

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS
EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
BASADAS EN LA INHIBICIÓN DE LOS
ACÚMULOS DE α -SINUCLEÍNA**

GRADO EN FARMACIA

5º CURSO. 2021/2022

AUTOR: JONATAN MORENO GUTIÉRREZ

DIRECTOR: JORGE ORTEGA CALVO

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Generalidades de la enfermedad del Parkinson.....	1
1.2. Aspectos neuroquímicos y fisiopatológicos	1
1.3. Clínica de la enfermedad	2
1.4. Tratamiento farmacológico actual	3
1.5. Nuevas estrategias terapéuticas	5
2. OBJETIVOS	7
3. METODOLOGÍA	7
4. DESARROLLO	10
4.2. Resultados	10
4.2.1. Evidencias en modelos animales.....	10
4.2.1.1. Modelos animales transgénicos de la EP basados en la inmunización activa de α -sin.....	10
4.2.1.2. Modelos animales transgénicos de la EP basados en la inmunización pasiva de α -sin.....	11
4.2.1.3. Modelos animales transgénicos de la EP basados en el aumento de la degradación de α -sin, nilotinib.....	13
4.2.2. Evidencias clínicas	14
4.2.2.1. Ensayos clínicos de inmunización activa en la EP	14
4.2.2.2. Ensayos clínicos de inmunización pasiva en la EP	15
4.2.2.3. Ensayos clínicos de nilotinib en la EP	17
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	21
7. BIBLIOGRAFÍA	22

Abreviaturas

EP: enfermedad del Parkinson

nDA: neuronas dopaminérgicas

SNpc: sustancia negra pars compacta

α -sin: α -sinucleína

AMS: atrofia multisistémica

CNA: componente no amiloide

DA: dopamina

LD: levodopa

MAO-B: monoamino oxidasa tipo B

RA: reacción adversa

COMT: catecol-O-metil transferasa

AcM: anticuerpo monoclonal

PRISMA: "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses"

tg: transgénicos

RM: resonancia magnética

LCR: líquido cefalorraquídeo

SNC: sistema nervioso central

ADHFA: ácido 3,4-dihidroxifenilacético

AHV: ácido homovanílico

BHE: barrera hematoencefálica

TH: tirosina hidroxilasa

MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Resumen

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la denervación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta. Los tratamientos farmacológicos actuales se basan en el tratamiento sintomático de las manifestaciones motoras, sin embargo, no modifican el curso de la enfermedad. Teniendo en cuenta que los acúmulos de α -sinucleína (α -sin) están relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, podría ser de interés el uso de moléculas que inhiban la progresión de estos acúmulos, o incluso, favorezcan su degradación.

Objetivos. Revisar las posibles estrategias terapéuticas dirigidas a la inhibición de los agregados patológicos de α -sin mediante la inmunización activa y pasiva, y la mejora en la degradación de estos acúmulos.

Métodos. Se llevó a cabo una revisión sistemática cualitativa siguiendo las normas PRISMA de los estudios encontrados en PubMed. Se incluyeron un total de 17 estudios en la revisión: 9 ensayos clínicos y 8 estudios preclínicos.

Resultados y conclusiones. Los ensayos preclínicos demuestran una actividad favorable para evitar la acumulación de α -sin mediante procesos de inmunización. Al igual que con el nilotinib, que mejora la degradación de los acúmulos de α -sin favoreciendo los mecanismos de autofagia. Los ensayos clínicos definen una seguridad y tolerabilidad favorable de fármacos como el prazenizumab (PRX002), cinpanemab (BIIB054) y nilotinib. No obstante, estas estrategias terapéuticas son todavía muy novedosas. Actualmente, existen ensayos clínicos en desarrollo, por tanto, cabe esperar que en un futuro cercano obtengamos información relevante acerca de la relación beneficio/riesgo de estos tipos de tratamiento.

Palabras clave: Parkinson, α -sinucleína, PRX002, BIIB054, Nilotinib.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades de la enfermedad del Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva compleja que fue inicialmente descrita por James Parkinson en una de sus publicaciones de 1817, "Ensayo sobre parálisis temblorosa" (1). En ésta se describe un cierto optimismo en cuanto al descubrimiento temprano de terapias farmacológicas curativas de la enfermedad. Sin embargo, en pleno siglo XXI, esto no ha sido posible y hasta la fecha, se están investigando posibles terapias neuroprotectoras para la enfermedad.

Hoy en día, la EP es considerada la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente, después de la enfermedad de Alzheimer (2). Teniendo en cuenta que, el factor de riesgo más frecuente es la edad y la existencia de una población cada vez más envejecida, se estima un aumento en la prevalencia de la enfermedad durante los próximos años (2,3). En general, la prevalencia en la población oscila entre el 0.3% y el 1% en pacientes mayores de 60 años, y alcanza el 3% en los pacientes de 80 años o más, con tasas de incidencia que varían entre 0.08 y 0.18 por 100.000 años-persona (4). Además, la mayoría de estudios epidemiológicos muestran que la incidencia y prevalencia de la EP es de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres. De este último dato se infiere un posible efecto protector de los estrógenos (5).

La etiología de esta enfermedad es multifactorial, ya que depende de una combinación de factores ambientales y genéticos. En su mayoría, los enfermos de Parkinson presentan una enfermedad de tipo esporádica, debida al envejecimiento, que es su principal factor de riesgo. Sin embargo, existen otros tipos de EP provocadas por mutaciones genéticas específicas, como la de inicio joven (<40 años) que implica al 5% de los pacientes (6) o la de inicio posterior a los 45 años, cuya mutación más común es la del gen de la parkina - del inglés gen SNCA- presente en el 50 % de los casos familiares y en el 15 % de los esporádicos (7). Existen otros factores de riesgo de tipo ambiental de padecer la enfermedad, como la exposición a sustancias químicas tóxicas, como los pesticidas (8) o los traumatismos craneoencefálicos repetidos (9). Sin embargo, parecen existir ciertos factores relacionados con el estilo de vida que podrían reducir el riesgo de desarrollar la EP y actuar como factores protectores, como el consumo de cafeína, tabaco (10,11) o la toma de alcohol y antiinflamatorios no esteroides (12).

1.2. Aspectos neuroquímicos y fisiopatológicos

La EP es una afectación central del sistema motor que se caracteriza, a nivel neuroquímico, por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (nDA) de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, asociada a una disminución de neuronas del *locus*

coeruleus. La degeneración dopaminérgica genera una denervación de la vía nigro-estriatal, alterando así, la fisiología normal de los ganglios basales y generando las manifestaciones iniciales de la enfermedad (13).

Los marcadores histopatológicos de la EP son unas inclusiones intracitoplasmáticas neuronales denominados "cuerpos de Lewy", que fueron descubiertos por Friedrich Heinrich Lewy. Estos agregados proteicos están formados por acúmulos de la proteína α -sinucleína (α -sin) (14), aunque no son exclusivos de la EP ya que aparecen en otras patologías como la enfermedad de Alzheimer, la atrofia multisistémica (AMS) y la demencia con cuerpos de Lewy (15).

La α -sin se relacionó por primera vez con la EP cuando se encontró la mutación A53T en su gen codificante -SNCA- en una familia italiana conocida como la familia Contursi y en tres familias griegas no relacionadas con Parkinson autosómico dominante de aparición temprana (16). Esta proteína, es un conjunto de 140 aminoácidos que está formada por tres dominios: dominio N-terminal (1-60), dominio central del componente no amiloide (CNA) (61-95) y dominio C-terminal (96-140) (Figura 1) (17).

La mayoría de las mutaciones puntuales conocidas en el gen SNCA asociadas a la enfermedad afectan al dominio N-terminal de la proteína, y se cree que forma una hélice α anfipática, ya que está formado por un alto contenido en lisina, similar a los motivos de unión a lípidos, y es responsable de la asociación de α -sin con vesículas y membranas (17,18).

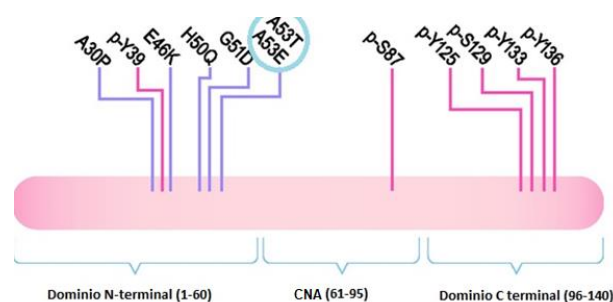


Figura 1. Estructura de la proteína α -sin formada por tres dominios y las mutaciones conocidas asociadas a la EP y al dominio al que afecta. La mutación más prevalente es la A53T del gen codificante de la α -sin. Adaptada de Bendor J, Logan TP y Edwards RH (17).

1.3. Clínica de la enfermedad

Clínicamente, la EP se podría considerar una patología cuyas alteraciones son meramente motoras, principalmente el temblor en reposo, la rigidez, la acinesia, la fatigabilidad y la pérdida progresiva de movimientos (19). Estas manifestaciones son consecuencia de la denervación de nDA que sufre el organismo a nivel del haz nigro-estriatal (20).

