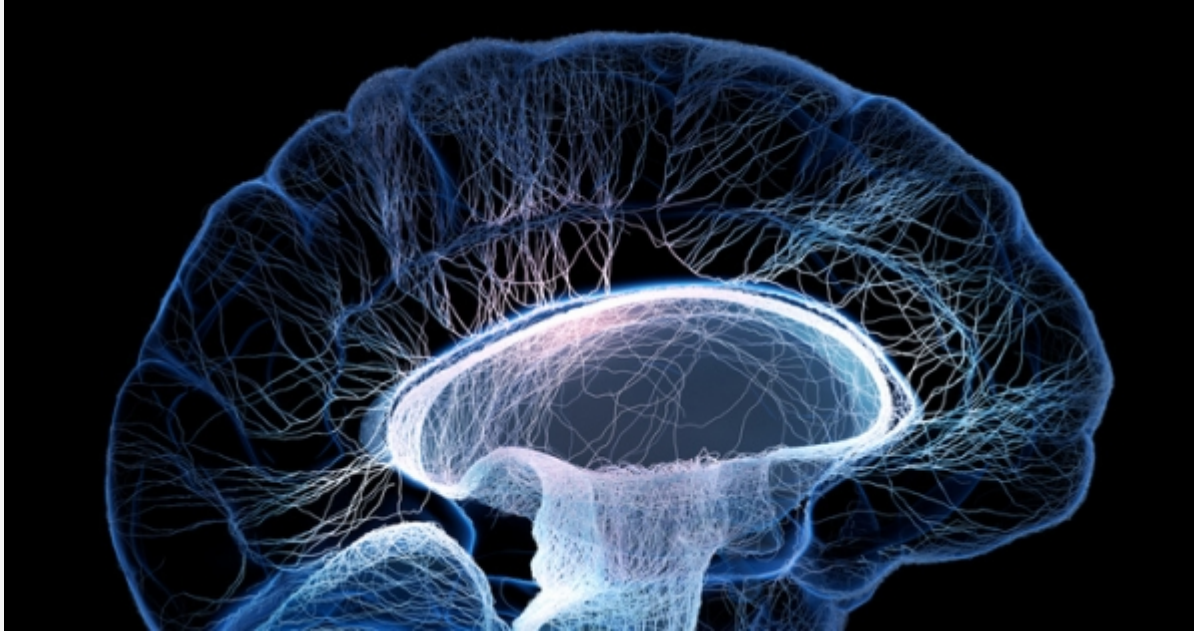


SYNUCLEAN-D: UNA MOLÉCULA CONTRA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON



La Enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente y hoy en día todavía es incurable, siendo imposible incluso ralentizar su desarrollo. Recientemente, hemos descubierto una molécula (SynuClean-D) que previene y detiene la neurodegeneración en modelos animales sencillos. En este proyecto confirmaremos que SynuClean-D funciona también en mamíferos. Si es así, entre todos, habremos dado un gran paso para acercar esta prometedora molécula a los pacientes.

✓ **OBJETIVO**

Mínimo: 6.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ **UBICACIÓN**

Barcelona





Descripción

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente del mundo. Se estima que en torno a un 1% de las personas mayores de 60 años sufren esta enfermedad, actualmente afecta a más de 7 millones de personas y la situación se agrava debido al progresivo envejecimiento de la población. Se estima que en 2040 se alcancen los 13 millones de personas afectadas por la enfermedad.

Estadísticas de OMIN y la Organización Mundial de la Salud.



¿Qué está ocurriendo?

La enfermedad de Parkinson es incurable y difícil de anticipar, ya que no existen sistemas de detección temprana. Los tratamientos actuales son solo paliativos y, con el tiempo, acaban provocando importantes efectos secundarios y perdiendo su eficacia. Actualmente los pacientes de Parkinson se ven abocados a un deterioro progresivo e irremediable con tratamientos que no consiguen ni tan solo retrasar el desarrollo de la enfermedad. Por ello, la investigación y desarrollo de nuevos tratamientos se ha convertido en una urgencia a nivel global. Una terapia eficaz contra la enfermedad de Parkinson tendría un enorme impacto social y económico paliando el sufrimiento de pacientes y familias y rebajando el inmenso coste que esta enfermedad acarrea a la sanidad pública.



¿Por qué?

