

Primeramente, se realizó una búsqueda en Google académico y Pubmed sobre la enfermedad de Parkinson, con el objetivo de obtener una descripción general acerca de la enfermedad: patología y síntomas, etiología, tratamiento actual y epidemiología. En google académico se recuperó una revisión en español publicada en el año 2016, disponible en la plataforma Elsevier. Por otra parte se llevó a cabo una búsqueda general en Pubmed utilizando como descriptor principal el término en inglés, o Medical Subject Headings (MeSH), “Parkinson’s Disease” seleccionando los siguientes subtítulos generados por Pubmed para acotar la búsqueda: “diagnosis”, “epidemiology”, “etiology”, “therapy” y “pathology”. Se seleccionaron 3 revisiones publicadas en 2017.

Finalmente se llevó a cabo una búsqueda mucho más específica a través de las bases de datos específicas Pubmed y Scopus a partir de las palabras clave seleccionadas para la revisión (Enfermedad de Parkinson, α -sinucleína, estrategias terapéuticas, agregación y mecanismo molecular) utilizando los términos en inglés: “parkinson's disease”, “alpha-synuclein”, “aggregation”, “therapeutic strategies” y “molecular mechanism”.

Se utilizaron varias ecuaciones de búsqueda utilizando “AND” u “OR” como conectores para relacionar los descriptores y aumentar así la especificidad y sensibilidad de la búsqueda. Se utilizó el filtro “5 years” para obtener los artículos publicados en los últimos 5 años, no se utilizaron filtros en referencia a especie, sexo o edad ya que todo el material disponible relacionado con la búsqueda ha sido de utilidad para la redacción.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La selección de los estudios incluidos en la revisión se llevó a cabo en base a los siguientes criterios: se incluyeron tanto revisiones sistemáticas como estudios experimentales que establecían una relación directa entre la AS y la EP; incluyendo los que trataban sobre las posibles implicaciones terapéuticas y aquellos que tenían como objetivo revisar los aspectos moléculares de la proteína.

Además se analizaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles en la revisión.

En cuanto a los artículos excluidos, se descartaron los artículos irrelevantes para el objetivo del estudio y sin interés para el tema de investigación, es decir, aquellos que no presentaban los criterios de inclusión nombrados, los artículos no escritos en lengua inglesa o española y los artículos no disponibles mediante el acceso a internet a través de la universidad Miguel Hernández.

5.4 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

Tras la búsqueda inicial se encontraron 92 artículos, de los cuales fueron seleccionados 16 estudios, en su gran mayoría revisiones, dando preferencia a los más recientes y los publicados en revistas de mayor impacto.

Además se han seleccionado 2 artículos más, a través de la bibliografía de uno de los artículos seleccionados, que no cumplen con el criterio de publicación en los últimos 5 años pero que resultaron de gran interés para la revisión.

Así pues, se han utilizado un total de 22 artículos para el estudio, que quedan resumidos en la siguiente tabla:

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TEMA Y TIPO DE ESTUDIO
Actualización en la enfermedad de Parkinson	Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J.	2016	Revisión sobre los aspectos clínicos y diagnósticos de la enfermedad de parkinson, así como las principales estrategias terapéuticas disponibles.
Mechanisms of Gene-Environment Interactions in Parkinson's Disease	Fleming SM.	2017	Revisión que analiza los mecanismos asociados con los factores genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo de la EP.
Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments.	Maiti P, Manna J, Dunbar GL.	2017	Revisión sobre las vías moleculares involucradas en la EP y las terapias emergentes.
Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics.	Cacabelos R.	2017	Revisión sobre los mecanismos patogénicos y los tratamientos convencionales y los nuevos, incluyendo la farmacogenómica

			en la EP.
Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies.	Villar-Piqué A, Lopes da Fonseca T, Outeiro TF.	2016	Revisión de los hallazgos en la investigación sobre AS, papel en las sinucleinopatías, función y toxicidad.
Neurodegeneration and the ordered assembly of α -synuclein.	Spillantini MG, Goedert M.	2017	Revisión que describe los trabajos que condujeron a la identificación de AS y los hallazgos desde 1997.
α -Synuclein: Membrane Interactions and Toxicity in Parkinson's Disease.	Auluck PK, Caraveo G, Lindquist S.	2010	Revisión sobre las interacciones de AS con las membranas y la regulación del transporte de las vesículas sinápticas.
Features of alpha-synuclein that could explain the progression and irreversibility of Parkinson's disease.	Gallegos S, Pacheco C, Peters C, Opazo C, Aguayo LG.	2015	Revisión de las características de AS, la transmisión y la toxicidad, que podrían ayudar a comprender las características patológicas de la EP.
Effects of serine 129 phosphorylation on α -synuclein aggregation, membrane association, and internalization.	Samuel F, Flavin WP, Iqbal S, Pacelli C, Renganathan SDS, Trudeau LE, et al.	2016	Estudio experimental sobre los efectos en la agregación, asociación con la membrana e internalización de la fosforilación de AS en serina 129.
Versatile Structures of α -Synuclein.	Wang C, Zhao C, Li D, Tian Z, Lai Y, Diao J, et al.	2016	Mini revisión sobre las variaciones estructurales de AS.
Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations.	Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al.	2015	Revisión sobre los avances en la comprensión del papel de AS en la EP.
α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease.	Breydo L, Wu JW, Uversky VN.	2011	Revisión que examina los diferentes estados y mecanismos de agregación, así como los factores ambientales y genéticos implicados en el proceso.
The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function - Implications for Parkinson's disease.	Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP.	2016	Revisión sobre la relación entre AS y EP y los mecanismos de toxicidad de la pérdida de función de AS.
Alpha-synuclein oligomers: a new hope.	Bengoa-Vergniory N, Roberts RF, Wade-Martins R, Alegre-Abarrategui J.	2017	Revisión sobre la toxicidad de las formas oligoméricas de AS, papel en la EP e implicaciones terapéuticas.
Mitochondria and α -synuclein: Friends or foes in the pathogenesis of Parkinson's disease?	Faustini G, Bono F, Valerio A, Pizzi M, Spano P, Bellucci A.	2017	Revisión sobre el papel fisiológico y patológico de AS en la modulación de las funciones mitocondriales.