Sin embargo, a medida que pasan los años para los pacientes enfermos de Parkinson, aumenta la relevancia de manifestaciones no motoras de la enfermedad, impactando negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes (21). Incluso en muchos pacientes, estos síntomas aparecen previos a las manifestaciones motoras. Estos síntomas son muy variados y abarcan diferentes sistemas fisiológicos del organismo. Entre ellos, podemos encontrar síntomas neuropsiquiátricos como depresión y apatía, ataques de pánico que aparecen en los episodios "OFF", trastornos de la conducta del sueño REM, fatiga, sialorrea, etc (22).

1.4. Tratamiento farmacológico actual

Las dianas terapéuticas actuales se basan en el tratamiento sintomático de las manifestaciones motoras de la EP. Para ello, se debe realizar un buen diagnóstico de la enfermedad y de los síntomas motores que interfieran gravemente en la calidad de vida del paciente.

Actualmente, no existe un tratamiento lo suficientemente eficaz como para detener la progresión de la EP. La terapia más utilizada es aquella que trata farmacológicamente los síntomas intentado conseguir unos niveles adecuados de dopamina (DA) en aquellas zonas cerebrales donde hay una carencia. Para ellos, existen tres dianas fundamentales de primera línea: favorecer la síntesis de DA mediante precursores de su síntesis, como la levodopa (LD); inhibir su degradación, mediante inhibidores de la enzima monoamino oxidasa tipo B (MAO-B), como la selegilina y la rasagilina; y activar receptores dopaminérgicos D1 y D2 mediante agonistas, como bromocriptina, pergolida, pramipexol, rotigotina y ropinirol; siendo los dos primeros derivados del cornezuelo del centeno y con más reacciones adversas (RA) debidas a su falta de selectividad por las dianas farmacológicas buscadas. Además, se hace un uso frecuente de la combinación de LD con fármacos inhibidores de su metabolismo a nivel periférico, con el fin de evitar que la LD se metabolice a DA y genere RA. Por un lado, se encuentran la carbidopa y la benseracida que son inhibidores específicos de la dopa descarboxilasa y, por otro lado, la entacapona y la tolcapona que son inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT) (23). Los dos últimos fármacos mencionados se utilizan con el fin de realizar una inhibición a nivel central ya que la COMT es una enzima de degradación de la DA.

La LD es un profármaco que se transforma en DA a nivel central y es el tratamiento de elección ya que mejora notablemente los síntomas motores relacionados con la rigidez y la hipocinesia en la mayoría de los pacientes. Sobre todo, suelen aparecer mejoras en los pacientes con EP al principio del tratamiento, en torno, a los primeros meses o años. Aunque a largo plazo, este fármaco puede generar discinesias y fluctuaciones motoras en

los pacientes, es decir, unas oscilaciones en el control de los síntomas (24). La fluctuación más común se denomina deterioro de fin de dosis o “wearing off” que consiste en la aparición de los síntomas momentos previos a la toma de la siguiente dosis del medicamento. En definitiva, la LD es el fármaco antiparkinsoniano más eficaz que existe en la actualidad, aunque el uso duradero y de dosis altas de este medicamento aumenta la presencia de complicaciones motoras (25).

Dentro de los agonistas dopaminérgicos usados en terapéutica, los ergóticos han caído en desuso, debido a sus efectos secundarios, por lo que solo se utilizan en casos muy excepcionales. En cambio, los no ergóticos como el pramipexol y el ropirinol son eficaces en la EP con fluctuaciones motoras. La apomorfina fue el agonista dopaminérgico más usado en la EP ya que es el único fármaco que presenta una eficacia similar a la de la LD (26). Actualmente, se utiliza en inyección subcutánea intermitente y en infusión subcutánea continua para controlar la EP avanzada. Además, se usa como prueba de diagnóstico rápido para verificar la máxima respuesta a una estimulación dopaminérgica (27).

También existen otros fármacos para paliar las manifestaciones motoras de la enfermedad, pero se utilizan en un segundo plano debido a la gran cantidad de (RA) y un efecto leve sobre el temblor. Éstos son los anticolinérgicos, como biperideno y trihexifenidilo, utilizados en tratamiento de inicio en pacientes jóvenes con temblor grave (**Figura 2**). Finalmente, se encuentra disponible la amantadina un fármaco con acciones antiparkinsonianas y antivirales que actualmente se usa como fármaco antidiscinético de elección en etapas tempranas (28). El principal motivo de su uso en la terapia de la EP, es que el fármaco produce un incremento de receptores estriatales dopaminérgicos D2 y un antagonismo no selectivo sobre los receptores glutamatérgicos NMDA.

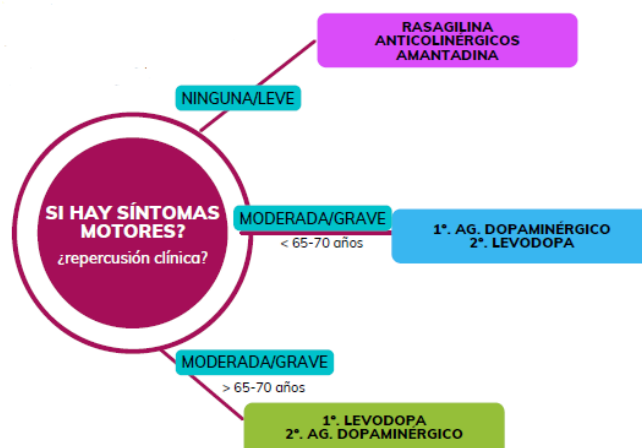


Figura 2. Tratamiento farmacológico de las manifestaciones motoras de la EP en fase inicial.

Por otro lado, el tratamiento de los síntomas no motores es muy variado, ya que depende del tipo de síntoma que padezca el paciente. Por ejemplo, paroxetina para la depresión o ansiedad; clozapina para los ataques psicóticos; melatonina o clonazepam para trastornos del sueño en fase REM; sildenafilio para la disfunción genitourinaria; y lactulosa para el estreñimiento (Figura 3) (13).

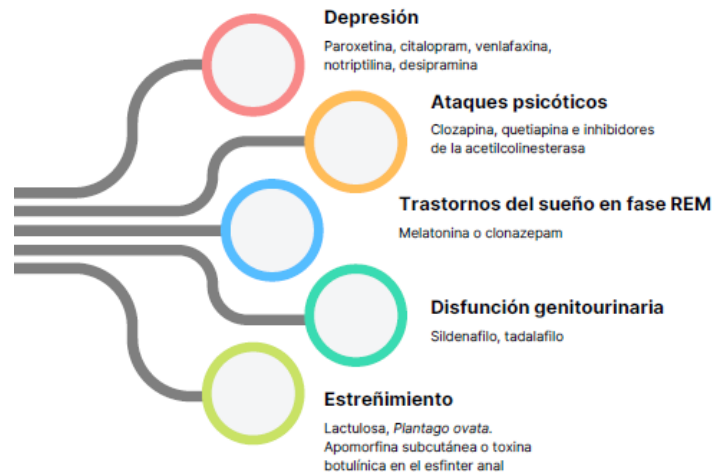


Figura 3. Tratamiento farmacológico de las manifestaciones no motoras de la EP.

1.5. Nuevas estrategias terapéuticas

Desafortunadamente, los tratamientos actualmente utilizados tienen un efecto meramente sintomático, por ello, es necesario seguir investigando en tratamientos novedosos para encontrar un tratamiento capaz de frenar o incluso revertir la degeneración neuronal observada (29).

Hasta el momento, de la observación en los diferentes estudios neuropatológicos de la importancia de los agregados de α -sin, ha surgido la idea de que el desarrollo de tratamientos eficaces frente a esta enfermedad debería dirigirse hacia la inhibición de la formación de estos agregados. De esta manera, se podría estar abriendo una nueva etapa en la terapéutica de la enfermedad para ralentizar o detener la progresión de la misma.

Existen diferentes abordajes de esta cuestión, la inmunización activa y pasiva de α -sin, la reducción de la expresión génica de α -sin, la inhibición de la agregación intracelular de α -sin, la mejora de la eliminación y degradación de α -sin, dirigirse a otros genes/proteínas que influyan en la agregación de α -sin (30).

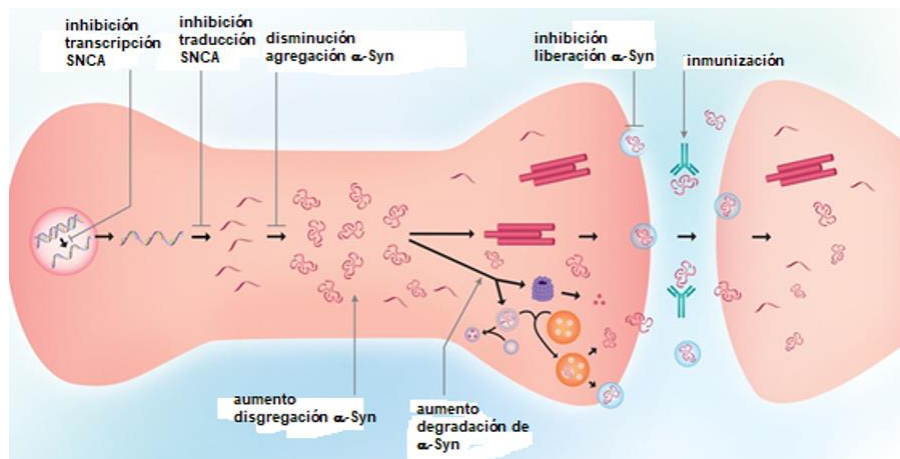


Figura 4. Nuevas estrategias terapéuticas para reducir la formación de acúmulos de α -sin. Adaptado de Jasutkar HG, Oh SE y Mouradian MM (30).

