguibles de la forma idiopática esporádica. Los parkinsonismos asociados a mutaciones del gen PARKIN son de comienzo precoz (antes de los 40 años), muestran frecuentemente distonía y presentan una buena respuesta a la levodopa con aparición temprana de discinesias. (1) (13)

Son frecuentes la hiperreflexia osteotendinosa y las fluctuaciones diurnas de los síntomas. Mutaciones en el gen PARKIN subyacen casi en un 50% de los casos de parkinsonismo recesivo de comienzo precoz y un 15% de los casos esporádicos de comienzo anterior a los 40 años. Además, tiene una evolución más lenta que el Parkinson idiopático, y sólo en raras ocasiones se hallan cuerpos de Lewy en la necropsia. (1)(13)

7. CLÍNICA

Manifestaciones motoras

La enfermedad de Parkinson se caracteriza clínicamente por la presencia de la tríada motora de **temblor de reposo**, que se presenta en el 70% de los casos y es típicamente grosero y de gran amplitud, con una frecuencia de entre 4 y 6Hz; **rigidez** en un 90% de los pacientes, que es característicamente en rueda dentada (aumento de tono que provoca una mayor resistencia para la realización del movimiento pasivo de la extremidad afecta); y **acinesia**, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios, y típicamente, manifiesta con fatigabilidad y decremento progresivo de la amplitud durante movimientos repetitivos. En los estadios más avanzados aparece también inestabilidad postural. (3)(14)

Manifestaciones no motoras.

Destacan los trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos como deterioro cognitivo y **demencia** (16-32%), **depresión** (40%), ansiedad, ataques de pánico, **alucinaciones** y psicosis. También pueden manifestarse trastornos sensoriales como el síndrome de piernas inquietas y neuropatías periféricas. Además, trastornos del sueño, alteraciones autonómicas como estreñimiento, trastornos genitourinarios, hipotensión, sudor, seborrea, blefaritis y trastornos del habla y la deglución. (3)(15)

Estas manifestaciones se han hecho muy importantes los últimos años ya que hay una elevada prevalencia de estos síntomas que se incrementa conforme progresa la enfermedad (hasta el 90%) y tienen un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes (3)

Algunos síntomas como la hiposmia, el estreñimiento, la depresión, y el trastorno de conducta de sueño REM pueden preceder en varios años a las manifestaciones motoras clásicas y por lo tanto al diagnóstico de la enfermedad.

Otros estudios sugieren también, la hipersomnia diurna, la alteración en la visión de los colores, la apatía, la fatiga y el dolor de origen “central” como posibles síntomas premotores. Es por ello, que la existencia de este periodo prodrómico es importante a nivel terapéutico ya que podría aportar una potencial ventana temporal para terapias modificadoras de la progresión en el momento en el que estén disponibles, y así prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad. (16)

Progresión de la enfermedad.

Su comienzo es insidioso, lo que dificulta el diagnóstico en estadios iniciales. Conforme la enfermedad avanza, las **manifestaciones motoras que normalmente son unilaterales** se generalizan afectando también al lado contralateral. Sin embargo, la enfermedad suele mantener cierto grado de asimetría a lo largo de su evolución.(1)

En la **enfermedad de Parkinson avanzada** parece deterioro de las manifestaciones axiales, que incluyen manifestaciones motoras que pueden ser gravemente incapacitantes como son la **alteración de los reflejos posturales y la imantación de la marcha**. (3)

Los estudios prospectivos muestran que, tras 20 años de evolución, el 87% de los pacientes sufre caídas y el 81% imantación. También se presenta hipofonía, disartria y disfagia, ésta última suele ser inicialmente a líquidos y puede aumentar el riesgo de neumonía por aspiración. Estas alteraciones constituyen uno de los principales problemas en la enfermedad de Parkinson avanzada ya que no suelen responder al tratamiento dopaminérgico.(3)

Además, **cuando avanza la enfermedad** hay una mayor denervación dopaminérgica que da lugar a una peor capacidad para almacenar, recaptar y liberar la levodopa ingerida, por lo que **tolera peor el tratamiento**.(3)

Finalmente, cabe destacar la prevalencia de la demencia en la enfermedad de Parkinson, que ocurre en el 83% de los pacientes tras 20 años de enfermedad. Esta demencia se caracteriza por el deterioro de la atención, la función ejecutiva, la memoria y la función visuoespacial, junto con síntomas neuropsiquiátricos como cambios afectivos, las alucinaciones (de predominio visual), y la apatía.(3)

8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es un diagnóstico de **sospecha clínica**. El diagnóstico “definitivo” **precisa de la confirmación de los hallazgos neuropatológicos característicos**, es decir, pérdida neuronal a nivel de la SNpc y la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy, y solo puede hacerse una vez que el sujeto ha fallecido. No obstante, los criterios clínicos más empleados son los del Banco de Cerebros del Reino Unido y permiten definir con una precisión elevada, cercana al 75-95%, que realmente se trata de una enfermedad de Parkinson. Se fundamentan en: (17) (18)

1. La presencia de **bradicinesia** y al menos uno de los siguientes síntomas:
 1. Rigidez muscular
 2. Temblor en reposo
 3. Inestabilidad postural no explicada por otro proceso
2. La **exclusión de otras causas justificantes**, generalmente descartadas por los antecedentes del paciente y el examen físico neurológico. También será exclusión de enfermedad de Parkinson uno de los siguientes requisitos:
 1. Ictus de repetición
 2. Traumatismos craneoencefálicos de repetición
 3. Tratamiento con antipsicóticos o fármacos antidopaminérgicos.

La tomografía computarizada por emisión de fotón único 123I-ioflupano [SPECT] (también conocida como DaTscan) es útil para evaluar la densidad de los terminales dopaminérgicos presinápticos dentro del estriado ya que ayuda a diferenciar la EP de los trastornos que existen sin la presencia de deficiencia terminal dopaminérgica presináptica. (4) (19)

La tomografía por emisión de positrones (PET) evalúa la integridad dopaminérgica presináptica y refleja con precisión las alteraciones monoaminérgicas en la EP. La resonancia magnética ayuda a identificar a los pacientes con parkinsonismo sintomático, y también ayuda a mostrar cambios específicos en los ganglios basales y las estructuras infratentoriales en pacientes con Parkinsonismo atípico.(4) (19)

9. TRATAMIENTO

Actualmente, el pilar de la gestión de la Enfermedad de Parkinson es la terapia farmacológica; sin embargo, estas **terapias sintomáticas** tienen limitaciones importantes en la enfermedad avanzada. El principal objetivo de la investigación de esta patología es desarrollar una terapia modificadora de la enfermedad que pueda ralentizar o detener el proceso neurodegenerativo. No existe una terapia definitiva pero más adelante hablaremos de los progresos que se están realizando.

Terapia dopaminérgica:

- **Levodopa (L-Dopa):** Es el precursor de la dopamina, ya que la dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Las neuronas que aún sobreviven captan la dopamina y tratan de compensar la actividad perdida. Se considera el tratamiento gold standard y casi todos los pacientes requieren este tratamiento durante el curso de su enfermedad. El problema es que el uso prolongado de levodopa se complica por fluctuaciones motoras y discinesias. El 50% de los pacientes pierde la eficacia terapéutica a los 5 años. Debido a los efectos adversos provocados por la dopamina periférica, la levodopa se suele administrar junto a otros fármacos como **carbidopa** que es un inhibidor periférico de la L-aminoácido aromático-descarboxilasa, y su acción consiste en la reducción de la dopamina a nivel periférico para disminuir sus efectos adversos. También podrían juntarse con **inhibidores de Catecohol-O-metil transferasa (COMT)** que aumentan la biodisponibilidad de la levodopa. (1)(4)(20)
- **Agonistas dopaminérgicos:** su asociación al tratamiento con levodopa permite, en algunos casos, reducir la dosis de levodopa y, en consecuencia, sus efectos secundarios. Suelen ser los fármacos de primera elección en el tratamiento en personas menores de 65 años. El inicio del tratamiento con agonistas resulta eficaz para controlar los síntomas de la enfermedad en fases iniciales, permite retrasar el inicio del tratamiento con levodopa y demorar, algún tiempo, la aparición de fluctuaciones motoras y movimientos involuntarios.(2)
- **Inhibidores de MAO B** (enzima que degrada la dopamina a nivel central): Selegilina, rasagilina y safinamida. Conducen a un aumento de la concentración de dopamina a nivel sináptico.(1)(4)