Propagation of alpha-synuclein pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies.	Uchihara T, Giasson BI.	2016	Revisión sobre la propagación de AS con el fin de mejorar la comprensión de los mecanismos patológicos y el diagnóstico y terapias asociados.
The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after.	Steiner JA, Quansah E, Brundin P.	2018	Revisión sobre la hipótesis de AS como proteína priónica.
Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer or Parkinson associated protein particles?	Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R.	2014	Revisión sobre la transmisibilidad en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson y las similitudes y diferencias con los priones.
Mini-review on initiatives to interfere with the propagation and clearance of alpha-synuclein in Parkinson's disease.	Chan DKY, Xu YH, Chan LKM, Braidy N, Mellick GD.	2017	Mini revisión sobre las iniciativas para interferir en la propagación y eliminación de AS en la EP.
Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology.	Brundin P, Dave KD, Kordower JH.	2017	Revisión sobre los enfoques terapéuticos para el objetivo de la patología de AS.
Targeting heat shock proteins to modulate α -synuclein toxicity.	Jones DR, Moussaud S, Mclean P.	2014	Revisión que discute la importancia de las proteínas de choque térmico como posible terapia para la patología causada por AS.
Novel treatment strategies targeting alpha-synuclein in multiple system atrophy as a model of synucleinopathy.	Valera E, Compagnoni GM, Masliah E.	2016	Revisión sobre las implicaciones de as en las nuevas estrategias de tratamiento de las sinucleinopatías

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión. Los artículos en rojo son los artículos recuperados mediante la búsqueda general sobre la EP, los artículos en negro son los obtenidos a partir de Pubmed y Scopus mediante las ecuaciones específicas y los artículos en verde son los recuperados a partir de la bibliografía de las revisiones incluidas en el punto anterior.

6. RESULTADOS

6.1 α -SINUCLEÍNA

En 1988 Maroteaux describió por primera vez la proteína AS, a través de tejido neuronal procedente de la especie *Torpedo Californica* o raya eléctrica del pacífico. Su nombre proviene de su localización celular en las terminales sinápticas 'syn' y las membranas nucleares 'nucleína' ⁽⁵⁾.

La proteína cobró mayor relevancia en 1997 al ser identificado como el componente principal de los LB, característicos de la EP, y el descubrimiento de una mutación casual (A53T) en SNCA asociada con casos de EP⁽⁶⁾. Sin embargo, la proteína juega un papel central en todo un grupo de trastornos neurodegenerativos conocidos como sinucleinopatías entre los que se incluyen además, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia sistémica múltiple^(5,6) (FIGURA 1). Este grupo de trastornos, actualmente incurables, se caracteriza por el plegamiento incorrecto y la acumulación, en forma de agregados, de AS⁽⁵⁾.

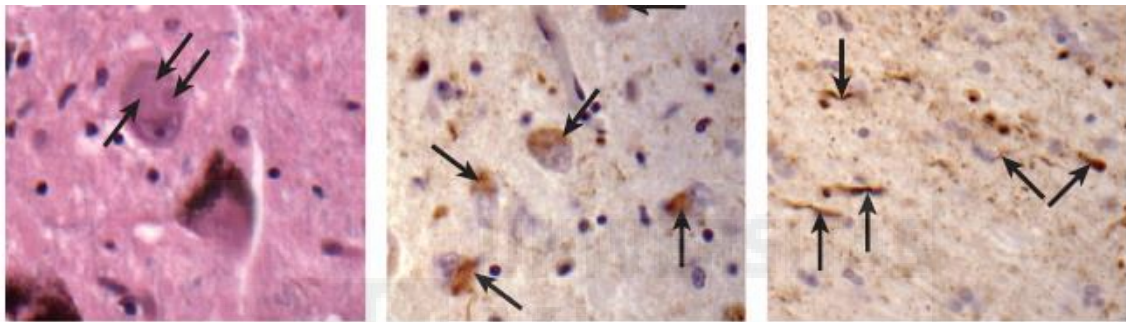


Figura 1. Cuerpos de lewy cuyo principal componente es la AS. La primera imagen corresponde a la tinción de una sección de sustancia nigra perteneciente a un paciente con EP, las 3 flechas señalan la presencia de tres LB. La segunda y tercera imagen corresponden con neuronas dopaminérgicas normalmente pigmentadas, pertenecientes a un paciente con demencia de LB, cuya localización está señalada mediante flechas. Imagen adaptada del artículo de revisión titulado ' α -Synuclein: Membrane Interactions and Toxicity in Parkinson's Disease'⁽⁷⁾.

6.2 ESTRUCTURA

AS es una pequeña proteína soluble, con un peso molecular de 14.460 Da, formada por una secuencia de 140 aminoácidos y abundantemente expresada en el tejido neuronal y terminales presinápticos. Pertenece a la familia de las sinucleínas, cuyos otros miembros adicionales son β -sinucleína y γ -sinucleína⁽⁷⁾.

Está codificada por el gen SNCA, cuya localización en humanos es el brazo largo del cromosoma 4 (4q21.3-q22)⁽⁵⁾. Pertenece al grupo de proteínas intrínsecamente no estructuradas, ya que no posee una estructura secundaria definida. Sin embargo, dependiendo del entorno, es capaz de adoptar diversas estructuras dinámicas debido a su gran plasticidad conformacional. La

secuencia primaria de AS se divide en 3 dominios o regiones principales con distintas propiedades fisicoquímicas, estas se diferencian por la diferente composición de aminoácidos de cada una de ellas⁽⁸⁾ (FIGURA 2).

1. Región amino-terminal: Se trata de una región anfipática que Incluye los residuos aminoacídicos del 1 al 60. Contiene la repetición de la secuencia KTKEGV, conocida como la secuencia “de fijación lipídica” lo que confiere a la proteína la capacidad de unirse a lípidos⁽⁹⁾, es decir, es el dominio responsable de las interacciones que se producen entre la AS y la membrana, ya que además, es capaz de formar una hélice anfipática, conformación típica para el reconocimiento y asociación con la membrana⁽¹⁰⁾. Se encuentran en esta región las posiciones en las que se producen las mutaciones de AS vinculadas con la EP familiar (A30P, E46K y A53T)⁽⁸⁾.
2. Región central: Está formada por los residuos comprendidos entre el 61 y el 95. También conocida como NAC o el componente β no amiloide, fue identificado por primera vez en placas seniles de personas que padecían Alzheimer. Esta región, además de ser la más hidrofóbica, tiende a sufrir cambios de conformación a una estructura secundaria de lámina β , lo que podría explicar la propensión a formar agregados de la proteína^(8,10).
3. Región carboxi-terminal: Comprende los residuos finales de la secuencia, del 96 al 140. Este dominio es el responsable de la naturaleza intrínsecamente desordenada que caracteriza a la proteína. Es rico en residuos cargados negativamente y al igual que la región central, posee un papel regulador en la agregación y formación de fibrillas de la AS⁽⁸⁾. Contiene el residuo de serina 129, la AS circulante suele estar fosforilada, sin embargo la fosforilación en este residuo facilita la agregación proteica⁽⁹⁾.