De todas ellas, las estrategias más prometedoras hasta la fecha consisten en la inmunización activa de los acúmulos de α -sin, la inmunización pasiva y la mejora en la degradación de estos acúmulos mediante nilotinib. Por este motivo, el trabajo se va a centrar en dichas estrategias.

Los mecanismos de inmunización activa y pasiva permiten que los anticuerpos se unan a los agregados de α -sin tanto extracelular como intracelularmente. Por un lado, la inmunización activa corresponde al uso de vacunas de epítomos inmunogénicos bien caracterizados dentro de los aminoácidos de la proteína α -sin que permiten generar anticuerpos naturales contra estos agregados. En la actualidad, están siendo investigadas diversas vacunas: AFFITOPE PD01A y PD03A, y UB-B12. Las dos primeras presentan una tecnología de vacunación activa de próxima generación con péptidos inmunogénicos tan cortos que permiten la generación de respuesta de las células B para la formación de anticuerpos sin reacción cruzada, sostenida, más específica y a largo plazo (31) en comparación con las vacunas actuales. En cambio, la tecnología de la vacuna UB-B12 provoca una respuesta mejorada de las células B mientras evita las respuestas dañinas de las células T proinflamatorias (32). La tecnología UBITH se diferencia de la AFFITOPE por presentar funciones de inmunogenicidad mejoradas ya que el uso de epítomos de células T extrañas aumenta la inmunogenicidad de los péptidos antigénicos funcionales.

Por otro lado, la inmunización pasiva implica la neutralización de la proteína patógena mediante el uso de anticuerpos monoclonales (AcM) sintéticos que se unen a estos epítomos. Entre los estudiados actualmente se encuentran: PRX002, BIIB054, MEDI-1341, Lu AF82422, BAN0805/ABBV-0805 (32). Sin embargo, solo se van a mencionar los dos primeros ya que se encuentran en etapas más avanzadas de estudio.

Uno de ellos PRX002, que es un AcM IgG1 humanizado dirigido contra epítomos cerca del extremo C terminal de α -sin basado en el AcM murino 9E4, que reconoce los aminoácidos 118-126 de α -sin de ratón. Otro de ellos, es el AcM IgG1 completamente humano, BIIB054, que se diferencia en el sitio de unión, debido a que se une a un epítomo N-terminal en α -sin, especialmente dentro de los primeros 15 aminoácidos.

Además, existe otro enfoque potencial en la terapia modificadora de la EP, que es mejorar el aclaramiento de α -sin ya que su acumulación se asocia con el deterioro de la autofagia en modelos de EP (33). Se cree que la proteína soluble se degrada por el sistema ubiquinona-proteosoma, mientras que los agregados pueden ser eliminados por la vía de autofagia/lisosomal (34). Se están estudiando fármacos que potencien la autofagia de las proteínas mal plegadas como, por ejemplo: rapamicina, nilotinib, K0706, radotinib, FB-101, ikT-148009, bosutinib, trehalosa y Beclin1 (30). La mayoría de ellos son estrategias novedosas, aunque hasta la fecha, el que parece tener mejores resultados es el nilotinib que actualmente se comercializa con el nombre de Tassigna® en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Este fármaco es un inhibidor de la tirosina quinasa de abelson o c-Abl/ABL1 de segunda generación que se caracteriza por ser más selectivo y potente con buena penetración en el cerebro (35). Existe una evidencia emergente que sugiere un aumento del estrés oxidativo en las nDA de la SNpc (36) y la activación de la tirosina quinasa c-Abl como un indicador clave (37). Por ello, la inhibición de esta enzima puede ser resultar de aplicación en la modificación de la EP.

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es evaluar los estudios preclínicos y ensayos clínicos existentes relacionados con las posibles estrategias terapéuticas basadas en la inhibición de los acúmulos patógenos de α -sin. Para ello, se van a estudiar mecanismos inmunogénicos y no inmunogénicos, entre ellos: la inmunización activa y pasiva de los acúmulos, y la mejora en la degradación de α -sin.

3. MÉTODOLÓGÍA

En este trabajo se llevó a cabo la búsqueda y recopilación de artículos científicos siguiendo los criterios de la declaración "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA) actualizada de 2020 (38), que corresponde a una base de criterios con el objetivo de realizar una revisión sistemática adecuada. Se cumplieron 20 de los 27 ítems que aparecen en la declaración. De entre los que quedaron sin cumplir se encuentran: el uso de métodos para la evaluación del sesgo de los estudios y sus resultados, la presentación de las características de los estudios en tablas resumen y la existencia de un protocolo de revisión y registro.

La búsqueda de artículos científicos comenzó a principios de enero de 2022 y finalizó en el mes de abril de ese mismo año en la base de datos de PubMed. Esta revisión sistemática se abordó en diferentes partes en relación a las terapias emergentes contra los agregados patógenos de α -sin. La primera de ellas corresponde a la búsqueda de ensayos clínicos que tratan sobre la inmunización y mejora de la degradación de la proteína α -sin. Para ello, se utilizaron los siguientes términos en la base de datos: (Alpha-synuclein) AND (Parkinson disease). Como resultado, se obtuvieron un conjunto de 11.078 artículos, a los cuales se les aplicó el filtro de ensayos clínicos para realizar el cribado. Se obtuvieron un total de 34 artículos, de los cuáles 8 fueron seleccionados en base a los siguientes criterios de inclusión: tratarse de ensayos clínicos aleatorizados y controlados dirigidos a la EP, y evaluar fármacos cuyo mecanismo corresponda con la inmunización de los acúmulos proteicos de α -sin y con la mejora de la eliminación de la proteína.

Cuatro ensayos clínicos estaban relacionados con la inmunización de α -sin, sin embargo, estaban relacionados con la AMS, y no a la EP. También se excluyeron otros tres, por incluir pacientes muy diversos con diferentes sinucleinopatías, como la enfermedad del Alzheimer o la demencia de Lewy. Otros tres ensayos, trataban sobre fármacos cuyo mecanismo de acción no estaba dirigido a la inmunización de la proteína ni a la mejora en su degradación -ambroxol y simvastatina-. El resto de artículos se excluyeron al leer el título, ya que no daban información relacionada con los criterios de búsqueda.

Posteriormente, se hizo una búsqueda individualizada para AFFITOPE PD01A y PD03A, BII054, PRX002 y nilotinib, con el fin de encontrar ensayos clínicos específicos. De esta manera, se incluyó 1 ensayo clínico de fase I relacionado con el nilotinib. Por tanto, se seleccionaron 9 ensayos clínicos, de los cuales 6 correspondían a la inmunización de los acúmulos proteicos de α -sin y 3 a la mejora en la degradación de la proteína. De entre ellos, 2 ensayos clínicos de fase I, que hacen referencia a las vacunas AFFITOPE; otros 2 ensayos clínicos de fase I y II, relacionados con el anticuerpo BII054; otros 2 ensayos clínicos de fase I, relacionados con el PRX002; y otros 3 ensayos clínicos de fase I y II, relacionados con el nilotinib

En segundo lugar, se realizó la búsqueda de ensayos preclínicos sobre los fármacos encontrados anteriormente utilizando las siguientes palabras clave: por un lado, (AFFITOPE) OR (Cinpanemab) OR (BII054) y, por otro lado, (Nilotinib) AND (Parkinson Disease). Con la primera búsqueda, se obtuvieron 20 artículos los cuáles se filtraron por ensayos realizados en animales, obteniendo un total de 12 artículos y seleccionando, finalmente 2 artículos. La selección se basó en el criterio de inclusión único de que los fármacos fuesen testados en animales transgénicos (tg) de α -sin y estuviesen dirigidos a

la EP, por lo que se excluyeron aquellos que no cumpliesen estas características. Con la segunda búsqueda, se obtuvieron 57 artículos que se filtraron por ensayos realizados en otros animales, y se obtuvieron un total de 26. Y siguiendo los mismos criterios de inclusión que anteriormente, se escogieron 3 artículos en total, excluyendo el resto por no tratar del nilotinib mayoritariamente. Aunque otros se excluyeron por ser evaluados en modelos animales de otras enfermedades como AMS o Alzheimer. Además, se realizó una búsqueda generalizada de otros fármacos testados en animales y se obtuvieron 3 más, siguiendo los mismos criterios de inclusión: UB-B12, PRX002, MEDI1241.

En definitiva, se obtuvieron 9 ensayos clínicos y 8 estudios preclínicos, de los cuales 6 ensayos clínicos y 3 estudios preclínicos tratan sobre la inmunización de la proteína; y 5 ensayos clínicos y 3 estudios preclínicos tratan sobre la mejora en la degradación de la proteína mediante nilotinib.