Cuándo y cómo se debe iniciar la terapia farmacológica es controvertido, aunque normalmente en pacientes menores de 70 años o sin necesidades funcionales elevadas, el tratamiento generalmente se inicia con agonistas de dopamina y/o IMAO-B. Por el contrario, en pacientes mayores, o en aquellos con necesidades funcionales altas, se suele iniciar el tratamiento con dosis bajas de levodopa. En pacientes más jóvenes, se debe agregar levodopa a los agonistas dopaminérgicos y / o IMAO-B, según lo requiera la progresión de la enfermedad, mientras que, en pacientes mayores, cuando la respuesta a levodopa no es satisfactoria, los agonistas dopaminérgicos o los COMT pueden agregarse después. A medida que progresa la enfermedad, estas estrategias terapéuticas suelen volverse inadecuadas. (21)

La disminución de la motilidad gástrica y el estreñimiento, que son síntomas frecuentes en la EP, a menudo se ven agravados por los medicamentos antiparkinsonianos y pueden reducir la absorción del fármaco. Se deben adoptar **medidas generales para evitar el estreñimiento**, como una dieta correcta, tomar dosis más pequeñas o incluso eliminar algunas drogas antiparkinsonianas y tomar laxantes. Dado que la levodopa sigue siendo el medicamento más efectivo para todos los síntomas de la EP, actualmente se están llevando a cabo ensayos con nuevas formulaciones de liberación prolongada e inmediata, subcutánea e inhalada de levodopa para encontrar formas de mejorar la biodisponibilidad de la levodopa, extender su duración y maximizar su efecto (21)

La razón de esta mala respuesta en las etapas tardías a la terapia dopaminérgica pueden ser también anomalías en otros neurotransmisores no dopaminérgicos como la acetilcolina, el glutamato, la norepinefrina o la serotonina. El déficit de acetilcolina, debido a la degeneración de las neuronas colinérgicas, conduce a demencia, anomalías de la marcha y caídas por lo que se usa **rivastigmina**, un inhibidor de la colinesterasa, para la mejoría de estos síntomas. Además, para controlar el temblor se pueden usar también **antiespasmódicos**. También se ha comprobado que la **amantadina** es útil para tratar los movimientos involuntarios de los músculos que pueden ser causados por la terapia con levodopa. **Droxidopa** está aprobado para tratar la presión arterial baja en pacientes con Parkinson. Los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson responden bien a la **clozapina** o **primavanserina** (4)(22)

Algunos pacientes también pueden ser elegidos para una **intervención quirúrgica**. El tipo de cirugía más común es la estimulación cerebral profunda, que se puede utilizar para tratar síntomas motores como temblores, rigidez, movimientos lentos y problemas para caminar. Otros procedimientos quirúrgicos incluyen talamotomía, pallidotomía y subtalamotomía. (23)

A los pacientes con enfermedad de Parkinson se les recomienda con frecuencia **terapias de apoyo** (que incluyen fisioterapia, terapia ocupacional y terapia del habla y el lenguaje) para ayudar a controlar los síntomas de su enfermedad.(23)

OBJETIVOS

1. Revisar los aspectos actuales más importantes de la enfermedad de Parkinson
2. Revisar y conocer algunas hipótesis actuales sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.
3. Conocer y desarrollar la hipótesis de la alfa sinucleína.
4. Describir y conocer las estrategias terapéuticas que plantean la posibilidad de modificar el curso de la enfermedad del Parkinson interviniendo en los procesos fisiopatológicos de la alfa sinucleína.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la búsqueda de información bibliográfica se han utilizado libros, páginas web de asociaciones de EP, guías clínicas y bases de datos sobre artículos científicos. Los libros seleccionados se eligieron por su contenido en Fisiología y Neurología, para la búsqueda de información general de EP. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de artículos fueron Scielo, PubMed, Cochrane y Google Académico. En las estrategias de búsqueda se han utilizado palabras clave como [Parkinson's disease], [parkinson's disease] AND [synuclein], [parkinson's disease] AND [vaccine], el uso de filtros de búsqueda como ("reviews"), ("humans"), ("other animals") comprendidos en un período de 5 a 6 años (a partir de 2012). A raíz de los artículos encontrados también se han comprobado algunos artículos citados en éstos.

DISCUSIÓN

La causa de la EP es desconocida, aunque hay diversas hipótesis que tratan de explicar el desarrollo de la enfermedad. Dentro de estas hipótesis está el mecanismo fisiopatológico de la alfa sinucleína, el cual lo explicaremos a continuación.

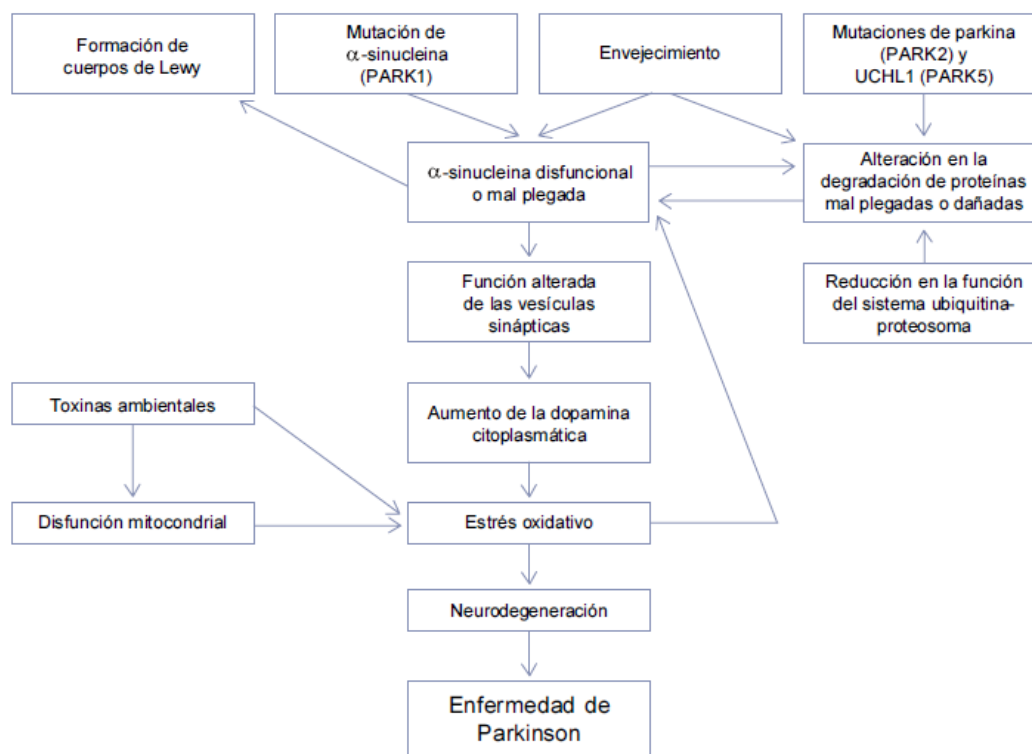


Fig. 1. Hipótesis actuales de la patogénesis de la enfermedad del Parkinson

1. ALFA SINUCLEINA

La alfa sinucleína es una **proteína de 140 aminoácidos**, codificada por el **gen SNCA**, que podemos encontrar sobre todo en las **terminaciones presinápticas de las neuronas**, constituyendo el 1% de sus proteínas. Además, también está presente en cantidades más bajas en otros compartimentos, como la envoltura nuclear, el pericarion o el axón. También la encontraremos en células gliales, espacio extracelular neuronal, líquido cefalorraquídeo, y en sangre (unida a la membrana de los glóbulos rojos). (24) (25)

Aunque realmente no se conoce del todo bien el papel exacto de α -syn en condiciones fisiológicas, se han sugerido varias funciones posibles para la α -syn, como la liberación y el tráfico de vesículas sinápticas, señalización del calcio, regulación génica, unión de ácidos grasos, el tránsito de retículo endoplasmático a Golgi, regulación fisiológica de ciertas enzimas, transportadores y vesículas de neurotransmisores y participación en la supervivencia neuronal. (26)

La existencia de alfa sinucleína en diversos fluidos se relaciona con el hecho que dicha proteína **puede segregarse por las neuronas al medio extracelular y transportarse de neurona en neurona**, fenómeno que podría estar involucrado en la progresión de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson. (24) (25)(26)