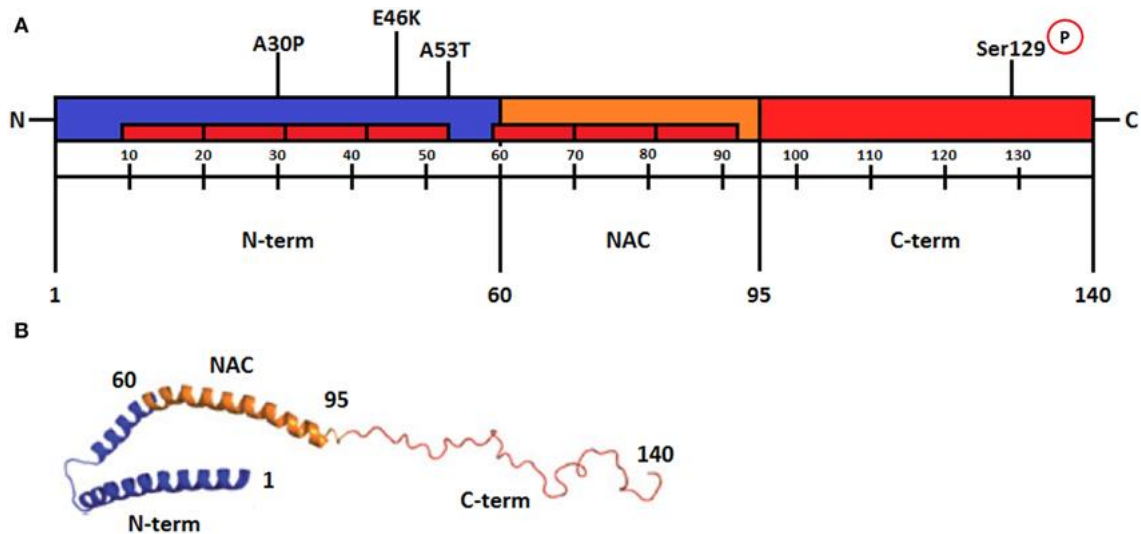


Figura 2. (A) Representación de las distintas regiones de AS humana. La región representada en azul se corresponde con el dominio amino-terminal, incluye las 3 mutaciones de AS vinculadas con la EP. La región representada en naranja se corresponde con el dominio central o NAC y por último la representada en rojo con el dominio carboxi-terminal, el cual contiene el residuo de serina 129.

(B) Esquema de la estructura de un monómero de AS unido a una micela. Las regiones azul y naranja (amino-terminal y central respectivamente) se muestran en conformación de α -hélice, mientras que el dominio carboxi-terminal, en rojo, carece de estructura definida. Imagen adaptada del artículo 'Features of alpha-synuclein that could explain the progression and irreversibility of Parkinson's disease'⁽⁸⁾.

6.3 PAPEL FISIOLÓGICO y PATOLÓGICO

Las funciones fisiológicas precisas de AS son todavía inciertas, sin embargo, en base a la localización dentro de las distintas áreas cerebrales en las que se expresa AS (se puede encontrar unida a vesículas, en el núcleo, en el citosol o en las regiones presinápticas), se le atribuyen distintos papeles fisiológicos. Por un lado, cumple con distintas funciones cuando se asocia con la unión de la membrana. Se cree que participa en el control de los procesos de la membrana sináptica, así como en la regulación de la liberación de neurotransmisores⁽⁸⁾. En cuanto a la EP, se ha propuesto que la disfunción sináptica se produce en las primeras etapas y las especies oligoméricas de AS estarían implicadas en numerosas vías que podrían dar lugar a este resultado, concretamente se ha observado que la proteína interviene en distintos puntos a lo largo del proceso de tráfico de vesículas sinápticas; estos incluyen su agrupación, bloqueo del tráfico, el ensamblaje con el complejo SNARE y el desmontaje de este o

reciclado. Por otro lado, las interacciones entre moléculas de AS en la zona presináptica de reserva de las vesículas sinápticas intervienen en la regulación del número de estas⁽⁷⁾. (FIGURA 3).

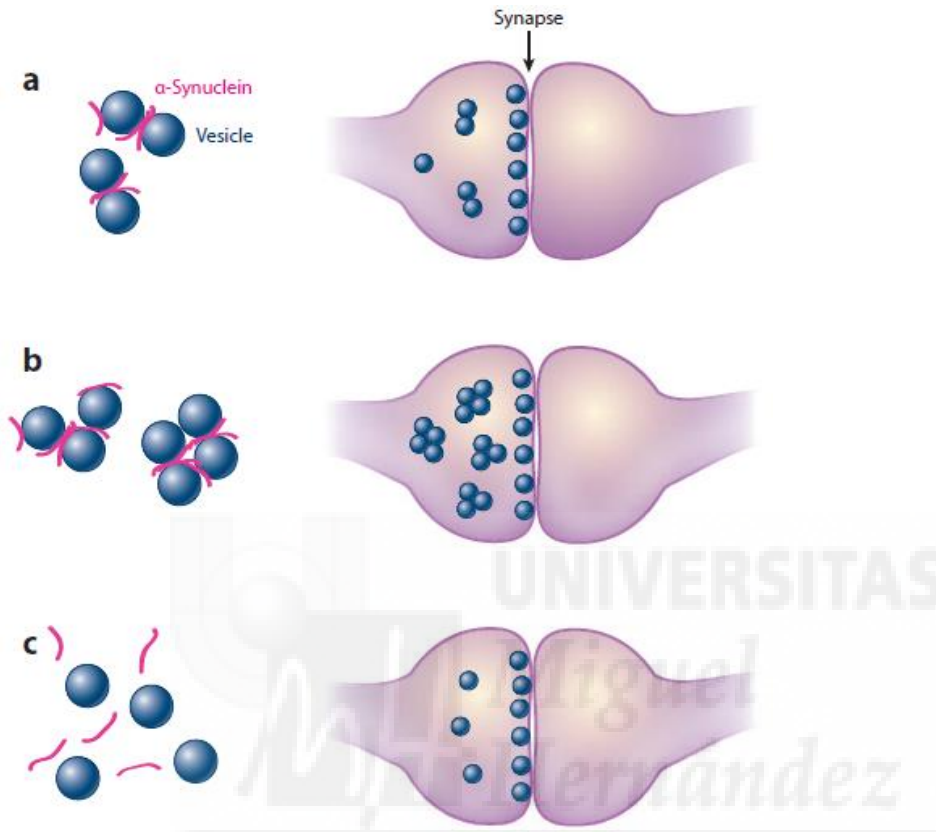


Figura 3. Modulación de la sinapsis por AS. La figura a representa una neurona normal en la que AS ayuda a mantener las vesículas presinápticas en la reserva. La figura b representa una neurona en la que existe sobreexpresión de A53T y/o E46K, en este caso se incrementan las interacciones con los lípidos lo que conlleva un aumento del número de vesículas existentes en la reserva debido a la alteración de las propiedades físicas de las vesículas. Por último la figura c corresponde con una mutación en A30P, esta provoca la incapacidad de AS para unirse con las vesículas y retenerlas en la reserva. Imagen adaptada del artículo de revisión titulado 'α-Synuclein: Membrane Interactions and Toxicity in Parkinson's Disease'⁽⁷⁾.

