







Revisión exploratoria sobre los tratamientos experimentales para la enfermedad de Parkinson: terapias de precisión y de amplio espectro

A scoping review on experimental therapeutics for Parkinson's disease: precision- and broad-targeted therapies

Cesarina L. Torres-Vásquez¹, Diana P. Romero-Terán², Arturo Abundes-Corona²,
Amin Cervantes-Arriaga², Mayela Rodríguez-Violante^{2,3} y Ana J. Hernández-Medrano^{2,4*}

¹Unidad de Neurología y Neurocirugía, Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina, Santo Domingo, República Dominicana; ²Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México; ³Clínica de Trastornos del Movimiento, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México; ⁴Programa de Maestría en Estudios Profesionales (MPS) en Ciencias de Datos, University of Maryland, Baltimore, EE.UU.

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por una heterogeneidad clínica y una etiopatogenia multifactorial. Si bien el enfoque convencional para el cuidado de las y los pacientes se centra en el manejo sintomático, las estrategias más recientes proponen métodos para proteger las neuronas dopaminérgicas al dirigirse a vías moleculares específicas. Estos medicamentos experimentales se clasifican en: (1) de precisión o de amplio espectro según su mecanismo de acción, (2) nuevas formulaciones antiparkinsonianas y (3) de reposicionamiento. Esta revisión narrativa resumirá los aspectos más relevantes de las terapias de precisión y de amplio espectro más actuales. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed para recopilar la evidencia sobre los medicamentos experimentales en la EP, abarcando el periodo 2013 a 2023. Además, se revisó el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov. Se están investigando diversas estrategias potencialmente neuroprotectoras, incluyendo fármacos dirigidos a vías moleculares implicadas en la patogénesis de la EP, centrándose en inhibir la agregación de alfa-sinucleína mal plegada. Asimismo, se están explorando terapias dirigidas a mitocondrias, lisosomas y estrés oxidativo debido a su papel en la salud y supervivencia neuronal. Los blancos de precisión, como ciertas proteínas, se están investigando mediante terapias génicas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de cinasas y moléculas pequeñas. Muchos de estos tratamientos se encuentran todavía en fases tempranas de desarrollo y su seguridad y eficacia a largo plazo aún no se han establecido. El panorama de las terapias experimentales genera optimismo para lograr mejores resultados y calidad de vida para quienes viven con EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson. Terapias en investigación. Terapia molecular dirigida. Reposicionamiento de fármacos. Agentes antiparkinsonianos. Medicina de precisión.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by clinical heterogeneity and multifactorial etiopathogenesis. Although the conventional approach to patient care primarily emphasizes managing symptoms using dopami-

*Correspondencia:

Ana J. Hernández-Medrano

E-mail: anajimenahmedrano@umbc.edu

Fecha de recepción: 20-05-2024

Fecha de aceptación: 13-06-2024

DOI: 10.24875/ANC.M24000019

Disponible en línea: 16-12-2024

Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):146-160

www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nergic drugs, newer strategies propose methods to protect dopaminergic neurons by targeting molecular pathways. These experimental medications are here as (1) precision or broad-targeted therapies according to their mechanism of action, (2) new antiparkinsonian formulations, and (3) repurposed drugs. This narrative review will summarize the most relevant aspects of up-to-date precision or broad-targeted therapies. A comprehensive literature search of PubMed was performed, to summarize the current evidence regarding experimental medications in PD, between 2013 and 2023. In addition, ClinicalTrials.gov was revised. Several potential neuroprotective strategies are under investigation, including drugs targeting specific molecular pathways implicated in PD pathogenesis. Research is focused on inhibiting the aggregation of misfolded alpha-synuclein, a key protein associated with PD. In addition, therapies targeting mitochondria, lysosomes, and oxidative stress are being explored due to their involvement in neuronal health and survival. Precision targets, including proteins are explored through gene therapies, monoclonal antibodies, kinase inhibitors, and small molecules. Many experimental drugs are still in the early phases of development, and their long-term safety and efficacy are yet to be established. The evolving landscape of experimental therapeutics instills optimism for improved outcomes and enhanced quality of life for individuals grappling with PD.

Keywords: Parkinson disease. Investigational therapies. Molecular targeted therapy. Drug repositioning. Antiparkinson agents. Precision medicine.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo complejo caracterizado por una heterogeneidad clínica y una etiología multifactorial, que incluye factores genéticos, proteínas patológicas y diversas alteraciones de sistemas biológicos. A pesar de que la levodopa se introdujo en 1960 como tratamiento principal¹, existe una búsqueda continua de terapias modificadoras de la enfermedad y tratamientos para los síntomas resistentes a los fármacos dopaminérgicos estándar². Las estrategias recientes se han orientado a proteger las neuronas dopaminérgicas mediante la identificación de vías moleculares específicas³ con la acumulación de α -sinucleína (aSyn) mal plegada identificada como un mecanismo fisiopatológico clave.