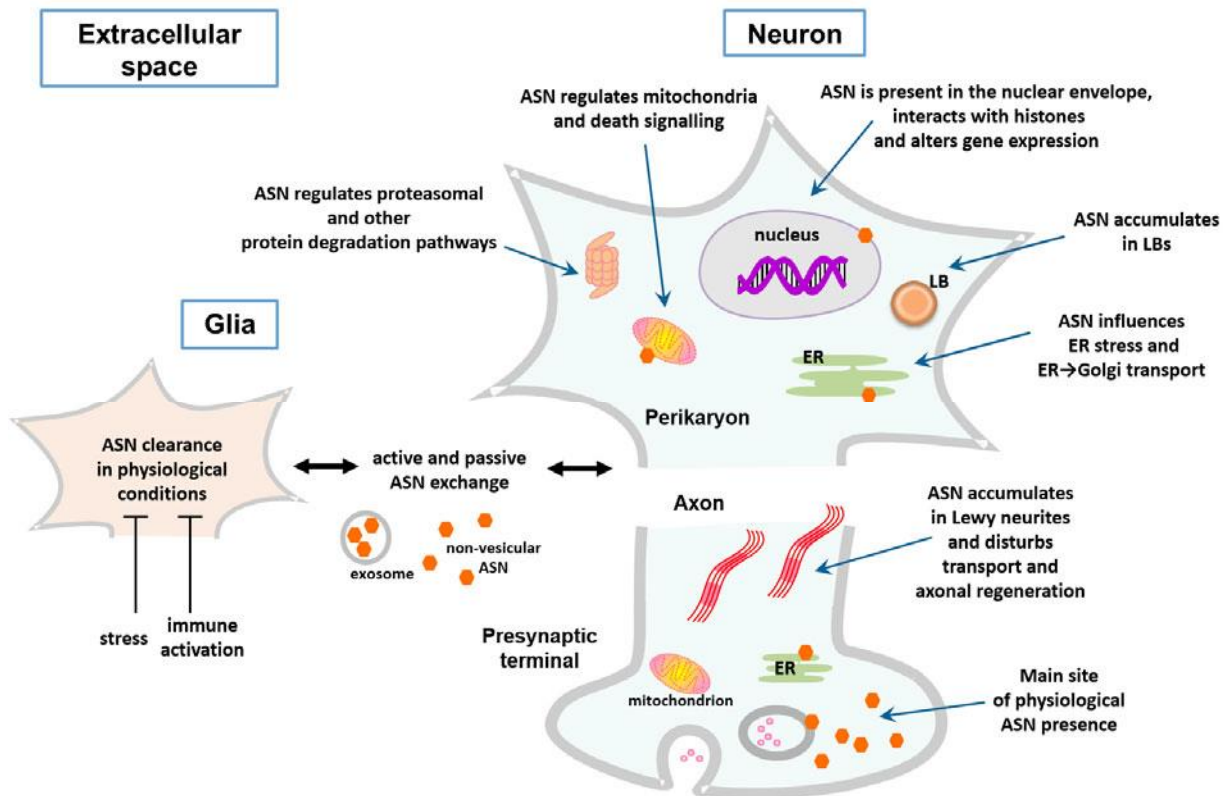


Fig 2. Localizaciones de alfa sinucleína en el sistema nervioso (26)

La alfa sinucleína fisiológica se encuentra en **forma oligomérica, formando tetrámeros**, y en ellos cada cadena adopta una conformación alfa-helicoidal. Estos tetrámeros se forman por uniones di-tirosínicas entre las cadenas. La estructura de la α -syn se puede dividir en 3 regiones: (25) (27)

- Residuos 1-60, que incluye el **extremo amino terminal** cargado positivamente y secuencia KTKEGV de fijación lipídica. En esta región es donde se producen las **mutaciones A30P, E46K y A53T** que pueden dar lugar a los depósitos observados en la Enfermedad de Parkinson.
- Residuos 61 a 95, contiene la **región NAC** (segmento hidrofóbico central) y 3 repeticiones adicionales KTKEGV. Esta zona es la que mayor tendencia tiene a la agregación.
- Residuos 96 al 140, es rica en ácidos y residuos de prolina **C-terminal**. Extremo carboxilo cargado negativamente. Esta zona tiende a reducir la tendencia a la agregación.

Las dos primeras regiones comprenden un dominio de unión a la membrana, mientras que se piensa que el extremo C-terminal contiene sitios de interacción proteína-proteína y proteína con pequeñas moléculas. (27)

Estas regiones podrían permitir a la alfa sinucleína la interacción con la membrana lipídica, participando en la comunicación entre las neuronas, de ahí que también se puedan propagar los agregados de α -sin entre ellas. También contiene en su estructura cuatro residuos de tirosina, uno, el Y39 cerca del extremo amino y tres, Y125, Y133, e Y136 cerca del extremo carboxilo (25) (27)

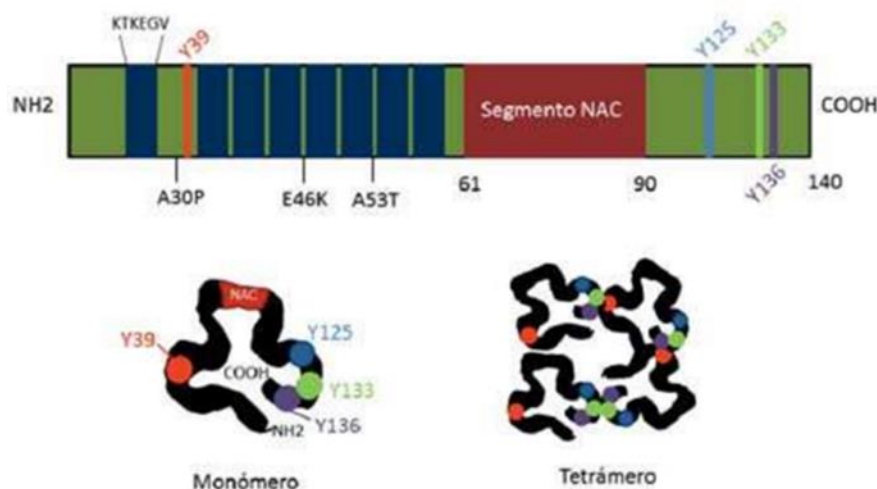


Figura 3. La proteína α -sinucleína Arriba: estructura general de la proteína, donde se indican los segmentos de "unión a lípidos" en azul, el segmento hidrofóbico NAC (componente no amiloideo) en marrón, y los distintos residuos de tirosina (residuos Y). Se distinguen también los residuos con mutaciones (A30P, E46K, A53T) asociadas a un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson (A, alanina; P, prolina; E, glutamato; K, lisina; T, treonina). Abajo izquierda: estructura plegada del monómero, colapsado sobre el segmento NAC, con los residuos de tirosina en color. Abajo derecha: tetrámero con cuatro moléculas de α -sinucleína unidas entre sí por residuos de tirosina.(25)

2. ALFA SINUCLEINA PATOLÓGICA

La enfermedad de Parkinson es una sinucleinopatía, en **donde la alfa sinucleína se encuentra agregada**, este fenómeno también podemos encontrarlo en otros trastornos como en la Demencia de cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica y algunos casos de enfermedad de Alzheimer. (24)

Aunque se cree que los **oligómeros** α -syn son las especies tóxicas, la agregación anormal de esta proteína en **fibrillas** es lo más característico de estas enfermedades. Se cree que α -syn puede formar pequeños agregados y fibrillas en las neuronas, formando así los **cuerpos de Lewy**. (24)