Por otro lado, a pesar de la fuerte capacidad que presenta la AS de unirse con la membrana, existe evidencia de que esta se encuentra principalmente en el citosol. Su estructura en esta zona depende en gran medida de sus compañeros de unión; metabolitos, lípidos o chaperonas y su función en solución no sería altamente relevante⁽¹⁰⁾.

En 2011 se observó que la AS fisiológica se encontraba formando tetrámeros, los distintos monómeros se unían mediante uniones ditirosínicas entre las

cadenas, las cuales se encontraban en conformación de α -hélice. De hecho, se observó que en las neuronas, concretamente en los terminales presinápticos, la proteína se encontraba en esta disposición espacial. También en el espacio extracelular neuronal, el líquido cefalorraquídeo y en sangre (unida a la membrana de los eritrocitos o bien, en el resto del plasma). Su presencia en los distintos fluidos ha sido relacionada con el hecho de que puede transportarse de las neuronas al medio extracelular o de neurona a neurona, este fenómeno podría ser el responsable de la neurodegeneración característica de la EP⁽⁹⁾. Sin embargo, el estado nativo de AS ha sido ampliamente debatido, otros autores mantienen la hipótesis de la existencia mayoritaria de AS como un monómero desplegado. En conjunto, la proteína podría encontrarse en un equilibrio dinámico entre distintas formas conformacionales y estados oligoméricos modulados por factores que aceleran o inhiben la fibrilación⁽¹¹⁾. Además, los cambios en las condiciones ambientales; como cambios de pH, el estrés oxidativo o la interacción de la proteína con dopamina^(8,10), las mutaciones y varias modificaciones postraduccionales podrían explicar los cambios patológicos en la proteína, estas últimas incluyen la nitración, la ubiquitinación y la fosforilación de tirosina y serina⁽⁵⁾. Concretamente esta última juega un importante papel, ya que dependiendo del lugar en el que se produzca la fosforilación, puede bloquear o inducir la agregación de AS⁽¹²⁾. La fosforilación en Serina sería la modificación predominante para la conversión de AS en LB⁽⁸⁾, se estima que el 90% de la AS que forman parte de estos agregados se encuentran fosforiladas en el residuo de serina 129, lo que facilita su agregación. Por el contrario, se observó, *in-vitro*, que la fosforilación en serina 87 expande la estructura de la proteína, aumenta su flexibilidad conformacional y bloquea su agregación *in vitro*⁽¹²⁾. En definitiva, las funciones patológicas de AS surgen de un proceso de plegamiento defectuoso influenciado por multitud de factores, el cual desencadena su acumulación intracelular debido a la capacidad de la proteína para formar grandes agregados, oligómeros y fibrillas, los cuales son más resistentes a la degradación, lo que explicaría la prominente acumulación de AS observada en cerebros con EP^(8,10,12).

6.4 RELACIÓN DE α -SINUCLEÍNA CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La acumulación de proteínas mal plegadas se ha relacionado con la generación y propagación de enfermedades neurodegenerativas como la EP cuyo sello patológico es la presencia de inclusiones proteínicas intraneuronales conocidas como cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy dependiendo de su localización, en el cuerpo celular o en los procesos respectivamente⁽⁸⁾. Las mutaciones en SNCA afectan a la dinámica de agregación^(8,11), dando como resultado proteínas con gran tendencia a plegarse de forma incorrecta y a formar agregados fibrilares ricos en estructuras de lámina β , como ya se ha comentado. Estas estructuras son más difíciles de degradar que las α -hélices (conformación principal de las proteínas nativas), lo que explica la dificultad del sistema del proteosoma para eliminar los amiloides. Por lo tanto, las mutaciones en SNCA resaltan la relevancia y la participación de AS en los casos de EP⁽⁸⁾. La mutación A30P induce una imagen clínica próxima a la enfermedad esporádica, mientras que A53T y E46K se vinculan con la aparición temprana de EP y rápida progresión de la enfermedad. Además, recientemente han sido identificadas otras 3 mutaciones sin sentido causantes de formas familiares de EP: H50Q, G51D y A53E.

No solo se asocian con la enfermedad las mutaciones en SNCA, también se relacionan con el aumento de la tendencia a formar fibrillas y EP familiar las multiplicaciones en el gen⁽¹³⁾. La triplicación de SNCA se vincula con un parkinsonismo de inicio temprano con demencia, mientras que la duplicación, menos grave y de evolución más tardía y lenta, se asocia con EP idiopática. Es decir, se sugiere que existe una relación dosis-dependiente entre gravedad de la enfermedad y dosis del gen SNCA^(11,14).

La identificación de AS como componente principal de los LB en pacientes con formas tanto esporádicas como familiares de la enfermedad llevó a la teoría de que las especies oligoméricas de AS, que preceden a los agregados fibrilares que se encuentran en los LB son los culpables de la degeneración neuronal en la EP⁽¹⁴⁾. El término "oligómero" describe al agregado de AS que no ha adquirido una conformación fibrilar, una forma intermedia en el proceso de

agregación con una estructura cilíndrica o anular que según la evidencia actual muestra propiedades tóxicas y cuya formación juega un papel crítico en la patogénesis de la EP (FIGURA 4), de hecho, se ha sugerido que la frecuencia de algunos de los primeros eventos en la EP, los no motores, como hiposmia, estreñimiento, depresión y trastornos del sueño se podrían explicar por la acumulación de AS mal plegada en los nervios entéricos y el bulbo olfatorio^(5,11,14).