El desafío en el desarrollo de terapias efectivas modificadoras de la enfermedad se ha atribuido a la selección de poblaciones de estudio, la ausencia de biomarcadores específicos, modelos preclínicos inadecuados y el momento de inicio de la terapia⁴. La investigación farmacológica actual incluye terapias de precisión o de amplio espectro basadas en el mecanismo de acción, nuevos fármacos antiparkinsonianos y la reutilización de fármacos existentes⁵. Las terapias de precisión apuntan a proteínas y orgánulos específicos implicados en el avance de la EP⁶, mientras que los fármacos de amplio espectro buscan modificar las vías moleculares para aliviar los síntomas y desacelerar la progresión de la enfermedad, enfocándose en las anormalidades de aSyn y otras dianas moleculares⁷.

Además, los avances en las formulaciones de fármacos buscan mejorar el manejo de los síntomas motores

y no motores, desarrollando sistemas de liberación continua de fármacos⁸ y formulaciones de liberación prolongada⁹. La reutilización de fármacos, utilizando medicamentos aprobados para otras dolencias, ha surgido como una estrategia rentable para identificar nuevos potenciales terapéuticos para la EP, con varios fármacos investigados por su eficacia en este nuevo contexto¹⁰.

Una revisión de 2022 de ensayos clínicos (EC) experimentales reveló una distribución de los estudios a través de diferentes fases, con los fármacos dopaminérgicos liderando los EC fase 1 (34.7%), el agonista del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1a) siendo notable en la fase 2 (50.3%), y los estudios de fase 3 (15%) enfocándose en fármacos dirigidos a los síntomas dopaminérgicos¹¹. Este panorama resalta los esfuerzos y desafíos continuos en el desarrollo de estrategias de tratamiento integrales para la EP, destacando la necesidad de seguir investigando en dianas terapéuticas innovadoras y nuevos abordajes.

Objetivos

El estudio tuvo como objetivo resumir los aspectos más relevantes de las terapias experimentales actuales para la EP.

Métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en PubMed utilizando los términos “PD AND emerging therapeutics”, “PD AND experimental medications”, “PD AND drug repurposing” y “PD AND new therapies”, con el fin de resumir la evidencia actual sobre fármacos experimentales publicados en inglés entre 2013 y 2023,

considerando que el tiempo requerido para completar las pruebas clínicas puede oscilar entre 10 y 15 años¹². Tres revisores independientes evaluaron los artículos para su inclusión en este manuscrito.

Además, se revisaron los EC de EP registrados en ClinicalTrials.gov, considerando solo aquellos en fase de reclutamiento o que aún no han comenzado a reclutar, incluidas las fases de EC 1-3. Finalmente, los estudios que no cumplían con los criterios de inclusión establecidos, inicialmente fueron incluidos si se consideraron útiles para mejorar la discusión u ofrecer un valor significativo al contexto y justificación de un estudio, aunque superaran el rango temporal del protocolo de búsqueda.

Resultados

Tras el cribado de resúmenes de 736 artículos publicados, se incluyeron un total de 73 artículos científicos en esta revisión completa. Además, se incorporaron 725 EC en la evaluación.

Se analizaron inicialmente un total de 155 fármacos. Finalmente, se incorporaron 50 fármacos experimentales. Las [tablas 1 y 2](#) presentan estos fármacos finales según su mecanismo de acción¹³.

Discusión

Terapias dirigidas

DIANAS DE PRECISIÓN: PROTEÍNAS Y ORGANELOS

Proteínas

SNCA

Existen inmunizaciones activas y pasivas dirigidas a aSyn en EC de fase 1 y 2. El PD01A, una inmunoterapia activa específica contra aSyn, fue probada a efectos de seguridad y tolerabilidad en un estudio de personas con EP (PEP) en los estadios 1-2 de Hoehn y Yahr (H&Y) y neuroimágenes de seguimiento. Las personas participantes recibieron un total de 4 inmunizaciones subcutáneas de 15 o 75 µg. No se observaron efectos adversos graves asociados al tratamiento en ninguno de los grupos de participantes. No obstante, se necesitan más estudios de fase 2 para evaluar la eficacia de PD01A en la mejora de los síntomas motores¹⁴.