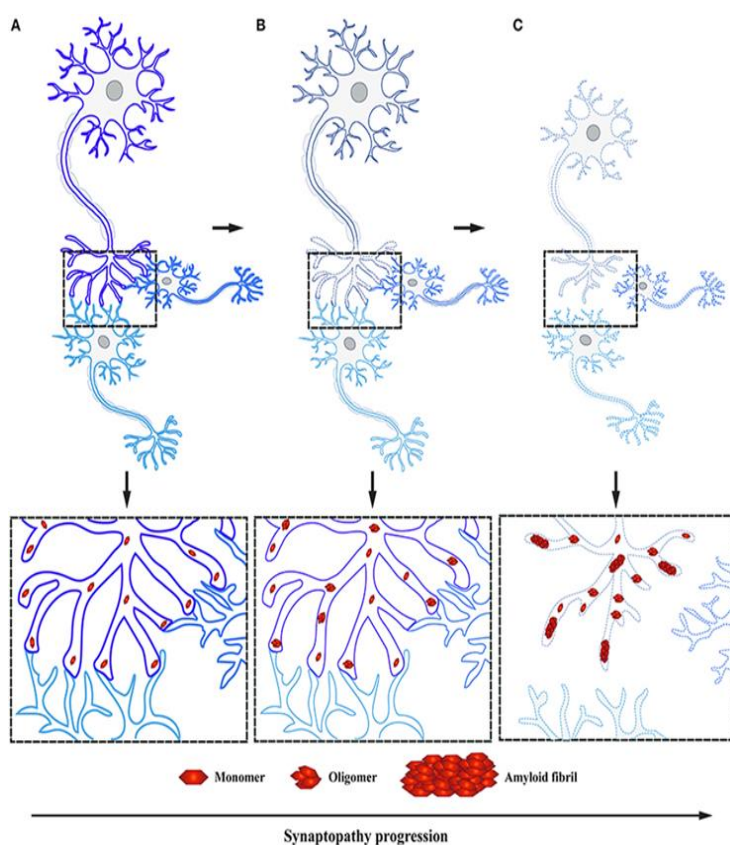
Las fibrillas se forman cuando múltiples péptidos de esta proteína se agregan juntos, siendo el **plegamiento erróneo** de estos péptidos los eventos desencadenantes, acompañado de hiperfosforilación predominantemente en residuos de serina 129 y, en menor medida, en serina 87 y algunos residuos de tirosina. La falta de depuración por los sistemas autofagosoma-lisosoma y proteasoma se cree que son otros factores importantes que influyen en este proceso. (24)

Figura 4. La acumulación de α -syn en los terminales presinápticos provoca una sinaptopatía que finalmente conduce a una neurodegeneración similar a la de la muerte.

(A) En condiciones fisiológicas, α -syn funciona como monómero en los terminales presinápticos en la transmisión sináptica.

(B) Se ha demostrado que la formación de especies α -syn tóxicas, tales como oligómeros y fibrillas, desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la EP. Estas especies tóxicas se acumulan en la terminal presináptica, lo que lleva a niveles alterados de proteínas implicadas en la transmisión sináptica, que en última instancia causa una disfunción sináptica.

(C) Como resultado de la acumulación tóxica de α -syn, las sinapsis afectadas se someterán a un proceso de deconstrucción activa que conducirá a la pérdida de las conexiones neuronales y la posterior muerte del pericarion neuronal. (28)



Por lo que una de las características de la EP es la presencia de los cuerpos de Lewy que son masas esféricas de agregados intraneuronales anormales de proteínas, resistentes a la degradación proteolítica. Su componente estructural primario es la alfa sinucleína, además de otras proteínas como la parkina, ubiquitina y neurofilamentos. Los cuerpos de Lewy se deben a la agregación de α -syn, y las **etapas de formación** de estos agregados son: (25)

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

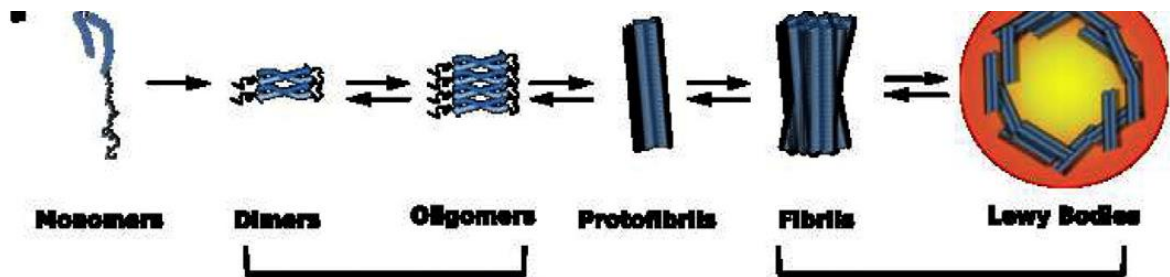


Fig. 5. Formación de los cuerpos de Lewy (29)

En la enfermedad de Parkinson las mutaciones de Missense en SNCA que conducen formación de proteínas mal plegadas como A30P (formación de oligómeros), A53T y E46K (formación de fibrillas) así como la duplicación y triplicación de SNCA, conducen a un plegamiento erróneo, agregación y producción excesiva de proteína alfa sinucleína. Otras mutaciones genéticas tales como PARK-LRRK2 y PARK-VPS35 también están asociadas con la patología α -syn. (13)(26)

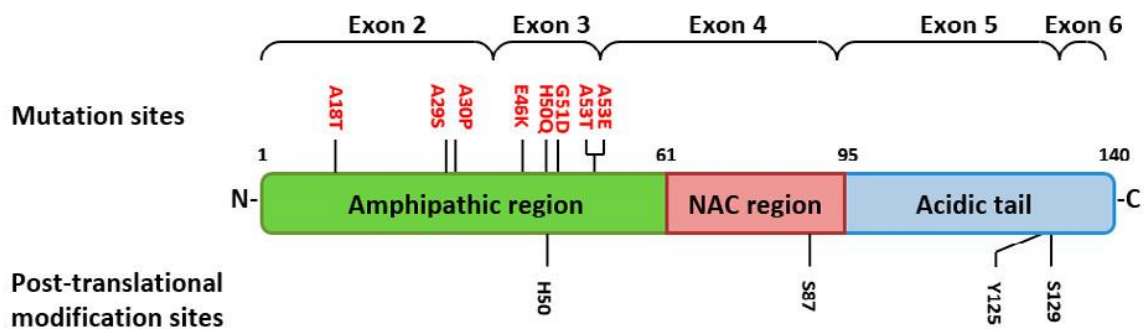


Fig. 5. La ubicación de las principales mutaciones asociadas a la enfermedad y sitios de modificación postraduccional de la proteína α -sinucleína.(26)

2.1. Plegamiento incorrecto

La α -sinucleína pertenece a la familia de las proteínas intrínsecamente desordenadas (IDP) y, más específicamente, a la subfamilia de los miembros más desordenados de esta familia de proteínas, conocidas como proteínas desplegadas de forma nativa, que se caracterizan por una combinación única de baja hidrofobicidad general, baja complejidad de secuencia y alta carga neta. Son conjuntos dinámicos que varían significativamente en el tiempo sin valores de equilibrio específicos, y típicamente experimentan cambios conformacionales no cooperativos. (27)

La alfa sinucleína se compacta parcialmente, esto se produce por un plegamiento erróneo. Lo que ocurre es que una cadena polipeptídica de proteínas intrínsecamente desordenados se despliega para secuestrar elementos de unión preformados dentro de una “jaula” no interactiva o menos interactiva, por lo tanto evita que los elementos participen en interacciones no deseadas con compañeros de enlace no nativos.(27)

2.2. Agregación

La agregación de la alfa sinucleína en los cuerpos de Lewy puede ser no covalente o covalente. En la **agregación no covalente** se observan fibrillas α -syn como bastones de 5-10 nm de diámetro. Estas fibrillas son insolubles y presentan una estructura β -helicoidal. En la **agregación covalente** se forman uniones cruzadas principalmente entre los residuos de tirosina de las moléculas. El estrés oxidativo juega un papel fundamental en la formación covalente de enlaces cruzados, ya que puede modificar la estructura de alfa sinucleína facilitando su agregación. (25)

La agregación final en forma de cuerpos de Lewy depende más de los residuos Y125, Y133 e Y136. De hecho, la nitrosilación de los residuos de tirosina Y125 e Y136 puede ser una de las principales alteraciones de la estructura de α -syn, ya que se observan residuos de tirosinas nitrados de α -syn en los LB de pacientes con EP. (25)

La agregación de α -syn se puede producir por diferentes vías, dando lugar a diferentes oligómeros y fibrillas. El desdoblamiento de la proteína está influenciado por factores ambientales y factores intrínsecos, como puede ser el pH, mutaciones, la presencia de chaperonas o la propia propensión de la proteína a la agregación (27)

Hay diversas modificaciones que pueden producir cambios, tanto en la estructura como en la conformación, de la α -syn, que pueden favorecer su agregación patológica:

Fosforilación

La fosforilación juega un papel importante en la Enfermedad de Parkinson ya que dependiendo del lugar de fosforilación de la α -syn puede inducir o bloquear su agregación. (26)