La búsqueda sistemática de ensayos clínicos queda reflejada en la Figura 5 y la de los estudios preclínicos en la Figura 6.

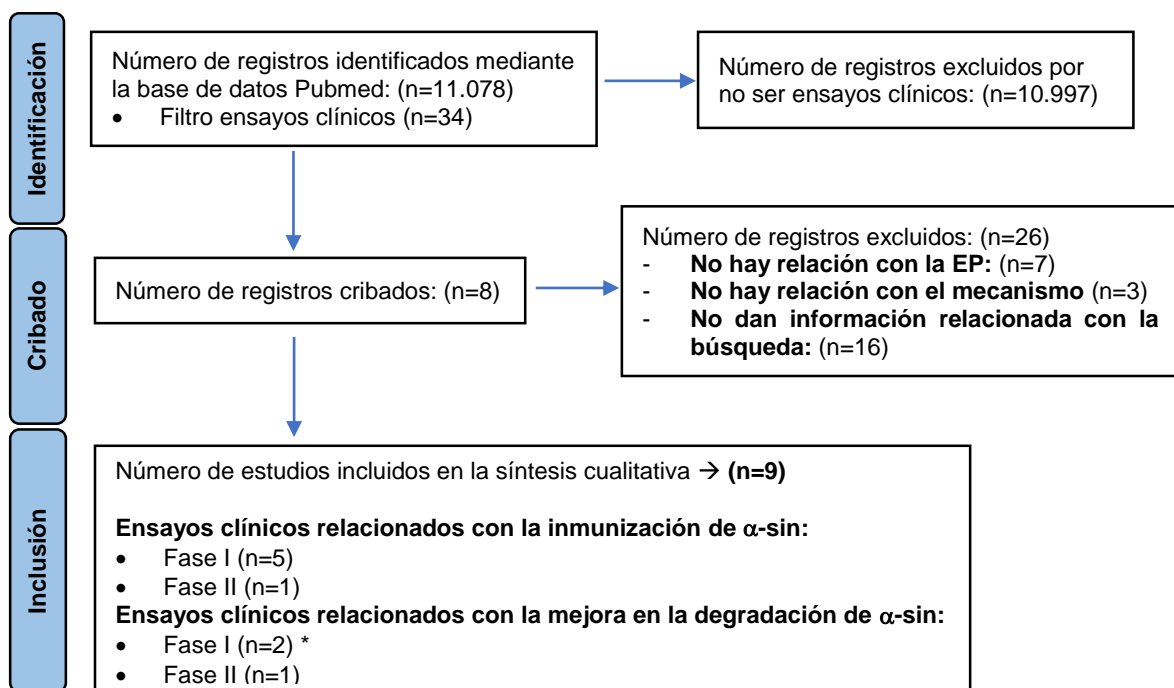


Figura 5. Diagrama de flujo de búsqueda de ensayos clínicos. *Se han añadido ensayos clínicos encontrados en búsquedas generalizadas posteriores.

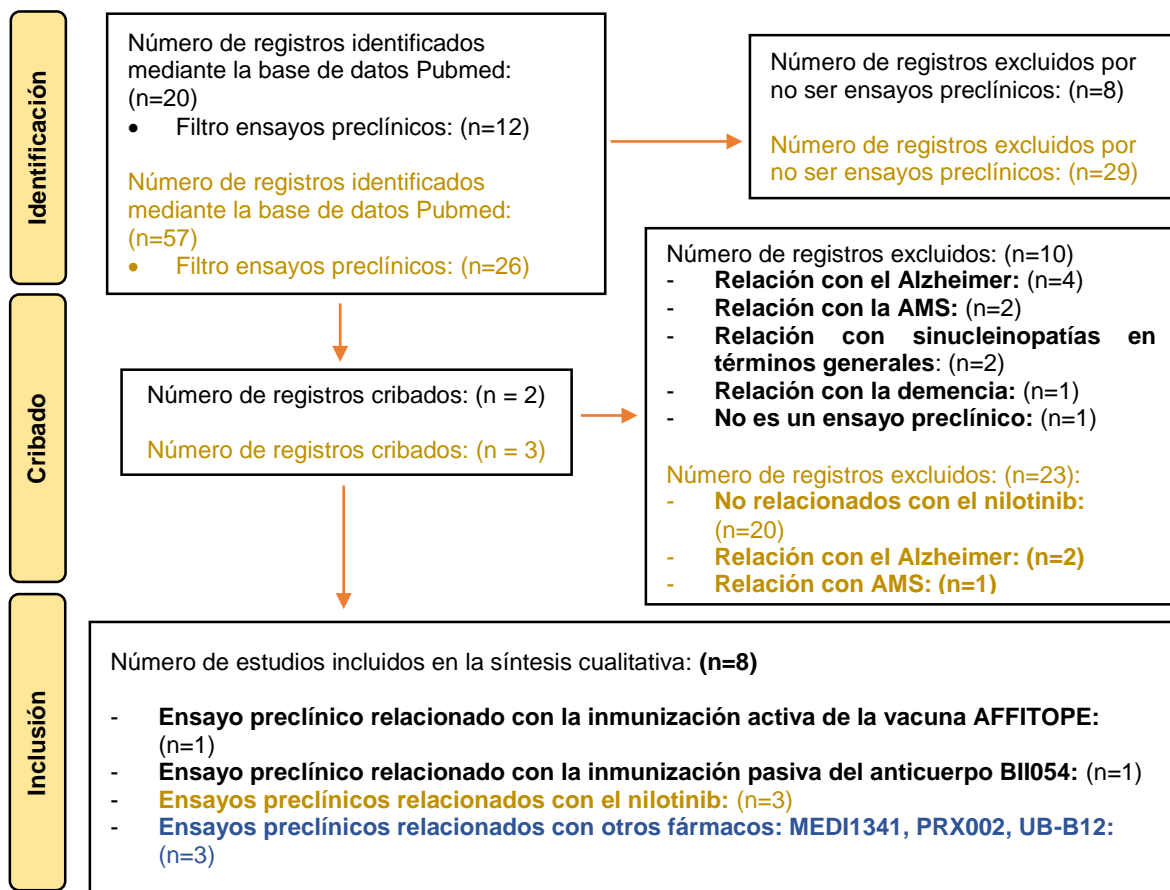


Figura 6. Diagrama de flujo de búsqueda de ensayos preclínicos. (En negro aparece la primera búsqueda relacionada con la inmunización, en naranja la búsqueda relacionada con el nilotinib y en azul la búsqueda generalizada final de fármacos de inmunización).

4. DESARROLLO

4.2. Resultados

4.2.1. Evidencias en modelos animales

Se han identificado un total de 8 ensayos preclínicos que tratan sobre las diferentes estrategias más novedosas en la modificación de la EP y cuyos resultados se van a clasificar de la misma forma que con los ensayos clínicos, mediante mecanismos de acción. Además, cada apartado tratará la evidencia de diferentes fármacos.

4.2.1.1. Modelos animales transgénicos de la EP basados en la inmunización activa de α -sin

Una de las estrategias novedosas que se están estudiando en la actualidad es la tecnología de vacunación activa de próxima generación con péptidos pequeños, que se denomina AFFITOPES. Por tanto, uno de los estudios preclínicos que trata sobre el valor terapéutico de la vacunación de modelos animales tg con péptidos de α -sin y tecnología AFFITOPES es el de Mandler et al., 2014 (48). Se sintetizaron 7 vacunas con péptidos diferentes (AFF 1-7) dirigidas a α -sin y basadas en el dominio C terminal de la proteína (110-130) y se

testaron en ratones tg mThy1- α -sin que sobreexpresan la proteína bajo el promotor mThy1, desarrollando la EP, aunque no en su totalidad.

Mediante reactividad de sueros de ratones inmunizados contra α -sin de ratón, se seleccionó la vacuna con el péptido AFF-1 por reconocer específicamente a α -sin, ser selectiva por oligómeros de α -sin y agregados axonales y, sobre todo, inducir una respuesta inmune específica para α -sin humana. El análisis inmunohistoquímico confirma la falta de respuesta generada de células T y se demuestra una cantidad relevante de anticuerpos generados por el ratón tanto en plasma como en líquido cefalorraquídeo (LCR). También se llevó a cabo un análisis histológico, bioquímico y de comportamiento, que determinaron que la inmunización con AFF-1 reduce los déficits motores y dopaminérgicos, además de la acumulación de oligómeros de α -sin en los ratones mThy1- α -sin.

Recientemente, se ha publicado un ensayo preclínico de otra vacuna novedosa, Nimmo JT et al., 2022 (49), que trata de inmunizar ratones tg Thy1SNCA/15 con la vacuna que contiene el péptido UB-B12. Todos los ratones tg produjeron altos niveles de títulos de anticuerpos, las pruebas de comportamiento evaluaron la función motora y observaron una mejora en su rendimiento, y la vacuna redujo significativamente los oligómeros de α -sin, pero no los monómeros en el hipocampo, estriado y corteza. Además, mediante ensayos inmunohistoquímicos, se observó una regulación positiva de marcadores de la microglia, en cambio, no inducía una reacción generalizada de los astrocitos ni una infiltración de células T. También se observó una reducción de la actividad de células gliales entéricas y α -sin en el colon mediante técnicas de inmunorreactividad.