Un estudio de fase 2 evaluó la seguridad y eficacia de PRX002/RG7935 (prasinezumab), otro anticuerpo monoclonal. En este estudio, se administraron dosis bajas y altas del fármaco (1500 y 4500 mg) por

vía intravenosa entre PEP en los estadios 1-2 de H&Y, demostrando una buena tolerabilidad¹⁵. Si bien inicialmente estos resultados parecen prometedores para una posible opción futura para la EP, la terapia con prasinezumab no tuvo un efecto significativo sobre las medidas globales ni de imágenes del avance de la EP frente al placebo en el estudio PASADENA¹⁶. En la actualidad, se están reclutando PEP para un EC de fase 2b. Otra opción de inmunización pasiva es BIIB-054 (cinpanemab), un anticuerpo monoclonal derivado de humanos que ha completado la prueba fase 2. En un estudio aleatorizado en el que se administraron diferentes dosis de BIIB-054 (1.5, 15, 45, 90 y 145 mg/kg), se observó al final del estudio que casi todos los PEP mostraron una saturación completa de la formación del complejo BIIB-054/aSyn frente a las personas participantes sin EP. No obstante, las medidas clínicas del avance de la enfermedad y los cambios en la imagen DaTSPECT no variaron de las del placebo durante un periodo de 52 semanas en el estudio SPARK¹⁷.

Cinasa 2 con repeticiones ricas en leucina (LRRK2)

El gen *LRRK2* está implicado en la patogénesis de la EP debido a variantes patogénicas asociadas a la enfermedad. *LRRK2* juega un papel esencial en varias funciones celulares, incluida la inflamación, la autofagia, la disfunción lisosomal y la diferenciación neuronal¹⁸. A pesar de su importancia en la EP, aún no se ha aprobado ningún inhibidor de *LRRK2* debido a los desafíos en encontrar candidatos adecuados, la falta de biomarcadores específicos y modelos preclínicos efectivos. Actualmente se están proponiendo dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para desarrollar inhibidores de *LRRK2*. DNL-201 es el primero y tiene el potencial de inhibir el gen *LRRK2* actuando sobre sus sustratos (Ps935 y Rab10). En la actualidad, se encuentra en estudios preliminares de fase 2 con buena tolerabilidad y evidencia prometedora de acción sobre biomarcadores lisosomales¹⁹. El segundo, BIIB122 (DNL-151), actualmente se encuentra en fase 2 y se están esperando los resultados. Este fármaco tiene como objetivo la actividad de la cinasa *LRRK2* y busca reducir los niveles de *LRRK2* en el cerebro, lo cual podría proporcionar beneficios terapéuticos para las PEP²⁰. También ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos preclínicos de la EP²¹.

ION-859, también conocido como BIIB094, es un oligonucleótido antisentido (ASO) diseñado para dirigir

Tabla 1. Terapias experimentales para la EP: terapias modificadoras de la enfermedad, dianas de precisión

Dianas de precisión	Mecanismo de acción
Proteínas SNCA PD01A PRX002/RG7935 (prasinezumab) BIIB-054 (cinpanemab)	Inmunoterapia activa específica contra la aSyn oligomérica (epítipo C-terminal) Anticuerpo monoclonal específico contra los agregados C-terminales Anticuerpo monoclonal específico contra los agregados N-terminales de origen humano
LRRK2 DNL-201 BIIB122 (DNL-151) ION-859 (BIIB094) CHIR-99021 (laduviglusib) NP-12, NP031112 (tideglusib)	Inhibidor de <i>LRRK2</i> que actúa sobre los sustratos pS935 y Rab10 Inhibidor de la cinasa <i>LRRK2</i> y modulador de las vías lisosómicas Oligonucleótido antisentido que se une al ARN Inhibidor de GSK-3 α y GSK-3 β Inhibidor no competitivo de GSK-3 β
GBA Ambroxol PR001 (LY3884961) LTI-291 GZ/SAR402671 (venglustat/ibiglustat) GZ667161 (GZ-161)	Chaperona de GCasa Terapia génica de GCasa utilizando un vector AAV9 Potenciador alostérico de GCasa Inhibidor de GCS Inhibidor de GCS basado en la quinuclidina
DJ-1 CB101	Molécula pequeña que se fija a DJ-1 dirigiéndose a la chaperona
PINK1 CV-06	Proteína recombinante Parkin permeable a las células
HO-1 Terazosina	Antagonista del receptor α 1-adrenérgico que activa PGK1
c-Abl IKT-148009 (risvodetinib) AMN107 (nilotinib) Radotinib AAD-2004 (crisdesalazina)	Inhibidor selectivo de la cinasa c-Abl que también inhibe la enzima Abl2/Arg estrechamente relacionada Inhibidor de cinasa c-Abl de 2ª generación Inhibidor selectivo de cinasa Bcr-Abl Molécula de captura de espín e inhibidor de mPGES-1
JNK CEP-1347	Inhibidor de MLK3, MLK1 y MLK2, y bloqueador de la activación de JNK a nivel de la vía de señalización
Orgánulos Mitocondrias Inosina Pioglitazona Coenzima Q10 (1,4-benzoquinona) Ácido ursodeoxicólico	Nucleósido purínico con acción antioxidante que aumenta los niveles de urato mejorando la disponibilidad de ATP Tiazolidinediona que actúa como agonista de PPAR- γ Antioxidante que pertenece a la cadena de transporte de electrones Ácido biliar secundario, compuesto rescatador mitocondrial
Lisosomas Ambroxol Coenzima Q10 Rapamicina Trehalosa	Sobre-regulador de la biogénesis lisosomal y la autofagia Antioxidante que fomenta la función lisosomal y la salud mitocondrial Inmunosupresor que mejora la función lisosomal y reduce la acumulación de proteínas Disacárido que mejora el flujo autofágico y reduce la agregación de proteínas