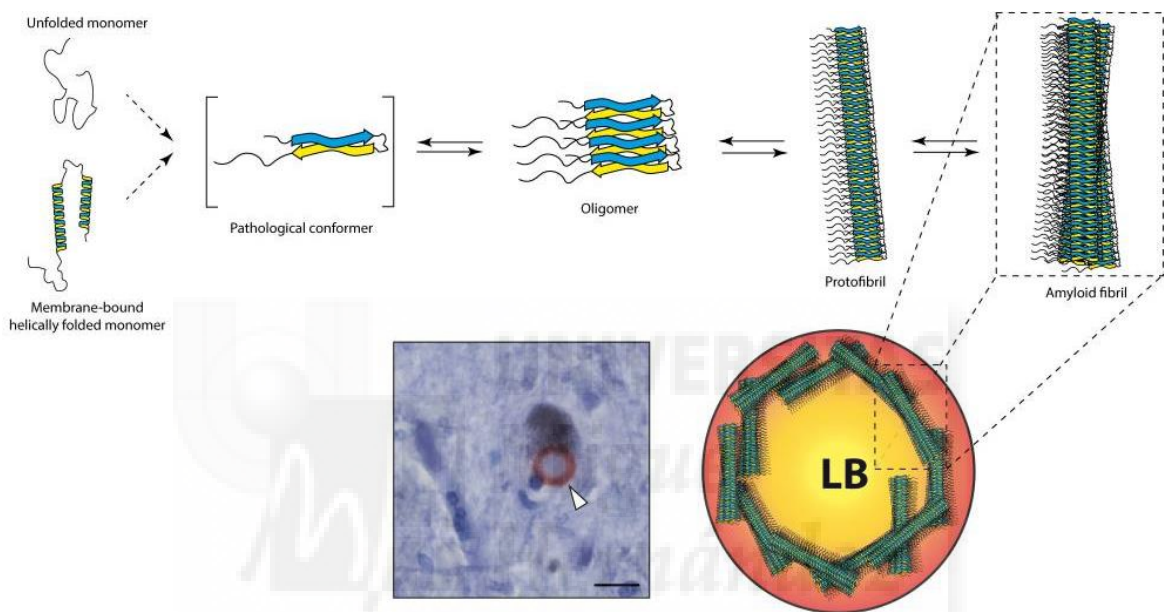


Figura 4. Esquema de la vía de agregación de AS a nivel molecular. AS puede hallarse en distintas formas conformacionales, existen al menos dos isoformas; un monómero desplegado nativamente y una forma, unida a la membrana, rica en hélice. Ambas pueden sufrir cambios drásticos cuyo resultado es la formación de agregados ricos en lámina β . Los oligómeros pueden derivar en agregados de mayor peso molecular; las protofibrillas que pueden polimerizarse en fibrillas amiloideas semejantes a las encontradas en LB. Imagen adaptada del artículo titulado 'Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations'⁽¹¹⁾.

6.5 MECANISMOS DE NEUROTOXICIDAD DE LA α -SINUCLEÍNA

En general, los mecanismos planteados para describir la neurotoxicidad de AS se agrupan en tres clases principales: la interrupción mecánica de los procesos celulares o alteración de los componentes estructurales, la pérdida de la función o la ganancia de esta^(5,12).

En cuanto a la hipótesis de la pérdida de función, postula que conforme avanza la agregación de AS y la formación de oligómeros, queda impedida la capacidad de la proteína para realizar sus funciones celulares normales, produciéndose así toxicidad⁽¹³⁾.

De forma más específica AS afecta a múltiples vías o procesos celulares que no son necesariamente excluyentes, sino que pueden ser sinérgicos y que desempeñan un papel central en las causas multifactoriales de la EP⁽¹⁴⁾. Entre los mecanismos tóxicos de AS se encuentran los siguientes: (FIGURA 5)

- La alteración de los mecanismos de eliminación de proteínas: en las sinucleopatías se ve deteriorada la actividad del sistema del proteosoma, uno de los principales complejos proteicos encargados de la proteólisis o degradación de proteínas innecesarias, dañadas o mal plegadas en las células eucariotas^(8,12,14). A su vez, la acumulación de AS se ha relacionado con la disfunción autofágica y lisosomal, que puede conducir a la agregación y posterior formación de oligómeros más perjudiciales^(5,14).
- La formación de poros en la membrana: se ha demostrado que ciertas formas oligoméricas de AS pueden unirse a las membranas lipídicas y romper las bicapas, penetrando en ellas y creando canales similares a poros⁽¹²⁾, dando como resultado un flujo anormal de iones, lo que produce un gran impacto en la homeostasis del calcio, con la consiguiente neurodegeneración^(8,14).
- La disfunción mitocondrial: Las altas demandas energéticas y el aumento del estrés oxidativo de las neuronas dopaminérgicas las hace especialmente sensibles a la disfunción mitocondrial, la cual, se ha descrito como un evento patógeno crucial en la patogénesis de la EP⁽¹⁴⁾. La acumulación de AS en dichos orgánulos celulares puede desencadenar su disfunción, de hecho, la evidencia actual apoya que la interacción entre los oligómeros de AS y las membranas mitocondriales

desencadena la disminución de la respiración mitocondrial y la muerte de las células neuronales⁽¹⁵⁾. Por un lado, se ha demostrado que la sobreexpresión de AS en células dopaminérgicas provoca la liberación del citocromo c de las mitocondrias, el cual es un evento clave que induce la apoptosis en multitud de células y se asocia con el aumento de la actividad de las caspasas, enzimas que intervienen en el proceso de apoptosis. Por otro lado, las mitocondrias, como principales reservas de calcio celular, desempeñan un papel crucial en la homeostasis de este y la alteración de sus niveles contribuye a la apoptosis de las neuronas dopaminérgicas en la EP⁽⁸⁾. Por lo tanto, se considera a la AS un modulador fisiológico clave de la homeostasis mitocondrial capaz de inducir la muerte celular por vías dependientes de mitocondrias⁽¹⁵⁾.

- El estrés oxidativo y la generación o aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS): la generación de ROS puede causar daño neuronal y este se vio aumentado en células que expresaban AS, es decir, la expresión de AS en ciertas células provocó cambios bioquímicos que condujeron al estrés oxidativo.
- El estrés del retículo endoplásmico(RE): se produce por la acumulación de proteínas mal plegadas, esta incapacidad para funcionar correctamente activa la llamada respuesta de proteína desplegada, la cual, elimina las proteínas mal plegadas protegiendo a las células de su acumulación. Sin embargo, la persistencia de esta respuesta puede desencadenar la activación de la cascada de muerte celular^(8,14). Se ha observado estrés del RE causado por la acumulación de oligómeros de AS en el tejido cerebral de la EP, lo que sugiere que la proteína sería la inductora del estrés del RE observado en las sinucleinopatías^(5,14).