Los lugares más importantes de fosforilación son la **serina 129** y la **serina 87**. Se cree que las responsables de esta fosforilación son las casein kinasas CK1 y CK2 y proteínas kinasas acopladas a proteína G. Se observó que la fosforilación en Ser-129 aumenta la agregación de α -syn, mientras que utilizando inhibidores de CK2, impidiendo así la fosforilación en Ser-129, disminuye la agregación. Por otro lado, se vio, *in-vitro*, que la fosforilación en Ser-87 bloquea la agregación de α -syn. (26) (27)

La importancia de la fosforilación de los tres residuos de tirosina C terminal (Y125, Y133, Y136) no se conoce bien, aunque podría modular la fosforilación de serina y la tendencia de la proteína hacia la agregación(26) (27)

Todos estos datos demuestran el efecto que tiene la fosforilación sobre la agregación de α -syn dependiendo de la posición en la que se produzca. (27)

Modificaciones oxidativas

Una posible forma de modificación es la formación de **aductos con productos oxidativos de dopamina**. Los aductos son uniones de 2 moléculas sin que se produzca un cambio en la estructura de cualquiera de los 2 componentes. La dopamina se une de forma no covalente a la α -syn, inhibiendo su fibrilación y estabilizando los oligómeros. Sin embargo, la dopamina es altamente susceptible a la oxidación. En su metabolismo genera grandes cantidades de **especies reactivas de oxígeno (ROS)**, que pueden dar lugar a productos oxidados que, a su vez, forman aductos con α -syn y, finalmente, conducen a la agregación de oligómeros de α -syn. (27)

Modificación de Lisina mediante ubiquitinación

La ubiquitina es una pequeña proteína que se une enzimáticamente a residuos de lisina para mediar la degradación proteolítica mediante un proceso llamado ubiquitinación. La α -syn tiene 15 residuos de lisina (Lys), pero *in vivo* solo se ubiquitinan las Lys-6, 10 y 12. La ubiquitinación no parece ser la responsable de la degradación del monómero de α -syn, por lo que se cree que ésta se produce tras la agregación de α -syn, ya que la α -syn ubiquitinada se encuentra presente en los cuerpos de Lewy de la EP. (27) (30)

Al igual que ocurría con la fosforilación, la agregación de α -syn también varía en función de la posición en la que se produce la ubiquitinación. Por ejemplo, la agregación α -syn monoubiquitinada en Lys-6 es más lenta que la proteína sin modificar. Sin embargo, la ubiquitinación de α -syn en múltiples residuos de Lys promueve la formación de agregados citotóxicos tanto *in vitro* como *in vivo*. Parece ser que la ubiquitinación de α -syn en Lys-6 interfiere en la agregación de α -syn mientras que la ubiquitinación en otros residuos de Lys la promueve. (27)(30)

Toxinas ambientales: Pesticidas

Los pesticidas y herbicidas, como el **Paraquat** (Dicloruro de 1, 1'-dimetil-4, 4'-bipiridilo) y la **rotenona**, utilizada antiguamente como insecticida, son factores de riesgo ambientales para la EP. La rotenona inhibe el transporte electrónico mitocondrial y el paraquat cataliza la formación de ROS, dando lugar en ambos casos a una inducción del estrés oxidativo. (31)

En experimentos utilizados en roedores la administración de paraquat y rotenona condujo a la sobreexpresión de α -syn, presumiblemente para combatir el estrés oxidativo causado por los pesticidas. Como consecuencia de ello, se observó una acumulación de agregados de α -syn en las neuronas de la sustancia negra. Además, estos pesticidas demostraron promover la agregación de α -syn *in vitro* de forma dosis dependiente. (31)

Interacción de α -syn con Chaperonas

Las chaperonas son un tipo de **proteínas de choque térmico (HSP)**; proteínas expresadas de forma constitutiva en la mayoría de las células, pero que aumenta sus niveles en situaciones de estrés como el calor. Las HSP ayudan a controlar la desnaturalización de las proteínas en situaciones de estrés, ya que pueden unirse a ellas evitando así la agregación de las proteínas. Además, también pueden participar en su degradación. (25)

Las chaperonas se encuentran en los cuerpos de Lewy con la α -syn. *In vitro*, HSP104 inhibió la formación de fibrillas de α -syn. En un experimento con ratones transgénicos, la coexpresión de HSP104 y de α -syn con la mutación A30P redujo las inclusiones de α -syn y previno la neurodegeneración. Asimismo, la sobreexpresión de la chaperona HSP70 previno la pérdida neuronal dopaminérgica asociada a la α -syn en *Drosophila*, así como la formación de agregados de α -syn en ratones transgénicos. (27)

Todos estos datos indican que las chaperonas tienen un papel importante en el arsenal neuronal para mitigar la toxicidad de la α -syn. En la EP podría haber un defecto en la autofagia mediada por chaperonas y, por tanto, de la degradación de α -syn, conduciendo a su agregación. (27)

2.3. Propagación

La hipótesis de endocitosis y exocitosis

La absorción de diversas formas de α -syn extracelular, que incluyen fibrillas, oligómeros y monómeros, en células neuronales y su posterior degradación son diferentes. La absorción de fibrillas de α -syn podría ser inhibida por la baja temperatura o la expresión de dynamin-1 K44A, lo que apoya la idea de que el proceso está mediado por endocitosis. Las fibrillas internalizadas se transportan a través de la ruta endosomal y se degradan en el lisosoma. Los agregados de α -syn oligoméricos no fibrilares también se internalizan por endocitosis y se degradan por el lisosoma. Por el contrario, la internalización de α -syn monomérica es por un proceso de translocación directa a través de la membrana plasmática. Los monómeros internalizados pasan rápidamente por la membrana plasmática, saliendo de las células antes de ser degradados por los sistemas proteolíticos celulares (24)

Evidencia de la propagación de priones de α -syn en la enfermedad de Parkinson

Estudios en animales:

Se inyectó en unos ratones fibrillas de alfa sinucleína y en otros alfa sinucleína soluble. En los primeros se desarrollaron cuerpos de Lewy mientras que en los segundos no. Los estudios in vivo mostraron que la inyección intracerebral de fibrillas α -syn sintéticas y / o α -syn insoluble del cerebro enfermo cambia la α -syn normal a una forma anormal, y la α -syn anormal se propaga por el cerebro de forma priónica. Otros estudios utilizaron diversas formas de proteína α -syn y examinaron sus propiedades de siembra in vitro, en células y en modelos experimentales de ratón y encontraron agregados fragmentados similares a amiloide de fibrillas α -syn (24)

La inyección de fibrillas α -syn sintéticas en cerebros de primates no transgénicos indujo patologías α -syn similares a la EP en solo 3 meses después de la inyección. (24)

Finalmente se concluyó que los estudios in vivo de varios grupos independientes junto con numerosos estudios de cultivo celular in vitro apoyan el concepto de propagación célula a célula de la patología α -syn (24)

Estudios humanos:

En un hallazgo histopatológico post mortem se vio que 3 de cada 4 pacientes con EP que murieron 11-16 años después del trasplante de neuronas mesencefálicas embrionarias habían mostrado cuerpos de Lewy en neuronas injertadas. Esto demuestra que puede haber propagación priones patológicos. (24)

2.4. Mecanismos de neurotoxicidad

Los mecanismos propuestos para describir la neurotoxicidad de la α -syn y sus agregados son: **la inducción del estrés celular y la disfunción de la proteína.** (26)

En la enfermedad de Parkinson al igual que en otros trastornos neurodegenerativos es muy común el estrés oxidativo/nitrosativo. La agregación de alfa sinucleína está modificada por el óxido nítrico (NO) y la S-nitrosilación y es capaz de aumentar la producción de ROS/NO a niveles neurotóxicos. (26)

Se ha demostrado que la alfa sinucleína aumenta la síntesis de la **proteína precursora de amiloide (APP)** e intensifica la secreción de beta amiloide a niveles que causan la muerte celular. Estos depósitos ricos en beta amiloide bloquean la vía de degradación de la alfa sinucleína potenciando así su agregación patológica. La deficiencia de la degradación de la alfa sinucleína también es causada por pérdida de la capacidad de autofagia y afectación de la ruta proteasómica, causada por la expresión de A53T o por agroquímicos tóxicos. (26)

Los oligómeros de α -syn pueden adherirse a la membrana lipídica, produciendo alteraciones en la bicapa. Algunas formas oligoméricas de α -syn pueden formar **poros en la membrana** similares a canales, pudiendo provocar una alteración en la permeabilidad de la membrana, lo cual también causa toxicidad. (27)