AAV9: virus adenoasociado 9; Abl2/Arg: tirosina cinasa o gen relacionado con Abelson; aSyn: alfa-sinucleína; ATP: adenosín trifosfato; GBA: glucocerebrosidasa; GCasa: β -glucocerebrosidasa; GCS: glucosilceramida sintasa; GSK-3: cinasa 3 de la síntesis de glucógeno; DJ-1: proteína deglicasa; HO-1: hemo-oxigenasa 1; JNK: cinasa c-jun N-terminal; *LRRK2*: cinasa de repetición rica en leucina 2; MLK: cinasa de linaje mixto; mPGES-1: prostaglandina E2 sintetasa microsomal 1; PGK1: cinasa de fosfoglicerato 1; *PINK1*: cinasa inducida por PTEN 1; PPAR- γ : receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ ; RNA: ácido ribonucleico; SNCA: alfa-sinucleína.

la producción de la proteína *LRRK2* al fijarse a una región específica del ARN responsable de producir dicha proteína. Al prevenir la producción de la proteína *LRRK2*, ION-859 busca reducir la sobreactividad de la

proteína y prevenir el daño neuronal que lleva a la EP. Un estudio de fase 1 está reclutando participantes para evaluar la seguridad y tolerabilidad de dosis únicas y múltiples administradas por inyección intratecal²².

Tabla 2. Terapias experimentales para la EP: terapias modificadoras de la enfermedad, dianas de amplio espectro

Dianas amplias	Mecanismo de acción
Producción y mal plegamiento de aSyn	
NPT200-11 (UCB0599)	Inhibe la formación de dímeros y actúa sobre el mal plegamiento y la agregación de la aSyn
NPT088	Proteína de fusión humana IgG1 que contiene GAIM y está diseñada para atacar simultáneamente múltiples proteínas mal plegadas
Anle138b	Estabilizador de oligómeros tóxicos de aSyn y modulador de agregados
UB-312	Pequeño inhibidor de la enzima USP8
AV-1950D	Actúa sobre la actividad de la enzima MAO-B
MEDI-1341 (TAK-341)	Anticuerpo monoclonal diseñado para actuar sobre el C-terminal de la aSyn
LuAF82422	Anticuerpo monoclonal diseñado para actuar sobre el C-terminal de la aSyn
ATV	Programa que implica anticuerpos biespecíficos contra aSyn, utilizando un enfoque de TfR
AmNA-ASO	Oligonucleótido antisentido, específicamente dirigido al ARN mensajero de la proteína aSyn
Transmisión célula a célula y otras vías moleculares	
GLP-1 Teduglutida Liraglutida	Estimulador de los receptores GLP-1, moduladores de la señalización de insulina en el cerebro Estimulador de los receptores GLP-1, moduladores de la señalización de insulina en el cerebro
Calcio Isradipina	Bloqueador de canales de calcio dihidropiridina permeable al cerebro
Hierro Deferiprona	Quelante de hierro, reduce la sobrecarga de hierro cerebral
Inflamación Sargramostim	GM-CSF que aumenta el número/función de las células T reguladoras y reduce/transforma la respuesta de las células T efectoras proinflamatorias
AZD3241	Inhibidor selectivo e irreversible de la mieloperoxidasa
Inzomelid	Antagonista selectivo del inflammasoma NLRP3 que penetra en el cerebro
Simvastatina	Inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, con efectos antiinflamatorios y atenuación de la agregación de la aSyn
Azatioprina	Análogo de purina que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos, reduciendo la proliferación de linfocitos implicados en la amplificación de la respuesta inmune
DA-9805	Mezcla de tres extractos herbales que bloquea la producción de citocinas inducidas por LPS inhibiendo NF-κB y capaz de prevenir la agregación de la aSyn
KM-819	Actúa sobre FAF1 provocando apoptosis dependiente de caspasa-3 de las neuronas dopaminérgicas
MSDC-0160	Nuevo compuesto de tiazolidinediona que actúa sobre el transportador mitocondrial de piruvato y exhibe actividad de ahorro de PPAR-γ
LBT-3627	Inhibidor de sEH y agonista de VPAC-2
RTB-101	Inhibidor de PI3K con efectos secundarios inhibitorios sobre mTOR
Rapamicina	Producto de fermentación derivado de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> , que inhibe la vía mTOR
mTORc1	
Cafeína	Estimulante que bloquea los receptores A2A de adenosina, ubicados en los receptores dopaminérgicos D2 en el estriado; también se une a aSyn, impidiendo su agregación
Curcumina	Polifenol natural encontrado en la cúrcuma que captura especies reactivas de oxígeno y quelantes de metales tóxicos
AZD8055	Inhibidor competitivo de ATP de la cinasa mTOR en mTORC1 y mTORC2 que aumenta el flujo autofágico, el número de lisosomas y el autofagosoma acidificado
Corinoxina	Alcaloide oxindólico, potenciador de la autofagia que promueve la eliminación de la aSyn, también inhibe la actividad de CK2
Piperina	Alcaloide natural hallado en la pimienta negra, que regula múltiples vías de señalización y tiene efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores