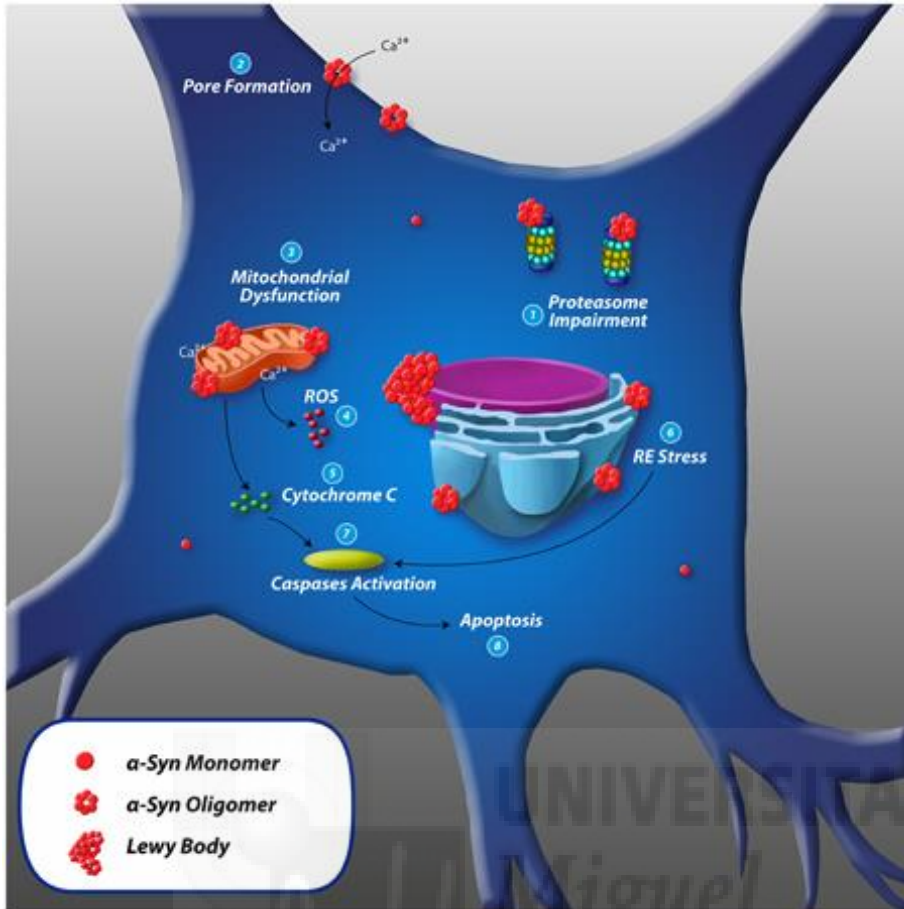


Figura 5. MECANISMOS TÓXICOS DE AS. (1)Deterioro del sistema del proteosoma. (2)Formación de poros. (3)Disfunción mitocondrial. (4)Aumento de los niveles de ROS. (5)Liberación del citocromo c. (6)Estrés del RE. (7)Activación de las caspasas. (8)Apoptosis. Imagen adaptada del artículo 'Features of alpha-synuclein that could explain the progression and irreversibility of Parkinson's disease'⁽⁸⁾.

6.6 MECANISMO DE TRANSMISIÓN CELULAR E HIPÓTESIS DEL PRIÓN

La propagación de los LB en el sistema nervioso central podría estar asociada con la liberación celular de AS mal plegada hacia el espacio extracelular, hecho que implicaría la transmisión de célula a célula⁽¹³⁾. Varios mecanismos no excluyentes, incluida la liberación por exocitosis, la captación por diversos mecanismos de endocitosis, la liberación por muerte celular y la liberación o captación de exosomas podrían estar implicados en la transmisión intercelular de los agregados de AS⁽¹⁶⁾. Por otra parte, se observó que las diversas condiciones de estrés a las que estaban sometidas las células neuronales

aumentaban la liberación de AS en vesículas y que la disfunción de los mecanismos de eliminación también contribuía a esta transferencia⁽⁸⁾. Otro factor importante en la transferencia intercelular de proteínas es el envejecimiento, principal factor de riesgo de la EP, el cerebro envejecido se caracteriza por una inflamación provocada por la liberación de agentes proinflamatorios por parte de las células no neuronales, como la microglía, los astrocitos y los oligodendrocitos. Esta situación compromete la supervivencia neuronal y podría ser de gran importancia en el contexto de la transferencia intercelular de proteínas, ya que estas células son capaces de captar AS del espacio extracelular. Además, se cree que los astrocitos podrían degradar los agregados de AS, sin embargo esta capacidad se vería afectada por el proceso inflamatorio relacionado con la edad⁽¹⁷⁾.

En los últimos años, se ha sugerido que la AS plegada de forma incorrecta podría propagarse siguiendo un patrón estereotípico, entre las neuronas de forma similar a las proteínas priónicas infecciosas^(12,14,18), se observó en pacientes con EP que recibieron injertos de neuronas dopaminérgicas embrionarias sanas, como estas desarrollaban a lo largo del tiempo, y de forma dependiente a él, inclusiones de AS patológica o LB similares a los observados en el cerebro del huésped. Estos estudios han llevado a sugerir la hipótesis de que la transferencia de AS de tipo prión podría ser la base de la patología inesperada⁽¹⁸⁾.

6.7 IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DE α -SINUCLEÍNA

En la actualidad, no existe una terapia preventiva para los trastornos neurodegenerativos en los que se ha visto implicada la AS, los enfoques terapéuticos de los que se dispone hasta el momento se centran en el tratamiento de los síntomas más que en abordar las causas subyacentes de la enfermedad^(19,20).

Tras los descubrimientos sobre la propagación gradual de la proteína a través del sistema nervioso, la cual podría agravar los síntomas, y la consecuente dispersión de la patología, los mecanismos de agregación de AS y formación

del amiloide, así como su posible inhibición, ganaron importancia como un posible objetivo terapéutico viable⁽²⁰⁾.

Actualmente se están planteando varios enfoques de actuación sobre la proteína, que en general se pueden agrupar en los siguientes mecanismos:

1. Reducir la producción de AS: se ha propuesto que la disminución de los niveles de AS antes de su agregación, conllevaría la reducción del riesgo de la formación de oligómeros, con lo que se evitaría el deterioro y disfunción de las poblaciones neuronales vulnerables en la EP. Se ha sugerido como un posible enfoque para este fin interferir en el ARN de SNCA, dirigiendo el proceso de traducción o transcripción y modificando de este modo la expresión de proteínas. De hecho, modelos experimentales en animales demostraron la reducción de AS mediante este mecanismo, sin embargo, este enfoque se tornó problemático debido a que la proteína cumple con funciones fisiológicas normales en el SNC y su pérdida de forma drástica conlleva una significativa neurotoxicidad⁽²⁰⁾.
2. Inhibir la agregación de AS dentro de las células: la inhibición de la formación de agregados permitiría a la proteína mantener su función normal y se evitaría la toxicidad que conlleva el plegamiento incorrecto de AS, por ello existen múltiples enfoques que pretenden evitar la agregación⁽²⁰⁾ y que incluyen agentes antiagregantes y pequeñas moléculas. En primer lugar, las proteínas de choque térmico, proteínas que colaboran en diversos procesos como el transporte, plegamiento, despliegue o ensamblaje de otras proteínas⁽²¹⁾, son candidatas a evitar la agregación. Sobre todo, parecen de gran utilidad las proteínas de pequeño tamaño como las chaperonas^(20,22), que ayudan en el plegamiento de proteínas recién formadas. Estas pequeñas proteínas son eficaces cuando la formación de los agregados es lenta, como en el caso de las enfermedades neurodegenerativas⁽²⁰⁾. Un ejemplo es el modulador oligomérico [3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-(3-bromophenyl)-1H-