La neurotoxicidad de la α -syn también se debe a la pérdida de su función, ya que la α -syn se encuentra fisiológicamente en 2 estados, soluble y unido a la membrana; en forma no estructurada y α - helicoidal, respectivamente. Para realizar su función es posible que necesite traslocarse entre estos 2 compartimentos subcelulares e interconvertirse entre las 2 conformaciones. (27)

2.5. Oligómeros de α -syn

Hay una teoría por la cual los oligómeros intermedios, y no las fibrillas maduras, de α -syn son las responsables de la EP. La capacidad de la mutación A30P relacionada con la EP para acelerar la oligomerización inicial de α -syn y retrasar la formación de fibrillas maduras es solo una de las evidencias que contribuyen a esta teoría. (27)

En modelos celulares con neuronas dopaminérgicas fetales humanas y neuronas corticales no dopaminérgicas humanas, la neurotoxicidad no está altamente asociada a agregados formados por fibrillas, lo que sugiere que algunas especies solubles son responsables de la toxicidad. Se observó en ratones transgénicos que expresaron A53T y WT una degeneración fuera de la sustancia negra sin formarse inclusiones fibrilares. Por otro lado, en algunos modelos animales se observaron inclusiones de α -syn sin fibrillas y, en otros, inclusiones de α -syn con fibrillas, pero sin producir la neurodegeneración. (27)

También se ha observado una mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas en ratones transgénicos que expresan las mutaciones E53K y E57K, mutaciones formadoras de oligómeros, que la mutación A53T, mutación formadora de fibrillas. Los resultados de estos estudios indican la falta de correlación entre la acumulación de fibrillas de α -syn y la neurotoxicidad, por lo que es probable que sean los oligómeros los responsables de este proceso.(27)

3. NUEVOS POSIBLES TRATAMIENTOS

Después de ver el protagonismo de esta proteína en este proceso patológico, se pensó que para reducir la alfa sinucleína del cerebro de estos pacientes podría constituir un nuevo enfoque de tratamiento para ralentizar o detener el avance de la enfermedad y por lo tanto podría proporcionar la primera estrategia de tratamiento causal en la Enfermedad de Parkinson. (32)

3.1. Interferir con la propagación de alfa sinucleína

Podemos interferir en el proceso de endocitosis de α -syn. Se demostró que **β -Amyloid1-40**, interfería con la captación de fibrillas preformadas de α -syn. La reducción de la captación es de hasta 80% en comparación con los controles en las neuronas humanas. Se plantearon la hipótesis de que este mecanismo fuese por endocitosis del mediador del receptor (LAG3), causando que no se propagasen las fibrillas preformadas. (24)(33)

3.2. Aumentar la degradación de alfa sinucleína

El potencial terapéutico de los agentes autofagocitación ascendentes (por ejemplo, rapamicina y litio) puede estar limitado debido a su falta de selectividad. Recientemente se han desarrollado unos compuestos que se dirigen selectivamente a los componentes de la vía autofagia-lisosómica (que incluyen factores de transcripción EB, lisosomas, GCasa), así como reguladores de autofagia mediados por chaperonas, pueden ejercer efectos más específicos sobre la autofagia y tener una mejor perspectiva terapéutica. (24)

Cuando aumenta la expresión de α -syn en ratones transgénicos, también existe un aumento de la proteína de membrana asociada a lisosomas tipo 2A (LAMP-2A). También han encontrado que la sobreexpresión de LAMP-2A conduce a la regulación positiva de la autofagia mediada por chaperonas. (34)

Por lo tanto, la inducción de **autofagia mediada por chaperonas** puede ser una nueva opción terapéutica en la eliminación de α -syn. De hecho, se ha descubierto que hay dos medicamentos que son posibles candidatos para potenciar la autofagia. **Isorhynchophylline** es un alcaloide natural que se ha demostrado que promueve el aclaramiento de la agregación de A53T y A30P α -syn en las células neuronales dopaminérgicas a través de la vía autofagia-lisosoma. Del mismo modo, se ha encontrado que la **paeoniflorina**, desempeña un papel neuroprotector regulando positivamente la autofagia y la vía de degradación de la ubiquitina-proteasoma. También hay evidencia preliminar de que las nanopartículas ácidas de poli (DL-lactide-co-glicólido) (PLGA) restauran la función lisosómica alterada en una serie de modelos celulares de PD de toxinas y genéticos, lo que aumenta el rango de opciones terapéuticas para promover la degradación de α -syn (34)(35)

3.3. Interferir con la agregación α -syn

Un estudio in vitro demostró que el **manitol**, un disruptor de la barrera hematoencefálica, puede inhibir la agregación de α -syn en fibrillas. Este estudio también reveló que el manitol tuvo efecto en modelos de mosca y ratón PD in vivo. El manitol corrigió drásticamente los defectos de comportamiento y esto fue acompañado por una reducción del 70% en los agregados de α -syn en los cerebros de las moscas tratadas con manitol en comparación con el grupo no tratado. Las inyecciones intraperitoneales diarias de manitol (1 g / kg) redujeron la acumulación de α -syn en el hipocampo, los ganglios basales y la sustancia negra, pero no en la neocorteza en el modelo de ratón transgénico mThy1 α -syn. (24)

Estos resultados llevaron a la hipótesis de que la administración de manitol en combinación con otros medicamentos podría ser un nuevo enfoque prometedor para tratar la EP y otras enfermedades relacionadas con el cerebro, como la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se deberán llevar a cabo más experimentos in vivo, incluyendo pruebas de comportamiento, antes de intentar cualquier prueba con humanos. (24)

3.4. Inmunoterapia

Los anticuerpos contra α -syn han mostrado efectos terapéuticos en modelos de ratón con sinucleinopatías. La inmunización contra α -syn dio como resultado una pérdida sináptica y una menor acumulación de α -syn. Además los anticuerpos contra α -syn eliminaban las proteínas α -syn extracelulares, evitando de ese modo sus acciones en las células vecinas, lo que se asoció a una menor neurodegeneración. (32)

Se usaron **anticuerpos monoclonales dirigidos contra el extremo C de α -syn**, los cuales redujeron la acumulación de α -syn, se rescató los residuos de las fibras de tirosina hidroxilasa (precursor de dopamina) en el cuerpo estriado, y mejoró los déficits motores y de memoria. Otros estudios demostraron que las inyecciones intraperitoneales de mAc47 en ratones transgénicos Thy-1 dieron como resultado niveles más bajos de protofibrillas solubles asociadas a la membrana en la médula espinal acompañadas de una reducción de la disfunción motora. Se demostró que los anticuerpos monoclonales in vitro contra α -syn podrían prevenir la absorción de fibrillas preformadas α -syn y la transmisión de célula a célula, reduciendo así la formación de cuerpos de Lewy. También mostraron que la inyección intraperitoneal de anticuerpos monoclonales específicos para α -syn mal plegado en ratones de tipo salvaje inyectados intraestriatalmente impedía la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y disminuir así la disfunción motora. (24)(36)

AFFITOPE® PD01 es una vacuna desarrollada para el tratamiento de pacientes con sinucleopatías como la Enfermedad de Parkinson. Representa la primera vacuna contra la EP en su clase y tiene como objetivo los agregados de α -syn que se sabe que están involucrados en la patogénesis de la Enfermedad de Parkinson. AFFITOPE® PD01 se ha desarrollado para inducir anticuerpos que reconocen α -syn pero sin afectar al miembro de la familia β -syn, que posee propiedades neuroprotectoras.(32)

Existen tres niveles: La vacuna AFFITOPE® PD01 consiste en un conjugado de péptido portador y está formulado con hidróxido de aluminio como adyuvante inmunológico. En segundo lugar, los péptidos usados tienen 7 aminoácidos de longitud, por lo tanto, son demasiado cortos para inducir una respuesta de células T α -syn-específica que evita la autoinmunidad de las células T. La ayuda de las células T, necesaria para activar la respuesta de las células B, es proporcionada por los epítomos T cooperadores de la proteína transportadora (que no comparte la homología de secuencia con las proteínas humanas). En tercer lugar, también se puede controlar la especificidad de la respuesta inmune humoral inducida por AFFITOPES. (32)

AFFITOPE® PD01 se ha diseñado para evitar la reactividad cruzada de los anticuerpos inducidos con otros miembros de la familia de sinucleína como β -syn. El concepto de seguridad realizado en PD01 es idéntico al utilizado en las vacunas de Alzheimer previas (AFFITOPE® AD01, AD02), y todos mostraron un excelente perfil de seguridad en los estudios de fase I.(32)