AmNA-ASO: oligonucleótido antisentido modificado con ácidos nucleicos puenteados por amida; aSyn: alfa-sinucleína; CK2: cinasa de proteínas; FAF1: factor asociado FAS 1; GAIM: Motivo de Interacción General de Amiloides; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; HMG-CoA: coenzima A 3-hidroxi-3-metilglutaril; IgG: inmunoglobulina G; LPS: lipopolisacáridos; MAO-B: monoamina oxidasa B; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; mTORc1: complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos; NLRP3: dominio de pirina de la familia NLR que contiene 3; NF-κB: factor nuclear kappa de las cadenas ligeras potenciador de las células B activadas.; PI3K: cinasa de fosfoinosítido 3; sEH: hidrolasa epóxido soluble; TfR: receptor de la anti-transferrina; USP8: hidrolasa carboxil-terminal de ubiquitina 8; VPAC: receptor de péptido intestinal vasoactivo.

Otra diana terapéutica prometedora es la inhibición de la cinasa de glucógeno sintasa 3 β (GSK3 β), que se sabe juega un papel significativo en la patología de la EP. Dos inhibidores de GSK3 β , CHIR-99021 y tideglusib, han mostrado potencial en estudios preclínicos²³. CHIR-99021 ha demostrado ser capaz de reducir la neuroinflamación y proteger contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP²⁴. Tideglusib ha demostrado ser capaz de reducir la agregación de aSyn y proteger contra la pérdida de neuronas dopaminérgicas en un modelo murino de EP. Además, se ha estudiado en un EC de fase 2 para parálisis supranuclear progresiva con buena tolerabilidad pero sin eficacia clínica²⁵.

GBA

Otro gen en estudio es el de la glucocerebrosidasa (*GBA*). Los estudios sobre terapias dirigidas a este gen y su acción sobre la eliminación de aSyn y la neuroprotección de las neuronas dopaminérgicas en modelos de ratas han mostrado una reducción bilateral en el potencial de fijación del radiotrazador 11c-dihidro tetrabenazina tras 4 semanas con este tratamiento²⁶. Ambos genes siguen siendo estudiados como terapias potenciales para esta enfermedad. La investigación ha propuesto el amroxol como un fármaco que actúa sobre el gen *GBA*. En un estudio abierto, no controlado, que incluyó a 18 PEP que completaron el estudio, este fármaco fue bien tolerado, sin efectos adversos graves. Se observó un aumento del 13% en las concentraciones de aSyn en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (intervalo de confianza [IC] del 95%, 14-87; $p = 0.01$) y subidas de 88 ng/mol (35%) en los niveles de proteína glucocerebrosidasa (GCasa) en el LCR (IC95%, 40-137; $p = 0.002$) tanto en PEP con y sin mutaciones en *GBA1*²⁷. Un EC fase 3 con el clorhidrato de amroxol como posible fármaco modificador de la enfermedad (NCT05778617) iniciado en 2023 se basó en los resultados positivos observados en fase 2.

PR001 (LY3884961) es otra terapia génica en PEP que actualmente está en fase de investigación. El abordaje elegido implica el uso de un virus adeno-asociado tipo 9 (AAV9) como vector para entregar un ADN modificado que codifica una GCasa humana saludable. Se eligió AAV9 gracias a su efectiva entrega de genes al cerebro y su seguridad establecida en ensayos clínicos anteriores²⁸. PR001 incluye componentes que permiten la producción continua de *GBA1* utilizando un código genético modificado, regulado por el potenciador CMV y el promotor CBA²⁸. Otro fármaco es LTI-291, un

potenciador alostérico de GCasa que actúa activando el canal iónico Kv1.3 hallado en células T y microglia²⁹. Además, se están investigando nuevos inhibidores orales de la glucosilceramida sintasa tales como venglustat/ibiglustat (o GZ/SAR402671) y GZ667161 (versión penetrante en el cerebro)²⁶. Estos nuevos fármacos inhiben *GBA*, reduciendo la producción de glucosilceramida, con el potencial de mejorar la función y supervivencia de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra^{30,31}.