pyrazole], más conocido como Anle138b que bloquea la agregación de AS, la degeneración neuronal y la progresión de la EP en modelos animales⁽²²⁾. Más atención está recibiendo el posible uso de intracuerpos, pequeños fragmentos de anticuerpos que se dirigen a los antígenos intracelularmente, que pueden unirse a los monómeros de AS y evitar su oligomerización interfiriendo con la región NAC, propensa al plegamiento. Por otra parte, se encuentran en fase de pruebas clínicas dos programas de la industria que pretenden inhibir la agregación de AS, dos candidatos, el estabilizador conformacional NPT200-11, desarrollado por Neuropore como una vacuna peptídica para prevenir la agregación de AS^(19,20,22) y la proteína de fusión NPT088, de Proclara Bioscience, han demostrado buenos resultados en modelos de ratón que sobreexpresan AS⁽²⁰⁾. Por último, diversos estudios han llevado a la hipótesis de que la administración de manitol junto a otros fármacos podría considerarse un nuevo enfoque prometedor⁽¹⁹⁾.

3. Promover la degradación de los agregados intracelulares: La evidencia actual apoya que el fracaso de los mecanismos de eliminación de proteínas, como la autofagia, desempeña un importante papel en el proceso de agregación, liberación y posterior acumulación de AS, por lo que un enfoque terapéutico es interferir en los mecanismos de eliminación de AS patológica⁽²²⁾. Se demostró que la rapamicina y sus análogos y el litio, que aumentan la función autofágica, en modelos animales reducían la agregación, sin embargo su uso está limitado por su falta de especificidad y los efectos secundarios^(19,20), dadas las limitaciones se han probado otros potenciadores del mecanismo de eliminación, como los reguladores de la autofagia mediados por chaperonas, que ejercen efectos más específicos y tienen mejor perspectiva terapéutica⁽¹⁹⁾, o el Nilotinib, un fármaco aprobado para la leucemia mielógena crónica, que estimula la autofagia atenuando los niveles de AS, protegiendo así a las neuronas dopaminérgicas de la sobreexpresión de la proteína^(20,22). Otra estrategia planteada es la

reducción del transporte de piruvato hacia las mitocondrias, esta inhibición mejora la autofagia en modelos de toxicidad inducida por AS⁽²⁰⁾. Por último se han descubierto dos medicamentos a base de hierbas como posibles candidatos para potenciar la autofagia, Isorhynchophylline, un alcaloide natural, y paeoniflorina, ingrediente activo de una medicación tradicional⁽¹⁹⁾.

4. Aumentar la degradación de AS extracelular: Las inmunoterapias activas, estimulación del sistema inmune para producir anticuerpos contra las proteínas diana, y pasivas, administración directa de los anticuerpos, se encuentran entre algunos de los enfoques terapéuticos más interesantes para la EP^(20,22). Los anticuerpos contra AS han demostrado la reducción de la agregación de la proteína y la consecuente mejora de la patología en modelos de sinucleinopatía en animales. También se ha observado la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias, mostrando un efecto antiinflamatorio en los trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, se presentan varios desafíos como la escasa penetración de los anticuerpos en el SNC, la necesidad de administraciones repetidas y el desencadenamiento respuestas fuera del objetivo⁽²⁰⁾. A pesar de estos inconvenientes, la inmunoterapia se encuentra actualmente en fases tempranas de distintos ensayos clínicos, como la vacuna AFFITOPE® PD03A desarrollada por Affiris, que se encuentra en fase 1 y está siendo probada en pacientes con EP temprana^(19,20,22). Por otro lado los buenos resultados observados en el anticuerpo monoclonal humanizado contra AS, PRX002, le han permitido avanzar a fase 2^(20,22). Por último, otro ensayo clínico desarrollado por Biogen está estudiando la inmunoterapia pasiva, usando el anticuerpo monoclonal BIIB-054 contra AS^(19,20).
5. Interferir con la propagación de AS: En 2013, un estudio sugirió que las fibrillas de amiloide de AS se unen en la membrana a los proteoglicanos de heparán sulfato en la superficie celular y a continuación son

absorbidas por endocitosis, limitar este proceso podría ser, por tanto, un objetivo terapéutico. Se demostró que la adición de heparina, que interfiere con los proteoglicanos, reducía la captación de AS in vitro, lo que planteó la posibilidad de utilizar inhibidores más específicos que no interfieran en los procesos vitales para disminuir la propagación de los agregados proteicos⁽²⁰⁾.

A pesar de la gran cantidad de posibles estrategias terapéuticas, es necesario destacar la importancia de establecer biomarcadores (bioquímicos, genómicos o de imagen) de la patología de AS que puedan usarse para seleccionar a los pacientes, evaluar los objetivos y determinar la eficacia de las terapias^(11,20), así como diagnosticar con precisión a los enfermos con EP en las primeras etapas para prevenir una mayor neurodegeneración⁽²¹⁾.

7. DISCUSIÓN

La EP es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, la cual genera importantes costes socioeconómicos relacionados con la salud, ya que afecta a un número elevado de pacientes que va en crecimiento, en consecuencia al envejecimiento que sufre la población, y a que los tratamientos disponibles en la actualidad únicamente alivian los síntomas por un tiempo.

En los últimos años y debido a los múltiples progresos en investigación sobre la EP, ha avanzado considerablemente la comprensión de la patogénesis de la enfermedad, que implica como proceso fundamental el mal plegamiento patológico y posterior agregación de AS^(3,5).

Gracias a estos avances, la búsqueda de un tratamiento efectivo ha dejado de estar centrada en combatir los síntomas para centrarse en lidiar con el proceso subyacente de la enfermedad. Sin embargo, no es una tarea fácil debido a la gran complejidad de la enfermedad y a los múltiples factores que intervienen tanto en su etiología como en los mecanismos causantes de la toxicidad.

En cuanto a estos últimos, la literatura actual se divide entre los autores que apoyan la teoría de la ganancia de función como mecanismo causante de la toxicidad y los que se decantan por la pérdida de función. En lo que sí que hay consenso es en la alteración de los distintos componentes celulares y la afectación de múltiples vías por parte de AS^(5,12,13).

A pesar de la posibilidad de que AS no sea la única implicada en el desarrollo y progresión de la EP, los distintos artículos revisados ponen de manifiesto su influencia en la complejidad de desarrollar una terapia eficaz para la enfermedad y sigue siendo uno de los objetivos terapéuticos más convincentes para la EP^(12,18).