El origen de la Enfermedad de Parkinson es multifactorial y su desarrollo es muy complejo siendo diferente para cada individuo, lo que ha dificultado enormemente el estudio de los mecanismos moleculares responsables de la enfermedad. Debido a esto, durante muchos años ha habido un desconocimiento enorme sobre las causas de la enfermedad de Parkinson y los tratamientos se han centrado sobre todo en aminorar o reducir los síntomas visibles sin ser capaces de detener el inexorable avance de la enfermedad. Este tipo de tratamientos paliativos mejoran temporalmente los síntomas, pero con el tiempo acaban causando efectos adversos que empeoran la condición del paciente. Sin embargo, esta situación está empezando a ser revertida gracias a avances de la biología molecular que han permitido entender las bases de la enfermedad y diseñar tratamientos que puedan atajar directamente sus causas. Desafortunadamente, el



desarrollo de nuevos medicamentos lleva tiempo y todavía no hemos podido disfrutar de un tratamiento de estas características. Conforme aumenta nuestro conocimiento sobre la enfermedad nuevas y prometedoras opciones de terapia aparecen, pero, hoy en día, todavía estamos lejos de una terapia que consiga vencer la Enfermedad de Parkinson.



¿Y ahora qué podemos hacer?

En nuestro laboratorio nos hemos propuesto desarrollar una terapia efectiva contra la enfermedad de Parkinson usando como diana la agregación de una proteína llamada alfa-sinucleína. Desde hace unos años, es comúnmente aceptado que la agregación de la alfa-sinucleína es el principal desencadenante de la enfermedad siendo un factor común en todos los pacientes de esta enfermedad. Nuestro grupo está especializado en el estudio del plegamiento y la agregación de proteínas, habiendo participado con éxito en el desarrollo de tolcapone, un compuesto reposicionado para el tratamiento de amiloidosis sistémicas tanto esporádicas como familiares, también causadas por la agregación de proteínas. Partiendo de la experiencia y conocimiento acumulado en el grupo durante años nos propusimos encontrar una molécula que pudiera inhibir la agregación de la alfa-sinucleína. Para ello analizamos individualmente las propiedades anti-agregacionales de más de 14.000 compuestos. Gracias a este análisis detallado, identificamos SynuClean-D como un potente inhibidor de la agregación de la alfa-sinucleína capaz no solo de frenar la agregación sino de deshacer los agregados formados previamente, demostrando estas capacidades también en modelos animales sencillos. Estas características moleculares hacen que SynuClean-D pueda ser un compuesto ideal tanto para la prevención como para el tratamiento de casos en estados iniciales, posicionándose como un candidato único y muy prometedor. El resultado de este trabajo se ha publicado recientemente en la prestigiosa revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS), lo que ilustra la relevancia de SynuClean-D. Además ha recibido una amplia difusión en los medios de comunicación.

Para continuar con el desarrollo de SynuClean-D y dar los pasos necesarios para convertirlo en un tratamiento aplicable en humanos, es necesario hacer un análisis preclínico de la eficacia y seguridad de SynuClean-D en modelos animales de mamíferos de la enfermedad. Para ello usaremos un modelo de enfermedad de Parkinson inducido en ratas usando vectores adenoasociados de tipo 5. Esta prueba de concepto nos permitirá dar el salto cualitativo necesario para convertir SynuClean-D en una alternativa real y comenzar a realizar los estudios preclínicos y clínicos necesarios para su uso en humanos.



Desafortunadamente, estos estudios requieren una gran cantidad de dinero ya que el costo del desarrollo y mantenimiento de los animales es muy elevado y requiere de personal especializado que en estos momentos no podemos contratar. Los fondos recaudados a partir de entidades públicas son insuficientes y por ello buscamos financiación complementaria de entidades privadas o iniciativas como Precipita. Nuestro objetivo es identificar diferentes fuentes de financiación que nos permitan emprender esta nueva etapa de desarrollo de la forma más eficaz y rápida posible. Estamos convencidos de que, en caso de tener éxito, SynuClean-D podrá contribuir a cambiar nuestra forma de luchar contra esta terrible enfermedad neurodegenerativa.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?

El dinero recaudado se destinará al financiar los estudios preclínicos necesarios para el desarrollo de SynuClean-D. La recaudación será invertida en la contratación de un investigador que pueda dedicarse a desarrollar este proyecto. Concretamente esta persona contribuirá a la generación del modelo animal, el mantenimiento de los animales y el desarrollo de los análisis experimentales sobre la eficacia y seguridad del tratamiento en el modelo.

De conseguir alcanzar el objetivo mínimo de 6.000 euros podremos contratar a un investigador a tiempo parcial durante seis meses. Si se alcanza el objetivo óptimo de 25.000 euros podremos ofrecer un contrato a tiempo completo durante un año, lo cual significaría un gran impulso al proyecto. Esto sería ideal ya que este trabajo necesita una dedicación intensiva. De superarse el objetivo óptimo, el resto del dinero se invertiría en el desarrollo de los análisis de pre-clínicos, indispensable para que las agencias reguladoras de medicamentos nos permitan probar la eficacia de la molécula en pacientes.



¿Quieres saber más?