Los **estudios preclínicos** que implican la administración subcutánea de AFFITOPE® PD01 demostraron la inducción de una respuesta inmune humoral que cumple los criterios preespecificados: reactividad hacia α -syn, pero no β -syn. Los experimentos realizados en modelos de sinucleopatías transgénicas en ratones mostraron que la inmunización con AFFITOPE® PD01 reduce el nivel de α -syn cerebral y mejora las alteraciones neuropatológicas desencadenadas por el Syn como la pérdida de células neuronales y la densidad dendrítica en dos modelos de sinucleinopatías independientes de ratón. Lo que es más importante, se encontró que la inmunización con AFFITOPE® PD01 también se traduce en un beneficio funcional. (32)

En comparación con los controles, los animales tratados con PD01 muestran, por ejemplo, funciones cognitivas superiores evaluadas mediante la prueba del laberinto acuático de Morris.(32)

Neuropore ha desarrollado una vacuna peptídica a medida NPT200-11, un medicamento que puede prevenir la agregación de α -syn. Usando este descubrimiento como base, el ensayo de la **vacuna AFFiRiS** ha comenzado actualmente en humanos. Se demostró seguridad, tolerabilidad y respuesta inmune a largo plazo en cuatro **ensayos clínicos de fase 1**. (37)

Se incluyeron a 32 pacientes con enfermedad de Parkinson temprana. 24 fueron aleatorizados para recibir 4 inyecciones subcutáneas en dosis de 15 µg o 75 µg una vez cada cuatro semanas durante un año además de su tratamiento estándar. Los ocho pacientes restantes estaban en el estudio control comparativo. Más adelante, en un estudio de extensión se siguió a los participantes anteriores durante un año más sin volver a poner más dosis. En otro ensayo posterior, los pacientes tratados se aleatorizaron nuevamente para recibir una única inyección de recuerdo en cualquiera de las dos dosis para estimular su reacción inmune. Aproximadamente un año después de este refuerzo, los pacientes en los grupos de tratamiento recibieron un segundo refuerzo: una inyección única de 75 µg de Affitope PD01A. En total, 21 pacientes tratados y cinco pacientes del grupo control completaron la serie completa de estudios. Los datos demostraron que ambas dosis fueron bien toleradas (37)

A lo largo del tiempo se demostró que Affitope PD01A indujo una respuesta inmune de anticuerpos contra alfa-sinucleína en 19 de 21 pacientes tratados. La inyección de refuerzo indujo un aumento significativo en la producción de anticuerpos específicos. Estos anticuerpos se detectaron en el líquido cefalorraquídeo, y en la semana 26 de tratamiento hubo una tendencia hacia niveles más bajos de alfa-sinucleína oligomérica, tanto en la sangre como líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados. Aunque todas estas pruebas no demostraron cambios en los síntomas de la enfermedad de Parkinson de estos pacientes. (37)

En el **ensayo de fase 2** durante una observación de 3 años, 8 de 19 participantes no requirieron un aumento en el tratamiento con L-dopa; y 5 de 8 no tuvieron deterioro de la puntuación motora. (24)

Otros ensayos clínicos que usan anticuerpos monoclonales dirigidos a α -syn agregada también están en marcha. Biogen con BII-054 y Prothena / Roche con PRX002 / RO7046015 han completado estudios de fase 1 con prometedores resultados de seguridad y se dirigen hacia ensayos de fase 2. (38) PRX002 / RO7046015 demostró ser eficaz en la penetración del SNC y en la reducción significativa de α -syn en suero libre en un ensayo doble ciego controlado con placebo que incluyó a 80 pacientes con enfermedad de Parkinson. (24) (39)

Dado que los estudios están en curso, no hay información disponible sobre los resultados secundarios que puedan estar relacionados con la eficacia (como el efecto beneficioso sobre los síntomas cognitivos y motores) en este momento. (40)

Vacunas contra formas oligoméricas basadas en partículas virus-like.

El uso de partículas virus-like (VLP) como vacunas de células B para generar respuestas de alto título de anticuerpos contra numerosas biomoléculas está cada vez mejor descrito. Dichas vacunas pueden generar respuestas de anticuerpos contra autoantígenos de forma segura y con una excelente tolerabilidad, lo que las convierte en una herramienta ideal para atacar moléculas aberrantes, como α -syn. (40)

Hay un desarrollo preclínico de una vacuna de VLP dirigida a α -syn. Los resultados de dicha investigación demuestran que las vacunas basadas en VLP (partículas virus like) de Qb y que apuntan a α -syn (Qb-PD1 y Qb-PD3) inducen anticuerpos que reconocen selectivamente α -syn oligomérica y agregada, mientras que muestran baja afinidad por α -syn monomérico soluble. Las respuestas más fuertes se encontraron dirigidas hacia el C-terminal de α -syn. (40)

Esta selectividad es el resultado de una mayor avidez por las especies agregadas que podría ser favorable en un contexto inmunoterapéutico ya que los anticuerpos probablemente evitarían neutralizar la α -syn monomérica fisiológica. Estas vacunas candidatas son seguras y bien toleradas en los protocolos de inmunización probados. (40)

Vacunas basadas en Células Dendríticas/ Anticuerpos contra la región N-Terminal

Se ha demostrado que las tres mutaciones de α -Syn, A30P, E46K y A53T ocurren dentro de la región N-terminal y se asocian con variantes heredadas de inicio temprano de la EP. Estos mutantes son capaces de acelerar la oligomerización de α -Syn y la agregación protofibrilar de esta proteína. Por lo tanto, la identificación de los sitios de interacción dentro de las regiones N-terminales con anticuerpos específicos puede proporcionar un nuevo enfoque inmunoterapéutico contra la EP. (41)

Recientemente, un **anticuerpo monoclonal (Syn303) dirigido contra el término N de α -sinucleína** (aminoácidos 1-5) redujo la propagación de fibrillas de sinucleína en la corteza frontal ipsilateral, SNpc y la amígdala. La presente invención determina los posibles efectos protectores de la inmunoterapia pasiva con un anticuerpo anti- α -Syn dirigido contra el extremo N o la región central de α -Syn. A diferencia de la vacunación activa, se ha demostrado que la inmunoterapia pasiva tiene un efecto regulador sobre el equilibrio microglial y puede ser una alternativa más segura a la inmunización activa. Los anticuerpos de la presente invención confieren protección neural y mejoran los déficits de comportamiento reduciendo los niveles de α -Syn. La presente invención también investiga los efectos de los anticuerpos generados en el deterioro de la respuesta inmune asociada a la PD, especialmente en la homeostasis microglial. (41)

Se determinó que los tratamientos con anticuerpos evaluados reducen considerablemente la cantidad de microglía activada. A partir de estos resultados, se concluye que la inmunoterapia pasiva contra el extremo N-terminal de α -Syn es una estrategia terapéutica válida y útil contra la EP. (41)

La vacunación con células dendríticas (DC) es una terapia basada en células que provoca una respuesta inmune mediante el uso de DC cargadas con antígenos como el vehículo para la inmunización. Este es uno de los muchos enfoques experimentales para el tratamiento de la EP, y podría estar entre las principales opciones terapéuticas para la EP con desarrollo adicional. Una ventaja importante es que las células dendríticas actúan como su propio adyuvante para provocar una respuesta inmune. Las DC cargadas con péptido interactúan directamente con el sistema inmune sin provocar una inflamación generalizada que típicamente ocurre en las vacunas que contienen adyuvantes. Además, las vacunas de DC sensibilizadas con péptido (PSDC) desencadenan una respuesta de células T específica de antígeno más duradera a diferencia de las respuestas más cortas a las vacunas tradicionales. (41)