4.2.1.2. Modelos animales transgénicos de la EP basados en la inmunización pasiva de α -sin

En el estudio preclínico de Masliah et al., 2011 (50), tratan ratones tg que sobreexpresan el promotor PDGF- β y no tg, con el AcM 9E4 o con IgG1 no inmune como grupo control. Previamente, se realizaron ensayos inmunohistoquímicos de varios AcM en cerebro homogeneizados tg y no tg, y se seleccionó el AcM 9E4 para la inmunoterapia de los ratones tg PDGF- β (Línea D), ya que demostró ser el anticuerpo con mayor especificidad por α -sin humano.

Estos ratones tg se caracterizan por sobreexpresar α -sin en la corteza temporal y el hipocampo lo que simula el comportamiento motor y los déficits cognitivos característicos de los pacientes con EP. Se realizaron diferentes pruebas de comportamiento: por un lado, la prueba de barra y varilla giratoria y el rotarod para analizar el comportamiento motor de los ratones y, por otro lado, el laberinto acuático de Morris, para determinar el rendimiento

conductual. La primera de ellas, demostró un deterioro motor en los ratones tg y una disminución significativa en el tiempo que tardaron los ratones tg, tratados con 9E4, en atravesar el polo en comparación con ratones tg del grupo control. El rotarod, demostró que los ratones tg tienen déficits en la coordinación motora y una disminución significativa en el tiempo que tardaron en atravesar la barra giratoria los ratones tg tratados con 9E4 en comparación con el control. Y el laberinto de Morris, demostró que los ratones tg tienen un déficit en las habilidades de aprendizaje y memoria, ya que los ratones tg tratados con 9E4 mejoraron este déficit de memoria y aprendizaje en comparación con el grupo control.

Con los resultados obtenidos en las pruebas anteriores este artículo demostró que el AcM 9E4 puede cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y unirse a la proteína α -sin a nivel del sistema nervioso central (SNC). Además, sugiere que el complejo antígeno-anticuerpo somete a una endocitosis posterior y que puede transferirse al comportamiento lisosomal para su degradación. En este sentido, se observó también el comportamiento del anticuerpo en líneas de células neuronales y se demostró que la inmunización pasiva promueve la eliminación de agregados α -sin a través de la autofagia.

Según Weihofen, et al., 2019 (51), demostró, mediante calorimetría de titulación isotérmica, que el AcM B1B054 -selectivo de la región N-terminal de α -sin- se unía selectivamente a los agregados de α -sin recombinante. Por otro lado, se sugiere una unión selectiva del anticuerpo a formas patológicas de α -sin en el cerebro humano. Posteriormente, se realizaron inyecciones intraestriatales estereotáxicas unilaterales de fibrillas preformadas de α -sin e y el AcM a diferentes grupos de ratones: ratones tg A53T, ratones salvajes y ratones tg A53T con cromosoma artificial bacteriano. De esta manera, se observó la aparición de las deficiencias motoras al administrar las fibrillas patológicas de α -sin, las cuales disminuyeron considerablemente al administrar el AcM en todos los modelos de ratón. Además, en el último modelo mencionado, se observa una reducción en la pérdida de densidad de receptores dopaminérgicos a nivel estriatal.

Un último AcM muy reciente es el MEDI1341, que se une al extremo C-terminal al igual que el PRX002. Schofield DJ., et al. 2019 (52) demostró que el tratamiento intraperitoneal con MEDI1341, en un modelo de ratón tratado unilateralmente en el hipocampo con α -sin a través de una inyección lentiviral, actúa con efecto protector frente a la propagación de α -sin contralateral.

4.2.1.3. Modelos animales transgénicos de la EP basados en el aumento de la degradación de α -sin, nilotinib

En el ensayo preclínico de Hebron et al., 2013 (53) se observó en ratones una acumulación de la α -sin cuando estos eran infectados con lentivirus Abl, y a su vez, la tirosina quinasa c-Abl se activaba mediante fosforilación debido a la acumulación de la proteína. Además, los cerebros de humanos post-mortem con EP esporádica, mostraban un aumento de la c-Abl.

Por otro lado, los ensayos realizados en ratones tg, que albergan la mutación A53T de α -sin, mostraron una acumulación significativa de la proteína en comparación con el grupo control. Posteriormente, el tratamiento con nilotinib durante 3 semanas, redujo casi a la mitad las concentraciones α -sin en el cerebro. Y, además, sugiere que la disminución de los niveles cerebrales de α -sin pueden disminuirla también en la sangre. Este resultado se obtuvo por la realización técnicas de enzimoimmunoanálisis y se verificó, posteriormente, mediante técnicas inmunohistoquímicas de secciones cerebrales.

Además, se demostró que el nilotinib favorece la degradación de la proteína α -sin a través de la autofagia ya que se observa un aumento significativo de los marcadores implicados en este proceso de eliminación (Beclin-1 y Atg12). También se demostró que este fármaco protege a las neuronas tirosina hidroxilasa (TH) de la toxicidad de la α -sin. Finalmente, se observó que este tratamiento revertía la disminución de DA y su metabolito ácido homovanílico (AHV) en nDA en comparación con el grupo control que, por tanto, se realizó la prueba de rotarod en los ratones sin tratamiento, y se observó una disminución del rendimiento motor.

Otro de los ensayos preclínicos importantes relacionados con el nilotinib, es el de Karuppagounder et al., 2014 (54), donde observaron también un aumento considerable de la fosforilación de la tirosina quinasa c-Abl, pero en este caso en un modelo animal tratado con la toxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Esta sustancia activa la c-Abl de manera que fosforila la parkina generando unos sustratos tóxicos que provocan pérdida de neuronas dopaminérgicas. Para ello, se realizó un análisis inmunohistoquímico de secciones cerebrales de ratón -específicamente de la SNpc- y se evaluó el número de neuronas positivas de TH, al igual que en el ensayo de Hebron et al., 2013. Se observó una disminución de las nDA en ratones tratados con MPTP en comparación con los controles de solución salina. Y, como era de esperar, la administración de nilotinib protegió la neurodegeneración dopaminérgica inducida por MPTP.

Recientemente, el estudio de Wu et al., 2021 (55) demostró que el nilotinib suprimió significativamente tanto los factores proinflamatorios como sus niveles de ARNm en células

microgliales BV2: iNOS, COX-2, IL-1 β , TNF- α , entre otros. Además, el análisis inmunohistoquímico de secciones cerebrales verificó que el nilotinib disminuía considerablemente algunos de estos factores proinflamatorios. Finalmente, al igual que en los estudios de Hebron et al., 2013 y Karuppagounder et al., 2014, se observó que los ratones tratados con nilotinib restauraban notablemente la reducción neuronal TH positiva mediada por la activación microglial

4.2.2. Evidencias clínicas

Se han identificado un total de 9 ensayos clínicos, cuyos resultados de evidencia se van a dividir en tres apartados en función del mecanismo de acción: inmunización activa, inmunización pasiva y mejora en la eliminación de la proteína α -sin. Además, se van a realizar subapartados con el objetivo de diferenciar los ensayos clínicos de fase I y los de fase II.

En la mayoría de los ensayos que se van a analizar, se utiliza la Escala de calificación de la enfermedad de Parkinson unificada de la Sociedad de Trastornos del Movimiento, conocida del inglés como MDS-UPDRS, que se utiliza para observar el seguimiento longitudinal del curso de la EP. Se divide en varias partes: parte IA y IB (aspectos no motores), parte II (aspectos motores diarios), parte III (exploración motora) y parte IV (discinesias, fluctuaciones y distonías dolorosas).

4.2.2.1. Ensayos clínicos de inmunización activa en la EP

En esta revisión sistemática se han incluido 2 ensayos clínicos de fase I de dos vacunas AFFITOPE diferentes, PD01A y PD03A, por tanto, ambas tratarán la seguridad y tolerabilidad que presentan en los pacientes.

El primero de ellos, Volc et al., 2020 (39), se trata de un ensayo clínico aleatorizado 1:1, de grupos paralelos, con un enmascaramiento simple ciego, el cual evalúa la seguridad y tolerabilidad de dos dosis de PD01A (15 y 75 μ g) con una duración de 52 semanas. Posteriormente se realizó una fase de 39 semanas adicionales de seguimiento. Y finalmente, se incluyó a algunos de los pacientes en dos estudios consecutivos de extensión con una inmunización de refuerzo de, 24 y 52 semanas. Durante el período de seguimiento, la RA local más frecuente fue el eritema debido a la inyección y las reacciones graves que se describieron no se relacionaron con el tratamiento del estudio, como el aumento de presión arterial en el análisis combinado de ambas dosis. Se realizaron pruebas de imagen adicionales, primero durante el cribado de los pacientes con el objetivo de diagnosticar a pacientes con EP idiopática, y posteriormente, para observar si los fármacos generaban cambios significativos las proporciones de unión de los transportadores de DA estriatal. Las técnicas de resonancia magnética (RM) y tomografía

computarizada por emisión de fotón único del transportador de DA, del inglés, DAT-SPECT, no mostraron cambios estadísticamente significativos en general. Y la escala MDS-UPDRS realizada cada 6 meses, resultó ser generalmente estable en las puntuaciones de la parte 3.