DJ-1

DJ-1 juega un papel crucial en la protección de las células contra el estrés oxidativo y el mantenimiento de una función mitocondrial saludable. Los niveles bajos de la proteína *DJ-1* se asocian a la muerte de neuronas dopaminérgicas³². No existen fármacos que apunten directamente a la proteína *DJ-1* para el tratamiento de la EP, pero las investigaciones preclínicas han demostrado que CB101, una pequeña chaperona farmacológica que mejora la función de *DJ-1* al estabilizar su conformación dimérica^{2,33}, mostró propiedades neuroprotectoras al salvaguardar las neuronas productoras de dopamina de la degeneración y mejorar la función motora en modelos animales de la EP³⁴.

PINK1

Las mutaciones en la cinasa 1 inducida por PTEN (*PINK1*) están implicadas en un mayor riesgo de EP y los estudios han mostrado que los niveles bajos de la proteína *PINK1* pueden acarrear disfunción mitocondrial y pérdida de neuronas dopaminérgicas³⁵. Los estudios preclínicos de CV-06 han mostrado una mayor supervivencia y expresión de dopamina en células neuronales cultivadas, así como neuroprotección y mejora en la función motora en modelos animales de la EP³⁶.

HO-1

Hemooxigenasa-1 (HO-1) es una proteína de estrés celular que ayuda a proteger las células contra el estrés oxidativo y la inflamación en el cerebro y otros tejidos. Los estudios sugieren que la expresión de HO-1 es más baja en PEP y aumentar la actividad de HO-1 podría ayudar a proteger contra la neurodegeneración en modelos animales de EP³⁷. Se han identificado varios fármacos capaces de aumentar la actividad de la HO-1, como la terazosina, un antagonista de los receptores α 1-adrenérgicos que se usa principalmente como medicamento para la

hipertensión³⁸. Recientemente se ha encontrado que activa la fosfoglicerato cinasa, una enzima glucolítica, atenuando la neurotoxicidad de aSyn en modelos animales con EP³⁹.

Tirosina cinasa Abelson celular (c-Abl)

La c-Abl es una proteína implicada en la proliferación celular y viabilidad, diferenciación, migración y apoptosis⁴⁰. Los estudios sugieren que la c-Abl se activa en los cerebros de PEP, lo cual provoca estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en las neuronas dopaminérgicas. En este sentido, inhibir la actividad de c-Abl se considera un abordaje prometedor para el tratamiento de la EP⁴¹. Se demostró que el IKT-148009 suprime la neurodegeneración en modelos murinos de EP hereditaria y esporádica⁴². Se han identificado varios medicamentos, como el nilotinib, un medicamento para la leucemia, como inhibidores de c-Abl. El nilotinib ha mostrado promesas en ensayos clínicos en etapa temprana y se ha encontrado que mejora la función motora y reduce los biomarcadores relacionados con la EP⁴³.

El nilotinib es un inhibidor de la proteína tirosina cinasa que se ha propuesto como un tratamiento potencial para la EP mediante la inhibición de la actividad de c-Abl. Los estudios preclínicos han mostrado que el nilotinib puede reducir la acumulación de aSyn en modelos animales de EP y mejorar la función motora, evaluado en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego durante 6 meses para demostrar la seguridad y tolerabilidad en personas con EP avanzada después de la administración de 150 mg o 300 mg VS placebo. No se observaron cambios en la escala de valoración unificada de la enfermedad de Parkinson patrocinada por la *Movement Disorder Society* (MDS-UPDRS) entre los grupos ($p = 0.17$), y a pesar de demostrar buena tolerabilidad, no mostró eficacia en individuos con EP.

El radotinib es otra molécula pequeña inhibidora de la tirosina cinasa diseñada inicialmente como agente terapéutico contra la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, las investigaciones preclínicas han sugerido que el radotinib podría tener potencial como un agente terapéutico para la EP^{44,45}.

La AAD-2004, también llamada crisdesalazina, es un candidato prometedor a fármaco de molécula pequeña como potente inhibidor de c-Abl y de la sintasa-1 de prostaglandina E microsomal (mPGES-1) en varias enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)⁴⁶. Estudios preclínicos confirman que la

AAD-2004 reduce las agregaciones de aSyn y proporciona efectos neuroprotectores a las neuronas dopaminérgicas. Además, la AAD-2004 mejora los déficits motores en modelos animales de EP y ELA⁴⁷. En la actualidad, la AAD-2004 está en ensayos clínicos de fase 1 para evaluar su seguridad, tolerabilidad y farmacocinética en voluntarios sanos⁴⁸.