CONCLUSIÓN

- Los tratamientos actuales de la Enfermedad de Parkinson solo alivian algunos de los síntomas, sin detener el progreso de la enfermedad, y pierden eficacia cuando el tratamiento es prolongado.
- Aunque el origen de la Enfermedad de Parkinson es desconocido, se cree que es una sinucleinopatía, en donde la alfa sinucleína se encuentra agregada en las neuronas en pequeñas fibrillas formando los cuerpos de Lewy.
- En la agregación de alfa sinucleína intervienen mutaciones genéticas, plegamiento incorrecto de la proteína, diferentes procesos postraduccionales (como la fosforilación, oxidación o ubiquitinación) e interacciones con diferentes moléculas como las chaperonas.
- La existencia de alfa sinucleína en diversos fluidos se relaciona con el hecho de que dicha proteína puede segregarse por las neuronas al medio extracelular y transportarse de neurona en neurona, fenómeno que podría estar involucrado en la progresión de la neurodegeneración en la Enfermedad de Parkinson
- Como consecuencia de la hipótesis fisiopatológica de alfa sinucleína se han puesto en marcha diferentes investigaciones en busca de una estrategia terapéutica que consiga modificar el curso de la Enfermedad.
- Los estudios preclínicos de laboratorio y en animales son muy prometedores, en ellos, se han obtenido resultados positivos interfiriendo en la propagación de α -syn con β -Amyloid1-40, aumentando la degradación de la proteína mediada por chaperonas e interfiriendo en la agregación de alfa sinucleína con manitol.
- El campo de la inmunoterapia es el más prometedor, se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el extremo C de α -syn podían prevenir la absorción de fibrillas y la transmisión célula a célula, reduciendo así la formación de cuerpos de Lewy. Esto impediría la pérdida de neuronas dopaminérgicas y disminuiría la disfunción motora.
- Se han desarrollado ensayos clínicos en humanos que, de momento, han superado con éxito la fase 1 y 2, demostrando seguridad, tolerabilidad y respuesta inmune a largo plazo, y produciendo niveles más bajos de alfa-sinucleína oligomérica, tanto en la sangre como líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. GÓNZALEZ RB. Medicina Interna, Farreras-Rozman. Farreras-Rozman: Medicina Interna. 2012. 13822-1385 p.
2. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_546_Parkinson_IACS_compl.pdf
3. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2016 May; 27(3):363–79. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016300372>
4. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: A review. Neurol India [Internet]. 2018; 66(Supplement):S26–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29503325>
5. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. Parkinsonism Relat Disord [Internet]. 2012 Jan;18 Suppl 1:S90-2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166466>
6. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol [Internet]. 2006 Jun;5(6):525–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16713924>
7. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Rozemuller AJM, van de Berg WDJ, et al. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. Mov Disord [Internet]. 2014 Sep;29(10):1244–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24996051>
8. Allan H Ropper MAS and JPK. Enfermedades metabólicas hereditarias del sistema nervioso | Adams y Victor. Principios de neurología, 10e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical. In: Adams y Victor Principios de neurología, 10e [Internet]. 2016. p. 11–21. Available from: <http://accessmedicina.mhmedical.com.ezproxy.javeriana.edu.co:2048/content.aspx?sectionid=141329906&bookid=1908&jumpsectionID=141330392&Resultclick=2>
9. Dirks MF, den Ouden H, Aarts E, Timmer M, Bloem BR, Toni I, et al. The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective Connectivity fMRI Study. J Neurosci [Internet]. 2016 May 11;36(19):5362–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170132>
10. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell [Internet]. 2016 Dec 1;167(6):1469–1480.e12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27912057>

11. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 Dec;72(6):893–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071076>
12. van der Mark M, Nijssen PCG, Vlaanderen J, Huss A, Mulleners WM, Sas AMG, et al. A case-control study of the protective effect of alcohol, coffee, and cigarette consumption on Parkinson disease risk: time-since-cessation modifies the effect of tobacco smoking. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(4):e95297. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788751>
13. Kilarski LL, Pearson JP, Newsway V, Majounie E, Knipe MDW, Misbahuddin A, et al. Systematic Review and UK-Based Study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2012 Oct;27(12):1522–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22956510>
14. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), Royal College of Physicians of London. Parkinson's disease : national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians; 2006. 237 p.
15. Baumann CR. Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2012 Jan;18:S90–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1353802011700293>
16. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2007 Sep 1;13:S2–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802007001083>
17. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015 Oct;30(12):1591–601. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26424>
18. Brooks DJ. Parkinson's disease: diagnosis. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2012 Jan;18 Suppl 1:S31–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166447>
19. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014 Dec 11;10(12):708–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385334>
20. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. *JAMA* [Internet]. 2014 Apr 23;311(16):1670. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756517>
21. Marsili L, Marconi R, Colosimo C. Treatment Strategies in Early Parkinson's Disease. In 2017. p. 345–60. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774217300028>

22. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2011 Oct;26(S3):S42–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22021174>
23. Parkinson's Disease Treatments - Parkinson's News Today [Internet].. Available from: <https://parkinsonsnewstoday.com/parkinsons-disease-treatments/>
24. Chan DKY, Xu YH, Chan LKM, Braidy N, Mellick GD. Mini-review on initiatives to interfere with the propagation and clearance of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2017 Dec 20;6(1):33. Available from: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-017-0104-6>
25. Fernández Espejo E, para remitir la correspondencia A. Agregación de alfa-sinucleína.; Available from: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/31324/Agregaciondealfasinucleina.pdf?sequence=1>
26. Jęśko H, Lenkiewicz AM, Adamczyk A. Treatments and compositions targeting α -synuclein: a patent review (2010-2016). *Expert Opin Ther Pat* [Internet]. 2017 Apr 3;27(4):427–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27841042>
27. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2012 Feb 1;1822(2):261–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443911002250>
28. Bridi JC, Hirth F. Mechanisms of α -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease. *Front Neurosci* [Internet]. 2018 Feb 19;12:80. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00080/full>
29. Lázaro DF, Pavlou MAS, Outeiro TF. Cellular models as tools for the study of the role of alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Exp Neurol* [Internet]. 2017 Dec 1;298:162–71. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488617301243?_rdoc=1&_fmt=high&_origin=gateway&_docanchor=&md5=b8429449ccfc9c30159a5f9aeaa92ffb&ccp=y#f0005
30. Hejjaoui M, Haj-Yahya M, Kumar KSA, Brik A, Lashuel HA. Towards Elucidation of the Role of Ubiquitination in the Pathogenesis of Parkinson's Disease with Semisynthetic Ubiquitinated α -Synuclein. *Angew Chemie Int Ed* [Internet]. 2011 Jan 10;50(2):405–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201005546>
31. Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of α -synuclein aggregation. *J Neurochem* [Internet]. 2007 Jul 10;100(0):070710052154012–??? Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17623039>

32. Schneeberger A, Mandler M, Mattner F, Schmidt W. Vaccination for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2012 Jan;18:S11–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22166404>
33. Chan DKY, Braidy N, Xu YH, Chataway T, Guo F, Guillemin GJ, et al. Interference of α -Synuclein Uptake by Monomeric β -Amyloid1–40 and Potential Core Acting Site of the Interference. *Neurotox Res* [Internet]. 2016 Oct 30;30(3):479–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27364697>
34. Moors TE, Hoozemans JJM, Ingrassia A, Beccari T, Parnetti L, Chartier-Harlin M-C, et al. Therapeutic potential of autophagy-enhancing agents in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2017 Dec 25;12(1):11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122627>
35. Xilouri M, Brekk OR, Polissidis A, Chrysanthou-Piterou M, Kloukina I, Stefanis L. Impairment of chaperone-mediated autophagy induces dopaminergic neurodegeneration in rats. *Autophagy* [Internet]. 2016 Nov 19;12(11):2230–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27541985>
36. Spencer B, Valera E, Rockenstein E, Overk C, Mante M, Adame A, et al. Anti- α -synuclein immunotherapy reduces α -synuclein propagation in the axon and degeneration in a combined viral vector and transgenic model of synucleinopathy. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2017;5(1):7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28086964>
37. AFFiRiS anuncia los resultados principales del primer estudio clínico en humanos utilizando AFFITOPE® | Affiris | Llevar vacunas a enfermedades crónicas.
38. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord*. 2017;32(2):211–8.
39. Brys M, Ellenbogen A, Fanning L, Penner N, Yang M, Welch M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study of Anti-Alpha-Synuclein Antibody B1B054 in Patients with Parkinson's Disease (S26.001). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement).
40. Doucet M, El-Turabi A, Zabel F, Hunn BHM, Bengoa-Vergniory N, Cioroch M, et al. Preclinical development of a vaccine against oligomeric alpha-synuclein based on virus-like particles. Kahle PJ, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Aug 10;12(8):e0181844. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0181844>
41. Shahaduzzaman M, Nash K, Hudson C, Sharif M, Grimmig B, Lin X, et al. Anti-human α -synuclein N-terminal peptide antibody protects against dopaminergic cell death and ameliorates behavioral deficits in an AAV- α -synuclein rat model of Parkinson's disease. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(2):e0116841. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25658425>