Finalmente, los estudios de inmunogenicidad, por un lado, mostraron que los pacientes alcanzaron un título de anticuerpos IgG máximo a partir de la semana 12 y tras tres inmunizaciones; y, por otro lado, observaron una reducción de α -sin oligomérica media del 51% en el LCR de los pacientes.

A diferencia del estudio de Volc et al., 2020, se llevó a cabo otro ensayo clínico aleatorizado 1:1, con un enmascaramiento doble ciego y controlado con placebo (hidróxido de aluminio en PBS) de 36 pacientes, dirigido por Poewe et al., 2021 (40). Sin embargo, sí que se administran las mismas dosis que en el estudio anterior y durante 52 semanas. Los pacientes fueron tratados con la vacuna PD03A y tuvieron RA similares a los del estudio anterior, la mayoría locales causados por la inyección, y tampoco se relacionaron RA graves con el tratamiento. Además, la RM, DAT-SPECT y la escala MDS-UPDRS de la parte 1, 2 y 3 no mostraron cambios significativos. Finalmente, se realizó un estudio de inmunogenicidad, y se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el título de anticuerpos IgG en comparación con el placebo para el grupo de 15 μ g de PD03A después de la segunda inmunización en la semana 8 y después de la inmunización de refuerzo en la semana 40. Lo mismo ocurrió, para el grupo de 75 μ g de PD03A.

4.2.2.2. Ensayos clínicos de inmunización pasiva en la EP

Por un lado, se han encontrado 2 ensayos clínicos relacionados con el AcM BIIB054. El primero de ellos, Brys et al., 2019 (41), se trata de un ensayo clínico de fase I, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis única ascendente, el cual se dividió en pacientes sanos y con EP temprana. Se evaluó la incidencia de RA observándose una mayoría de efectos leves al tratamiento. Sin embargo, uno de los pacientes sanos tratado con BIIB054 desarrolló un área de 5 mm de difusión restringida en el lóbulo parietal derecho en una RM de rutina 4 semanas después de la dosis, por lo que, se relacionó con el tratamiento.

Además, BIIB054 obtuvo un perfil farmacocinético favorable a niveles de dosis de 1 a 135 mg/kg ya que presentaba una semivida alta de unos 30 días, aunque la distribución parecía limitarse únicamente al espacio vascular. Además, se demostró que era bien tolerado en dosis de hasta 45 mg/kg. BIIB054 se detectó en el LCR de pacientes sanos y con EP temprana, y aunque las concentraciones en participantes con EP temprana fueron ligeramente más altas que en los sanos, era de solo el 0.13 – 0.56 % de las

concentraciones del plasma. En cuanto a los parámetros farmacodinámicos, se detectó la formación dependiente de la dosis de complejos BIIB054/ α -sin en plasma 48 horas después de la infusión. Sin embargo, no se evaluó este complejo en LCR ya que las concentraciones de BIIB054 eran de 250 a 400 veces más bajas que en el suero.

Posteriormente, Kuchimanchi et al., 2020 (42) realizó un ensayo clínico de fase II y desarrolló el primer modelo farmacocinético poblacional de BIIB054, gracias al cual, se obtuvo el curso temporal de las concentraciones de BIIB054 en suero y LCR, y la variabilidad en los pacientes sanos. Además, este estudio realizó varias simulaciones y se basó en datos clínicos obtenidos de otro ensayo clínico de fase I, del cual no se han publicado los resultados. El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una selección de dosis fijas de BIIB054 para realizar un estudio posterior de eficacia. Las dosis seleccionadas fueron las siguientes: 250, 1250 y 3500 mg.

Por otro lado, existen 2 ensayos clínicos de fase I relacionados con el PRX002, que se caracterizan por ser aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de múltiples dosis ascendentes. El primer ensayo clínico realizado en humanos es el de Schenk et al., 2017 (43), realizado en 40 participantes sanos con dosis de entre 0.3 y 30 mg/kg de PRX002 o placebo. No surgieron RA clínicamente relevantes o relacionadas con el tratamiento. Se determinó que la farmacocinética era lineal en cuanto a las concentraciones séricas, con una vida media terminal de 18.2 días y un volumen de distribución de 124.1 a 240.6 ml/kg. En comparación con el AcM BIIB054, el PRX002 se caracteriza por una semivida al menor, por lo que la posología del mismo deberá realizarse más a menudo. En cuanto a la farmacodinámica, se observó una reducción significativa, dependiente de la dosis y el tiempo, en la α -sin sérica libre de hasta el 96.5%.

Jankovic et al., 2018 (44) realizó un estudio similar al anterior, con la diferencia de que se trataron pacientes con EP idiopática con infusiones intravenosas de PRX002 de entre 0.3 y 60 mg/kg. Tampoco surgieron RA clínicamente relevantes o relacionados con el tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos fueron muy similares a los del estudio anterior, aunque la vida media de eliminación terminal fue de 10.2 días. En comparación con el estudio anterior, hay una diferencia de 8 días en la semivida del fármaco, por tanto habría que afinar más estos datos para ajustar la posología. La concentración de PRX002 en el LCR en relación con el suero fue de aproximadamente 0.3% en todas las cohortes de dosis. Y al igual que el estudio de Schenk et al., 2017, las infusiones de PRX002 dieron como resultado reducciones estadísticamente significativas dependientes de la dosis y el tiempo desde el inicio en la α -sin sérica libre. Una vez visto que el riesgo de producir RA

por parte de estos AcM, cabe esperar que cumplan con el objetivo de utilizarse como terapias modificadoras de la EP.

4.2.2.3. Ensayos clínicos de nilotinib en la EP

De los 3 ensayos clínicos encontrados, 2 de ellos son de fase I, y el restante de fase II. Pagan et al., 2016 (45) estudió la administración oral diaria de dosis de 150 y 300 mg de nilotinib en pacientes con EP avanzada o demencia de cuerpos de Lewy. La mayoría presenta RA leves, aunque uno de los pacientes tratados con la dosis mayor de nilotinib fue hospitalizado por un infarto de miocardio. También se observó un aumento de las transaminasas y de bilirrubina en algunos pacientes, aunque volvieron a la normalidad al final del estudio. El análisis farmacocinético demostró que el nilotinib puede inhibir la Abl del SNC y que las dosis más altas pueden dar como resultado concentraciones más altas del fármaco en el LCR. Sin embargo, la relación LCR:plasma es mayor con 150 mg en comparación con 300 mg de nilotinib, lo que sugiere niveles similares de inhibición de Abl en LCR con ambas dosis. Esta diferencia observada en la relación LCR:plasma de nilotinib se puede deber al transporte de salida del fármaco de la BHE mediante transportadores del casete de unión a ATP. Se verificó, mediante un ensayo de enzimo-inmunoanálisis, que el fármaco inhibe la tirosina quinasa Abl a través de la desfosforilación. La UPDRS demostró una disminución promedio de puntos de la parte I, II, III y IV y la mayoría de los pacientes aumentaron los síntomas psicóticos como las alucinaciones y algo de discinesia mientras tomaban nilotinib, lo que sugiere un aumento en los niveles de DA en el SNC.

Posteriormente, Pagan et al., 2019 (46) realizó otro estudio ampliando los grupos de dosis y utilizando 150, 200, 300 y 400 mg de nilotinib o placebo en pacientes con EP también. Al igual que en el estudio anterior, se observó que el fármaco accede al cerebro. Para determinar los efectos de nilotinib sobre el metabolismo de la DA en el cerebro se midió en LCR la concentración de metabolitos primarios de DA y se observó que 200 mg de nilotinib hace que aumente el nivel de ácido 3,4-dihidroxifenilacético (ADHFA) y de AHV. Se observó una reducción significativa en la α -sin oligomérica del LCR en el grupo de 400 mg después de 4 horas de dosificación de nilotinib y se redujo significativamente la α -sin total en plasma en el grupo de 150 mg en comparación con el placebo.

El ensayo clínico de fase de II de Pagan et al., 2020 (47), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se realizó en 75 pacientes con EP moderadamente grave con dosis de 150 y 300 mg de nilotinib. Generalmente se observaron RA leves, aunque se dieron 4 RA graves en el grupo del placebo, 6 en el grupo de 150 mg de nilotinib y 12 en el grupo de 300 mg de nilotinib; y hubo un total de 3 muertes. Este fármaco aumentó significativamente los niveles de AHV en el LCR del grupo de 150 mg únicamente, y

aumentó los niveles de ADHFA significativamente en el LCR y nivel plasmático en ambos grupos de dosis. En este estudio, no se observaron diferencias significativas en los niveles totales de α -sin en el LCR entre los grupos de nilotinib y placebo, ni tampoco en la escala de MDS-UPDRS.

5. DISCUSIÓN

Los ensayos preclínicos seleccionados en esta revisión sistemática muestran los posibles efectos prometedores que tienen los diferentes fármacos en ratones tg que simulan padecer la EP. La inmunización activa de la α -sin parece ser una estrategia terapéutica valiosa ya que una de las vacunas, AFFITOPE PD01A, muestra una reducción de la acumulación de oligómeros de α -sin, pero no de monómeros. Además de presentar una alta capacidad para generar anticuerpos específicos de α -sin que reconocen oligómeros, no reacciona de forma cruzada y no promueve respuestas de células T específicas de α -sin.