JNK

JNK, o cinasas c-Jun N-terminal (JNK), es una familia de enzimas implicadas en numerosas vías de señalización de estrés, incluidos los procesos neurodegenerativos⁴⁹. Recientemente, se ha identificado la actividad de JNK en modelos animales y en los cerebros de PEP⁵⁰. Además, se ha demostrado que inhibir JNK protege contra la neurodegeneración en modelos animales⁵¹. Existen varios inhibidores de JNK de molécula pequeña, como el CEP-1347, un fármaco pequeño que mostró efectos neuroprotectores en modelos animales de EP al prevenir la muerte neuronal dopaminérgica inducida por neurotoxinas como MPTP y rotenona⁵². A pesar de que se vio que era un tratamiento ineficaz en PEP en un ensayo clínico de fase 2⁵³, su vía de señalización, específicamente la cinasa de linaje mixto 3, está recibiendo nuevamente interés como un posible objetivo para enfermedades neurodegenerativas⁵⁴.

Organelos

Mitocondrias

Entre los factores que han mostrado algunos efectos protectores en la EP en estudios epidemiológicos están los niveles elevados de urato. Esto ha generado interés en la inosina, que es un precursor del urato y tiene potentes efectos antioxidantes⁵⁵. El estudio SURE-PD 3 fue diseñado para investigar el efecto de los niveles elevados de urato en suero y LCR en personas con EP en etapas tempranas. A pesar de las altas expectativas para este estudio, no mostró cambios significativos en las puntuaciones de MDS-UPDRS después de 24 meses de administración de inosina⁵⁵. No obstante, las vías que generan estrés oxidativo y los objetivos como las mitocondrias siguen siendo de interés en el campo de la investigación clínica para la búsqueda de tratamientos para esta enfermedad⁵⁵.

La pioglitazona es un fármaco hipoglucemiante oral. También ha sido estudiado por sus potenciales efectos neuroprotectores en la EP. Los estudios sugieren que

la pioglitazona podría tener un efecto beneficioso sobre la función mitocondrial en el cerebro, posiblemente a través de la activación del receptor PPAR γ ⁵⁶. El receptor PPAR γ está implicado en la regulación del metabolismo energético, la inflamación y el estrés oxidativo. La pioglitazona puede mejorar la función mitocondrial al aumentar la actividad de la cadena de transporte de electrones y reducir el estrés oxidativo⁵⁷. Además, la pioglitazona podría aumentar la expresión de proteínas implicadas en la biogénesis mitocondrial. Estos efectos podrían llevar a una mejora en la función neuronal y protección contra la neurodegeneración en la EP⁵⁸. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar estos posibles beneficios y para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con pioglitazona para PEP.

La coenzima Q10 (CoQ10) es un antioxidante que juega un papel importante en la función mitocondrial. En PEP, se ha estudiado la CoQ10 como un posible agente neuroprotector. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración de CoQ10 a una dosis de 1.200 mg/día durante 16 meses resultó en un descenso significativo del deterioro de las actividades de la vida diaria y los síntomas motores en personas con EP temprana⁵⁹. Además, se ha demostrado que la CoQ10 mejora la función mitocondrial y reduce el estrés oxidativo en modelos animales de EP⁶⁰.

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) es un ácido biliar que ha sido estudiado por sus posibles efectos neuroprotectores en la EP. Se ha demostrado que el UDCA protege contra la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo en modelos animales de EP⁶¹. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la administración de UDCA a una dosis de 15 mg/kg/día durante 24 semanas resultó en una mejora significativa en la función motora de PEP⁶². Además, se ha demostrado que el UDCA aumenta la expresión de enzimas mitocondriales clave y reduce la inflamación en modelos animales de EP⁶³.

En líneas generales, la CoQ10 y el UDCA han mostrado resultados prometedores en la mejora de la función mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo en PEP. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad como agentes terapéuticos potenciales para la EP.