Página web del grupo:

https://ibb.uab.cat/wp-content/themes/viral/modules/ibb_membres/view_grup.php?CodiGrup=36

Páginas web sobre la Enfermedad de Parkinson:

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/parkinsons-disease/symptoms-causes/syc-20376055>



<http://www.esparkinson.es/>

<http://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/what-is-parkinsons>

<https://www.michaeljfox.org/understanding-parkinsons/>

Charla del profesor Salvador Ventura sobre nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades conformacionales (en catalán):

<https://www.youtube.com/watch?v= 24BzLFqPI8>

Noticias relacionadas con este proyecto:

<https://www.elperiodico.com/es/ciencia/20180924/identificada-una-molecula-que-detiene-el-parkinson-7050875>

https://www.abc.es/espana/catalunya/barcelona/abci-investigacion-first-class-201809101324_noticia.html

<http://www.esparkinson.es/entrevista-salvador-ventura/>

https://www.antena3.com/noticias/salud/identifican-molecula-que-frena-parkinson-animales_201809255ba9fa9a0cf22905f4d301bc.html



Repercusiones del proyecto

Creemos firmemente que estamos frente a una de las pocas moléculas que pueden llegar a cambiar el modo en el que nos enfrentamos a la enfermedad de Parkinson. Conseguir realizar los estudios preclínicos propuestos en este proyecto nos permitiría confirmar estas expectativas. Para ello necesitamos obtener toda la financiación posible, puesto que el coste de esta fase de desarrollo es extremadamente elevado. El conseguir reunir financiación a través de Precipita nos dará un empujón y facilitará el desarrollo de esta etapa tan crucial para determinar el éxito de SynuClean-D.

A día de hoy existen más de 7 millones de personas diagnosticadas con la Enfermedad de Parkinson y en 2040 se estima que el número de pacientes incremente hasta 13 millones. Así pues, el impacto social y económico que puede tener la primera terapia efectiva contra la enfermedad de Parkinson es incalculable.



Otros datos



Artículos relacionados:

1. Pujols, J. *et al.* Small molecule inhibits α -synuclein aggregation, disrupts amyloid fibrils, and prevents degeneration of dopaminergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, 10481–10486 (2018).
2. Pujols, J. *et al.* High-Throughput Screening Methodology to Identify Alpha-Synuclein Aggregation Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 478 (2017).
3. Sant'Anna, R. *et al.* Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat. Commun.* 7, 10787 (2016).

Patentes europeas relacionadas con este proyecto:

EP17158468.3, EP17158503.7, EP17158509.4, EP17382552.2 and EP17382553.0, EP17382554.8

Colaboraciones con empresas:

Durante los últimos años hemos establecido colaboraciones exitosas con empresas como GRIFOLS, SOM BIOTECH o CORINO THERAPEUTICS.



Ubicación

Institut de Biotecnologia i Biomedicina (IBB) de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)



¿Quién está detrás de este proyecto?

Contamos con un equipo multidisciplinar formado por biólogos



moleculares, biotecnólogos, bioinformáticos, biólogos celulares y especialistas en modelos animales. El coordinador de este proyecto es el Dr. Salvador Ventura, que desde 2006, lidera el grupo "Protein Folding and Conformational Diseases", siendo autor de un total de 180 artículos científicos en revistas de alto impacto. Salvador está incluido en el top-5 del ranking mundial en el tema "protein and aggregation" en los últimos 5 años (según WEB OF SCIENCE). La calidad de la investigación desarrollada ha sido reconocida con distintos premios, incluyendo el ICREA-ACADEMIA en Ciencias médicas y de la vida en 2009 (250.000 euros) y 2015 (160.000 euros), siendo uno de los pocos profesores que ha recibido este galardón en dos ocasiones. Además, el grupo de "Protein Folding and Conformational Diseases" ya ha participado en otros proyectos relacionados con el desarrollo de fármacos hasta llevarlos a fase clínica como el reposicionamiento de tolcapone para el tratamiento de la amiloidosis sistémica tanto familiar como esporádica.

Además, diversos grupos forma parte de una red que cuenta con expertos en diferentes áreas que han aportado y aportaran una visión multidisciplinar sobre el proyecto:

- El grupo "ProtMol: Plegamiento de proteínas y diseño molecular" liderado por Javier Sancho, asentado en el Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos.
- "Getab grup. Computational studies of (bio)inorganic systems" encabezado por Marina Sodupe de la Universidad Autónoma de Barcelona.
- El laboratorio de "Molecular biophysics" grupo coordinado por Xavier Salvatella del Institute for Research and Biomedicine (IRB) de Barcelona.
- El grupo liderado por Ernest Giralt, "Design synthesis of peptides and proteins", del IRB.
- El grupo de "Experimental Neurodegeneration" encabezado por Tiago Outeiro, localizado en el University Medical Center en Göttingen.
- El laboratorio liderado por Esther Dalfó, "C. elegans models of diseases", también de la UAB.

Miquel Vila especialista en modelos animales de mamífero del grupo de "Neurodegenerative diseases research lab" instalado en el hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