Otra de las vacunas analizada preclínicamente, UB-B12, muestra una mejora del rendimiento funcional, además de reducir la patología tanto en cerebro como en el colon. Por ello, esta terapia parece ser beneficiosa después de que ha comenzado la acumulación de α -sin, así como también tiene el potencial de tratar enfermedades no motoras. Aunque no estaría de más, realizar una investigación más completa para analizar qué mecanismos presenta esta mejora gastrointestinal y si todos los pacientes diagnosticados y tratados pueden beneficiarse de ella en cualquier etapa de la enfermedad.

Por otro lado, los AcM más prometedores hasta la fecha son PRX002 y BIIB054, ya que dieron buenos resultados al ser analizados en animales tg. Los anticuerpos dirigidos contra el extremo C terminal de α -sin podrían ser una buena estrategia a utilizar en el tratamiento de la EP y otras sinucleinopatías, ya que mejora las alteraciones conductuales y neuropatológicas de los ratones tg. Sin embargo, también existe otro AcM prometedor dirigido al extremo N terminal de α -sin, el BIIB054, el cual presenta gran selectividad para los agregados proteicos de α -sin. Por tanto, ambos AcM parecen ser terapias prometedoras.

Otro de los fármacos que sugieren ser una estrategia novedosa en la EP, es el nilotinib, cuyo mecanismo de acción difiere de todos los anteriores, ya que se ha demostrado que inhibe la tirosina quinasa c-Abl y mejora la eliminación autofágica de α -sin. Además, resulta ser un posible tratamiento en el retraso de la progresión de la EP ya que presenta una protección sustancial contra la pérdida de nDA de la SNpc en modelos animales de

diferentes tipos. Esta idea es abalada por los tres ensayos preclínicos seleccionados, Hebron et al., 2013, Karuppagounder et al., 2014 y Wu et al., 2021.

Además, todos los fármacos que se han mencionado han sido testados en humanos, a excepción de UB-B12 que es una vacuna muy novedosa. Mediante ensayos clínicos de fase I, se han garantizado su seguridad y tolerabilidad, por tanto, podrían ser una posibilidad en cuanto a la modificación de la enfermedad de EP. Entre ellos, Volc et al., 2020 y Poewe et al., 2021, aseguran que las vacunas AFFITOPE PD01A y PD03A presentan un buen perfil de seguridad, debido a la aparición única de reacciones locales transitorias, y una inmunogenicidad favorable a dosis de 15 y 75 μg , a pesar de existir una diferencia de dosis 5 veces mayor.

La vacuna PD01A resultó generar una respuesta inmune humoral sustancialmente favorable contra el epítipo diana de la α -sin, además de una respuesta inmunitaria específica y con alta selectividad frente a α -sin oligomérica. Esta vacuna fue la única que demostró reducir los niveles de oligómeros de α -sin en el LCR, lo que sugiere un biomarcador útil para saber el estado de la EP. Y en cuanto a la vacuna PD03A, se dieron resultados similares a la PD01A, aunque faltaría esperar a las publicaciones de ensayos clínicos de fase II que se están realizando, para afinar más la información relativa a estas vacunas.

Otro mecanismo también muy prometedor, es el de inmunizar los acúmulos de proteína activamente mediante AcM, como el PRX002 y el BIIB054. El primero de ellos, muestra una buena seguridad y tolerabilidad en dosis intravenosas únicas, hasta 30 mg/kg, que quedan respaldados por los perfiles farmacocinéticos obtenidos. Además, muestra una reducción significativa de los niveles de α -sin sérica libre dentro de 1 hora después del final de la infusión, demostrando así, por primera vez, una modulación de los niveles de α -sin en humanos de manera segura. Además, otro estudio, demostró que las infusiones intravenosas múltiples de PRX002 fueron seguras y toleradas hasta en dosis de 60 mg/kg, el doble que en el estudio anterior. Aunque este último estudio presenta algunas limitaciones, como el pequeño número de pacientes expuestos, la corta duración de exposición y la falta de observación de algún efecto sobre la α -sin libre en el LCR. Sin embargo, sí que demostró ser lo suficientemente afín por la α -sin agregada en el LCR. Este AcM también está siendo estudiado en ensayos clínicos de fase II, que faltan por publicarse.

Finalmente, otro AcM muy prometedor, es el BIIB054, el cual presenta una gran seguridad y tolerabilidad en dosis de hasta 90 mg/kg, según Brys et al., 2019. Dosis superiores a 135 mg/kg dejaron de ser seguras, debido a la aparición de accidente cerebrovascular en uno

de los pacientes, e incluso, parece ser que dosis de 45 mg/kg de BIIB054 saturan la unión total del complejo antígeno-anticuerpo. Además, se observa una mayor exposición al LCR en pacientes con EP que en pacientes sanos, aunque este estudio no fue diseñado para evaluar la razón de esto.

Actualmente, existe la publicación de un ensayo clínico de fase II, Kuchimanchi et al., 2020, que trata sobre la selección de dosis del AcM BIIB054. Este estudio, realizó un modelo farmacocinético poblacional de BIIB054 para caracterizar la farmacocinética y distribución del anticuerpo desde el compartimento central al LCR. De esta manera, se seleccionaron niveles de dosis de 250, 1250 y 3500 mg de BIIB054 cada 4 semanas. Aunque estas son las dosis propuestas para varios estudios en participantes con EP, hasta que no validen estas predicciones no obtendremos datos de eficacia del fármaco.

Y para finalizar, un fármaco muy prometedor también y relacionado con la mejora en la degradación de los acúmulos de α -sin, es el nilotinib. El ensayo clínico de fase I, Pagan et al., 2016, demostró que el fármaco presentaba buena seguridad y una tolerabilidad favorable a las dosis de 150 y 300 mg administradas vía oral una vez al día en pacientes con EP avanzada, aunque se observaron RA esperables en esta población. Además, demostró que el nilotinib puede ingresar al LCR e inhibir la tirosina quinasa Abl del SNC, y alterar el metabolismo de DA en el LCR después del tratamiento con nilotinib. Sin embargo, hubo grandes diferencias en relación a los metabolitos de DA en el LCR. Otro ensayo clínico de fase I, Pagan et al., 2019, también demostró el paso de nilotinib a través de la BHE y se detectó en el LCR de manera independiente de la concentración. Una dosis óptima de 200 mg de nilotinib induce potencialmente un cambio simultáneo en el metabolismo de la DA y una reducción de la α -sin oligomérica

Actualmente, Pagan et al., 2020, demostró los efectos de nilotinib en la seguridad, tolerabilidad y los biomarcadores potenciales de la EP, mediante un ensayo clínico aleatorizado de fase II. Demostró, al igual que los anteriores, que es un fármaco razonablemente seguro, tolerado y detectado en el LCR de pacientes con EP. Y sugiere que, en estudios posteriores, se puedan identificar metabolitos de DA, incluidos HVA y DOAPC como biomarcadores del metabolismo de la DA. Sin embargo, este estudio no obtiene resultados significativos en las manifestaciones motoras y no motoras entre los grupos de nilotinib y el grupo del placebo.

6. CONCLUSIONES

Las inmunoterapias activas basadas en péptidos, como AFFITOPE PD01A, ofrecen varias ventajas, que incluyen un menor costo de tratamiento y una vía de administración conveniente que requiere menos dosis. Además, ofrecen la ventaja adicional de ser una terapia segura y bien tolerada que podría usarse para prevenir la enfermedad años antes de que se presenten los síntomas.

Aunque los AcM se están convirtiendo en el pilar de muchos trastornos no transmisibles como el cáncer, presentan varias limitaciones funcionales debido a vidas medias in vivo relativamente cortas, lo que requiere una administración frecuente y, por ende, altos costos de tratamiento como, por ejemplo, PRX002 con una semivida de entre 10 y 20 días. Sin embargo, el AcM BIIIB054 obtuvo resultados de semivida mayores de hasta 30 días, por lo que resulta ser un fármaco más eficiente en cuanto a la posología. Los enfoques específicos de inmunoterapia activa podrían enfrentar estos inconvenientes estimulando una reacción inmunitaria por parte del propio paciente y más duradera.

Otra propuesta novedosa en la modificación de la EP y totalmente diferente a las terapias anteriormente mencionadas, es fomentar la degradación de los acúmulos de α -sin, mediante el nilotinib, ya que sugiere ser un fármaco seguro y bien tolerado por los pacientes. Además, existe una evidencia preliminar de cambios en el metabolismo de DA en el LCR después del tratamiento con nilotinib. No obstante, los participantes no constituyeron una cohorte homogénea y hubo grandes diferencias iniciales en los niveles de metabolitos de DA, dificultando su interpretación. A pesar de ello, los datos sugieren la justificación de seguir avanzando con ensayos clínicos de fase III para evaluar los efectos de nilotinib como fármaco modificador de la enfermedad.