Todavía existen incógnitas sin resolver sobre los mecanismos precisos por los que la agregación de la proteína contribuye a la neurodegeneración, pero la teoría de que el mal plegamiento proteico ocurre de forma temprana en el proceso de la enfermedad respalda la hipótesis de la posible efectividad de atacar a AS antes de que ocurra la neurodegeneración. Sin embargo, y de acuerdo con gran cantidad de autores, se requiere de forma urgente establecer biomarcadores específicos, efectivos y sensibles para llevar a cabo el diagnóstico de EP en los inicios e incluso en ausencia de sintomatología motora, para instaurar un tratamiento de forma temprana y evitar la neurodegeneración, definitivamente, su establecimiento sería un importante paso hacia la búsqueda efectiva de nuevas terapias^(11,20).

No solo continúan sin estar claros los mecanismos por los que los agregados de AS patógenos causan la neurodegeneración, sino que es notable al revisar la información actual sobre AS que siguen existiendo preguntas sin resolver, un claro ejemplo es la discusión sobre la especie molecular de la proteína causante de la toxicidad, a pesar de que la teoría de los oligómeros ha sido respaldada por multitud de autores y ha ido ganando notoriedad como elemento patológico, la extrema diversidad conformacional de la proteína presenta un desafío a la hora de asociar la toxicidad con una forma estructural concreta^(10,14). Por otra parte, a pesar de las diversas hipótesis planteadas;

como la priónica, la comprensión sobre los mecanismos de agregación de la proteína y la propagación de AS en el cerebro es todavía incompleta, lo que deja en evidencia la falta de estudios que aborden las dos cuestiones de forma precisa.

Sin embargo y a pesar de los desafíos todavía existentes, los estudios revisados dan motivos esperanzadores para ser optimistas con respecto a AS como un objetivo terapéutico útil e indudablemente las futuras investigaciones proporcionaran nuevas respuestas que puedan dirigir el desarrollo de las estrategias terapéuticas.

De hecho, a pesar del riesgo que conlleva actuar sobre nuevos enfoques, actualmente las intervenciones en estudio sobre AS son de amplio alcance, distintos programas se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos en fases 1 y 2 y de acuerdo con las distintas revisiones centradas en las novedades sobre las implicaciones terapéuticas de AS, se esperan muchos más en los próximos años⁽²⁰⁻²²⁾.

Por otro lado, el hecho de que AS cumple con funciones fisiológicas normales plantea un desafío para los enfoques centrados en disminuir sus niveles reduciendo su producción, ya que los investigadores han observado que una pérdida masiva de la proteína produce toxicidad, sin embargo sus funciones normales siguen siendo un tema controvertido plagado de hipótesis que no llegan a consensuarse⁽²⁰⁾.

A pesar del evidente fracaso de algunos de los enfoques planteados en el pasado, actualmente, diversas estrategias están logrando resultados preclínicos prometedores⁽²⁰⁻²²⁾ y aunque debemos de ser cautelosos, surgen nuevas esperanzas para la EP.

8. CONCLUSIÓN

En base a los artículos revisados podemos concluir que cuanto mayor sea el conocimiento sobre los mecanismos patológicos de la EP, mayores serán las probabilidades de desarrollar una terapia efectiva, que deje de lado el

tratamiento de los síntomas motores que caracterizan a la enfermedad para centrarse en tratar la enfermedad desde su base. Está claro el papel protagonista de AS en la patología de la EP, la acumulación de la proteína mal plegada, formando agregados, ocupa un papel central en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, los mecanismos que desencadenan la toxicidad y neurodegeneración, debido a su gran complejidad, requieren todavía un gran trabajo de investigación. Aun así, las evidencias actuales ponen de manifiesto que AS es uno de los objetivos terapéuticos más esperanzadores para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que frenen o ralenticen la progresión de la EP, aunque probablemente llegar a ellas será un proceso costoso que llevará tiempo y años de estudio e investigación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 1 [cited 2018 Feb 21];27(3):363–79. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300372>
2. Fleming SM. Mechanisms of Gene-Environment Interactions in Parkinson's Disease. Curr Environ Heal reports. 2017;4(2):192–9.
3. Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. Transl Neurodegener [Internet]. 2017;6(1):28. Available from: <http://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-017-0099-z>
4. Cacabelos R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. Int J Mol Sci. 2017;18(3).
5. Villar-Piqué A, Lopes da Fonseca T, Outeiro TF. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies. J Neurochem. 2016;139:240–55.
6. Spillantini MG, Goedert M. Neurodegeneration and the ordered assembly

- of α -synuclein. *Cell Tissue Res.* 2017;1–12.
7. Auluck PK, Caraveo G, Lindquist S. α -Synuclein: Membrane Interactions and Toxicity in Parkinson's Disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2010;26(1):211–33. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.cellbio.042308.113313>
 8. Gallegos S, Pacheco C, Peters C, Opazo C, Aguayo LG. Features of alpha-synuclein that could explain the progression and irreversibility of Parkinson's disease. *Front Neurosci.* 2015;9(FEB):1–11.
 9. Samuel F, Flavin WP, Iqbal S, Pacelli C, Renganathan SDS, Trudeau LE, et al. Effects of serine 129 phosphorylation on α -synuclein aggregation, membrane association, and internalization. *J Biol Chem.* 2016;291(9):4374–85.
 10. Wang C, Zhao C, Li D, Tian Z, Lai Y, Diao J, et al. Versatile Structures of α -Synuclein. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2016;9(June):1–8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnmol.2016.00048/abstract>
 11. Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2018 Apr 22];14(8):855–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050140>
 12. Breydo L, Wu JW, Uversky VN. α -Synuclein misfolding and Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2012;1822(2):261–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.10.002>
 13. Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP. The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function - Implications for Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;137(3):331–59.
 14. Bengoa-Vergniory N, Roberts RF, Wade-Martins R, Alegre-Abarrategui J. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. *Acta Neuropathol.* 2017;134(6):819–38.

15. Faustini G, Bono F, Valerio A, Pizzi M, Spano P, Bellucci A. Mitochondria and α -synuclein: Friends or foes in the pathogenesis of Parkinson's disease? *Genes (Basel)*. 2017;8(12):1–9.
16. Uchiyama T, Giasson BI. Propagation of alpha-synuclein pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol*. 2016;131(1):49–73.
17. Steiner JA, Quansah E, Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell Tissue Res*. 2018;1–13.
18. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol*. 2014;128(4):463–76.
19. 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*. 2017;6(1):1–5.
20. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Exp Neurol*. 2017;298(August):225–35.
21. Jones DR, Moussaud S, Mclean P. Targeting heat shock proteins to modulate α -synuclein toxicity. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):33–51.
22. Valera E, Compagnoni GM, Masliah E. Novel treatment strategies targeting alpha-synuclein in multiple system atrophy as a model of synucleinopathy. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2016;42(1):95-106.