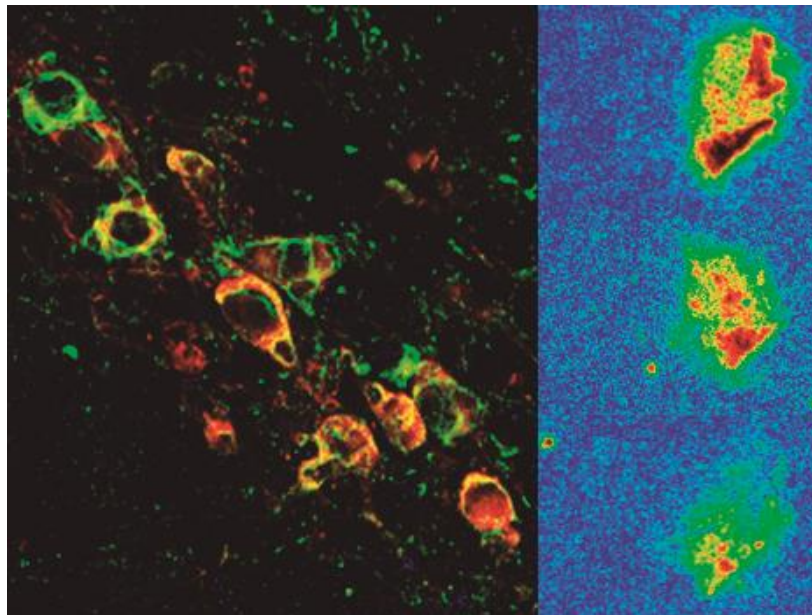




Barcelona / Madrid, miércoles 26 de agosto de 2020

Diseño y ensayo pre-clínico de una nueva molécula para retrasar la progresión del párkinson

- La molécula, diseñada para actuar sólo en neuronas dopaminérgicas, reduce la síntesis de la proteína alfa-sinucleína, clave en la evolución de la enfermedad
- El trabajo, liderado por el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona del CSIC y del IDIBAPS, ha obtenido resultados preliminares prometedores



Neuronas dopaminérgicas expresando la forma humana de alfa-sinucleína vistas por microscopia confocal (izq) y reducción progresiva de la expresión de alfa-sinucleína después del tratamiento (dcha) / CSIC

Un trabajo liderado por el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y asociado al Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), ha puesto a prueba en ensayos pre-clínicos un nuevo tratamiento para la enfermedad de Parkinson. Los resultados preliminares son prometedores y podrían abrir el camino a nuevas terapias que permitan retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Se basa en una nueva molécula de oligonucleótidos diseñada por los propios investigadores para reducir la síntesis y evitar la acumulación de la proteína alfa-sinucleína, uno de los marcadores diferenciales del párkinson. El trabajo, liderado por **Analia Bortolozzi**, científica del CSIC e investigadora del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) en el IIBB-CSIC y en el IDIBAPS, se publica en la revista *EBioMedicine*, de *The Lancet*.

Reducir la alfa-sinucleína en su justa medida

Hace tiempo que se conoce que el aumento de la expresión de la proteína alfa-sinucleína y su acumulación en algunas regiones del cerebro, formando los llamados cuerpos de Lewy, es una señal temprana de la cascada de mecanismos celulares que en último término lleva a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. En consecuencia, en los últimos años muchos tratamientos en investigación van dirigidos a reducir esa sobreexpresión de alfa-sinucleína utilizando oligonucleótidos.

"El problema es que, si la reducción es excesiva en todo el cerebro, el tratamiento tiene efectos secundarios nocivos y tóxicos, justo lo contrario de lo que se espera", aclara Analia Bortolozzi. Es lo que sucede con algunos oligonucleótidos que se han puesto a prueba. El exceso de alfa-sinucleína está asociado al desarrollo de párkinson, pero su excesivo defecto también conlleva a una pérdida de su función, ya que esta proteína controla el proceso normal de la neurotransmisión, que es necesaria para cualquier actividad: el movimiento, la memoria, el aprendizaje o las emociones.

El equipo de Bortolozzi, en colaboración con científicos de la empresa biotecnológica n-Life Therapeutics, han sintetizado una nueva secuencia de oligonucleótido contra alfa-sinucleína combinada con indatralina. Esta última es una molécula pequeña que tiene una gran afinidad por un transportador de membrana que se localiza de manera selectiva en las neuronas dopaminérgicas, de forma que el oligonucleótido se dirige y actúa específicamente en estas neuronas.

El equipo ha evaluado la eficacia del nuevo tratamiento sobre un modelo de ratón modificado genéticamente para sobreexpresar la forma humana de la proteína alfa-sinucleína y que muestra sintomatología de párkinson. Este modelo ha sido desarrollado por los mismos investigadores, con el apoyo de la Fundación Michael J. Fox.

Tras cuatro semanas de administrar la molécula por vía intracerebroventricular o por vía intranasal, los resultados revelaron que se reduce la síntesis excesiva y la acumulación de alfa-sinucleína en las neuronas dopaminérgicas y áreas cerebrales interconectadas como la corteza prefrontal y el estriado, conduciendo a la recuperación de la transmisión normal de dopamina.

Ello alivia los déficits en la función de la dopamina asociada a la patología de alfa-sinucleína que se dan en las primeras fases de la enfermedad, aun cuando no existe pérdida de las neuronas.

Los resultados positivos animaron al equipo a evaluar la eficacia del tratamiento en otro modelo animal, cuya anatomía del cerebro es más cercana a la humana. Para ello establecieron una colaboración con el **doctor Jeffrey Kordower** del Rush University

Medical Center, de la Universidad de Chicago, donde probaron la molécula en monos rhesus ancianos que muestran acumulación de alfa-sinucleína.

Los resultados son muy alentadores ya que “solo se reduce la expresión de alfa-sinucleína en las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio, sin mostrar toxicidad”, afirma Rubén Pavia-Collado, segundo autor del trabajo.

Los próximos pasos de la investigación, explica Analia Bortolozzi, son optimizar la molécula para aumentar la potencia y duración del efecto después de la administración intranasal. Se trataría, explican los científicos, de dar esta molécula de forma transitoria el tiempo suficiente para reducir la síntesis de alfa-sinucleína y, luego, administrarla en combinación con otros tratamientos.

Para enfermedades como el párkinson, la acumulación de la proteína alfa-sinucleína puede darse durante décadas antes de que los síntomas de la enfermedad se hagan visibles. Este nuevo tratamiento con oligonucleótido, destacan los investigadores, ofrece una estrategia de intervención temprana para retrasar la progresión del párkinson. Podría aplicarse en conjunto con los ensayos de inmunoterapia actuales dirigidos a eliminar el exceso de la proteína alfa-sinucleína del cerebro, o aquellos tratamientos con agentes antiagregación para evitar la formación de especies tóxicas de alto peso molecular de la misma proteína.

En el estudio también han participado científicos del CIBERSAM y del Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), de la Universidad Federal de Paraná (Brasil), del Instituto de Investigación Vall d'Hebron (Barcelona), y la Institució Catalana per a la Recerca i Estudis Avançats (ICREA).

CSIC Comunicación