A pesar de la evidencia presentada en este trabajo sobre la seguridad y tolerabilidad de dichos medicamentos, estamos a la espera de publicaciones recientes para verificar todas las incógnitas aún planteadas, y así poder determinar la eficacia de estos fármacos en la modificación de la EP, y quién sabe, si en otras sinucleinopatías como la AMS o la demencia de Lewy.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36; discussion 222.
2. Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* agosto de 2004;3(8):466-74.
3. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* junio de 2001;56(11 Suppl 5):S1-88.
4. S.L.U 2022 Viguera Editores. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial: *Neurología.com* [Internet]. [citado 22 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2017440>
5. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* agosto de 2007;78(8):819-24.
6. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* noviembre de 1998;13(6):885-94.
7. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl.* 29 de agosto de 2015;386(9996):896-912.
8. Tanner CM, Goldman SM, Ross GW, Grate SJ. The disease intersection of susceptibility and exposure: chemical exposures and neurodegenerative disease risk. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* junio de 2014;10(3 Suppl):S213-225.
9. Delic V, Beck KD, Pang KCH, Citron BA. Biological links between traumatic brain injury and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 7 de abril de 2020;8(1):45.
10. Morens DM, Davis JW, Grandinetti A, Ross GW, Popper JS, White LR. Epidemiologic observations on Parkinson's disease: incidence and mortality in a prospective study of middle-aged men. *Neurology.* abril de 1996;46(4):1044-50.
11. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA.* 24 de mayo de 2000;283(20):2674-9.
12. 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.* diciembre de 2012;72(6):893-901.
13. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de mayo de 2016;27(3):363-79.
14. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 28 de agosto de 1997;388(6645):839-40.
15. Brooks DJ, Tambasco N. Imaging synucleinopathies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* junio de 2016;31(6):814-29.

16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 27 de junio de 1997;276(5321):2045-7.
17. Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of α -synuclein. *Neuron*. 18 de septiembre de 2013;79(6):1044-66.
18. Rochet JC, Hay BA, Guo M. Molecular insights into Parkinson's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;107:125-88.
19. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*. diciembre de 2009;8(12):1128-39.
20. Fahn S, Libsch LR, Cutler RW. Monoamines in the human neostriatum: topographic distribution in normals and in Parkinson's disease and their role in akinesia, rigidity, chorea, and tremor. *J Neurol Sci*. diciembre de 1971;14(4):427-55.
21. Chaudhuri KR, Odin P, Antonini A, Martinez-Martin P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*. diciembre de 2011;17(10):717-23.
22. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. septiembre de 2007;13 Suppl:S2-7.
23. Mínguez Mínguez S. Enfermedad de Parkinson, estudios sobre la adherencia al tratamiento, calidad de vida y uso del meta-análisis para la evaluación de fármacos. 2013 [citado 21 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/handle/10578/3348>
24. López IC, Ruiz PJG, Del Pozo SVF, Bernardos VS. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15 de diciembre de 2010;25(16):2735-9.
25. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 18 de mayo de 2000;342(20):1484-91.
26. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol*. 2000;43(2):95-101.
27. Trenkwalder C, Chaudhuri KR, García Ruiz PJ, LeWitt P, Katzenschlager R, Sixel-Döring F, et al. Expert Consensus Group report on the use of apomorphine in the treatment of Parkinson's disease--Clinical practice recommendations. *Parkinsonism Relat Disord*. septiembre de 2015;21(9):1023-30.
28. Elahi B, Phielipp N, Chen R. N-Methyl-D-Aspartate antagonists in levodopa induced dyskinesia: a meta-analysis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. julio de 2012;39(4):465-72.
29. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. enero de 2013;20(1):5-15.
30. Grosso Jasutkar H, Oh SE, Mouradian MM. Therapeutics in the Pipeline Targeting α -Synuclein for Parkinson's Disease. *Pharmacol Rev*. enero de 2022;74(1):207-37.

31. Schneeberger A, Mandler M, Mattner F, Schmidt W. AFFITOME® technology in neurodegenerative diseases: the doubling advantage. *Hum Vaccin*. noviembre de 2010;6(11):948-52.
32. Nimmo JT, Verma A, Dodart JC, Wang CY, Savistchenko J, Melki R, et al. Novel antibodies detect additional α -synuclein pathology in synucleinopathies: potential development for immunotherapy. *Alzheimers Res Ther*. 30 de noviembre de 2020;12(1):159.
33. Lonskaya I, Hebron ML, Algarzae NK, Desforjes N, Moussa CEH. Decreased parkin solubility is associated with impairment of autophagy in the nigrostriatum of sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience*. 1 de marzo de 2013;232:90-105.
34. Ebrahimi-Fakhari D, Cantuti-Castelvetri I, Fan Z, Rockenstein E, Masliah E, Hyman BT, et al. Distinct roles in vivo for the ubiquitin-proteasome system and the autophagy-lysosomal pathway in the degradation of α -synuclein. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 12 de octubre de 2011;31(41):14508-20.
35. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Iacobucci I, Baccarani M. Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*. agosto de 2012;13(11):1271-84.
36. Dawson TM, Dawson VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*. 31 de octubre de 2003;302(5646):819-22.
37. Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. *J Mol Neurosci MN*. noviembre de 2011;45(3):445-52.
38. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;372:n71.
39. Volc D, Poewe W, Kutzelnigg A, Lührs P, Thun-Hohenstein C, Schneeberger A, et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial. *Lancet Neurol*. 1 de julio de 2020;19(7):591-600.
40. Poewe W, Volc D, Seppi K, Medori R, Lührs P, Kutzelnigg A, et al. Safety and Tolerability of Active Immunotherapy Targeting α -Synuclein with PD03A in Patients with Early Parkinson's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 1 Study. *J Park Dis*. 2021;11(3):1079-89.
41. Brys M, Fanning L, Hung S, Ellenbogen A, Penner N, Yang M, et al. Randomized phase I clinical trial of anti- α -synuclein antibody BIIB054. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. agosto de 2019;34(8):1154-63.
42. Kuchimanchi M, Monine M, Kandadi Muralidharan K, Woodward C, Penner N. Phase II Dose Selection for Alpha Synuclein-Targeting Antibody Cinpanemab (BIIB054) Based on Target Protein Binding Levels in the Brain. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. septiembre de 2020;9(9):515-22.
43. 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 Off J Mov Disord Soc*. febrero de 2017;32(2):211-8.

44. Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, et al. Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti- α -Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 de octubre de 2018;75(10):1206-14.
45. Pagan F, Hebron M, Valadez EH, Torres-Yaghi Y, Huang X, Mills RR, et al. Nilotinib Effects in Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *J Park Dis.* 11 de julio de 2016;6(3):503-17.
46. Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, Lawler A, Mundel EE, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose Nilotinib in individuals with Parkinson's disease. *Pharmacol Res Perspect.* abril de 2019;7(2):e00470.
47. Pagan FL, Hebron ML, Wilmarth B, Torres-Yaghi Y, Lawler A, Mundel EE, et al. Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Potential Biomarkers in Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 de marzo de 2020;77(3):309-17.
48. Mandler M, Valera E, Rockenstein E, Weninger H, Patrick C, Adame A, et al. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials. *Acta Neuropathol (Berl).* 2014;127(6):861-79.
49. Nimmo JT, Smith H, Wang CY, Teeling JL, Nicoll JAR, Verma A, et al. Immunisation with UB-312 in the Thy1SNCA mouse prevents motor performance deficits and oligomeric α -synuclein accumulation in the brain and gut. *Acta Neuropathol (Berl).* enero de 2022;143(1):55-73.
50. Masliah E, Rockenstein E, Mante M, Crews L, Spencer B, Adame A, et al. Passive immunization reduces behavioral and neuropathological deficits in an alpha-synuclein transgenic model of Lewy body disease. *PLoS One.* 29 de abril de 2011;6(4):e19338.
51. Weihofen A, Liu Y, Arndt JW, Huy C, Quan C, Smith BA, et al. Development of an aggregate-selective, human-derived α -synuclein antibody B1B054 that ameliorates disease phenotypes in Parkinson's disease models. *Neurobiol Dis.* abril de 2019;124:276-88.
52. Schofield DJ, Irving L, Calo L, Bogstedt A, Rees G, Nuccitelli A, et al. Preclinical development of a high affinity α -synuclein antibody, MEDI1341, that can enter the brain, sequester extracellular α -synuclein and attenuate α -synuclein spreading in vivo. *Neurobiol Dis.* diciembre de 2019;132:104582.
53. Hebron ML, Lonskaya I, Moussa CEH. Nilotinib reverses loss of dopamine neurons and improves motor behavior via autophagic degradation of α -synuclein in Parkinson's disease models. *Hum Mol Genet.* 15 de agosto de 2013;22(16):3315-28.
54. Karuppagounder SS, Brahmachari S, Lee Y, Dawson VL, Dawson TM, Ko HS. The c-Abl inhibitor, nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2 de mayo de 2014;4:4874.
55. Wu J, Xu X, Zheng L, Mo J, Jin X, Bao Y. Nilotinib inhibits microglia-mediated neuroinflammation to protect against dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease models. *Int Immunopharmacol.* octubre de 2021;99:108025.