Lisosomas

Los lisosomas son organelos subcelulares que juegan un papel esencial en la eliminación de desechos

celulares, incluidos los agregados de proteínas anormales⁶⁴. El deterioro de la función lisosomal está implicado en la patogénesis de trastornos neurodegenerativos, incluida la EP. Se han investigado varios fármacos dirigidos a los lisosomas por su capacidad para mejorar la función lisosomal y la eliminación de proteínas en el cerebro. El ambroxol, descrito arriba en el texto, también ha mostrado ser capaz de regular la biogénesis lisosomal y la autofagia *in vitro* e *in vivo* y ha demostrado eficacia en modelos animales de EP²⁷. La CoQ10, además de su efecto mitocondrial, ha demostrado promover la función lisosomal y la salud mitocondrial y se ha visto que retrasa la aparición y progresión de la EP en estudios preclínicos⁶⁰. La rapamicina, un inmunosupresor, ha demostrado ser capaz de mejorar la función lisosomal y reducir la acumulación de proteínas en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas⁶⁵. La trehalosa, un disacárido, ha demostrado ser capaz de mejorar el flujo autofágico y reducir la agregación de proteínas *in vitro* e *in vivo* y ha mostrado su eficacia en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas⁶⁶.

Estos hallazgos sugieren que los fármacos dirigidos a la función lisosomal tienen un gran potencial como estrategia terapéutica para los trastornos neurodegenerativos. Se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos subyacentes al deterioro lisosomal en estas enfermedades y optimizar el diseño y la entrega de fármacos dirigidos a los lisosomas.

DIANAS DE AMPLIO ESPECTRO: ANOMALÍAS NEURONALES

Producción y mal plegamiento de la aSyn

aSyn es una proteína de 140 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 14 kDa. Aunque su función exacta sigue sin estar clara, se cree que participa en el reciclaje vesicular y la liberación de neurotransmisores. El mal plegamiento, la agregación y la propagación de esta proteína son la base de la EP, que va desde formas patológicas como los oligómeros y la posterior formación de fibrillas hasta los bien conocidos cuerpos de Lewy⁶⁷. En una revisión publicada en 2021, se presentan tratamientos potenciales para esta proteína, dirigidos a la reducción extracelular a través de propuestas de inmunizaciones pasivas o activas, como se debatió anteriormente, así como fármacos que bloquean el mal plegamiento de la aSyn, como el NPT200-11, que actúa sobre la agregación con nilotinib, o la

reducción de su síntesis a través de pequeños ARN, ASO o receptores β -adrenérgicos⁶⁸.

Dos propuestas de inhibidores de pequeñas moléculas son el NPT200-11 y el NPT088, este último ya aprobado para fase 1 en EP entre leve y moderada⁶⁹. El primero es un fármaco experimental que actúa sobre el mal plegamiento y la agregación de la aSyn, en investigaciones con modelos animales demostró ser capaz de reducir los niveles de aSyn en la corteza cerebral, normalizar los niveles del transportador de dopamina y mejorar la función motora en estos animales tras la administración de NPT200-11⁷⁰.

El oligonucleótido antisentido (ASO) modificado con ácidos nucleicos puenteados con amido (AmNA) es un novedoso abordaje terapéutico que se está explorando para el tratamiento de EP que implica el uso de ASO que actúan específicamente sobre el ARN mensajero de la proteína aSyn. El AmNA-ASO está diseñado para dirigirse específicamente al ARN mensajero de aSyn, reduciendo así su producción y acumulación en las neuronas⁷¹. Los estudios preclínicos que emplean ASO dirigidos a aSyn han mostrado resultados prometedores, con descensos de los niveles de aSyn y mejoras en la función motora observadas en modelos animales de EP. Además, los ASO tienen el potencial de dirigirse selectivamente a variantes específicas de escisión de aSyn, lo cual podría proporcionar un abordaje terapéutico más preciso para la EP⁷².

La anle138b es una molécula pequeña que ha mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos como posible diana terapéutica para la EP. Se cree que funciona estabilizando los oligómeros tóxicos de la aSyn y protegiendo las neuronas de los efectos tóxicos de estos agregados. Además, se ha demostrado que mejora la función motora y reduce la pérdida de neuronas productoras de dopamina en modelos animales de EP⁷³.

UB-312 es un novedoso inhibidor de moléculas pequeñas de la enzima USP8 implicada en la regulación de varios procesos celulares⁷⁴ y se ha implicado en la degradación de proteínas implicadas en la formación de cuerpos de Lewy, y la desregulación de USP8 se ha asociado con la patología de la EP⁷⁴. Los estudios preclínicos han demostrado el potencial de UB-312 para reducir la acumulación de agregados proteicos tóxicos y fomentar la supervivencia neuronal en modelos animales de EP. También se ha demostrado que UB-312 mejora la función motora en estos modelos⁷⁵.

AV-1950D es una nueva diana terapéutica que se está explorando para el tratamiento de la EP. Esta molécula actúa dirigiéndose a la actividad de la enzima

monoaminoxidasa B (MAO-B), que juega un papel en la descomposición de la dopamina, un neurotransmisor esencial para el control del movimiento⁷⁶. Los estudios preclínicos han demostrado que AV-1950D es altamente selectiva para MAO-B y tiene un potente efecto inhibitorio sobre su actividad, lo cual conduce a una subida de los niveles de dopamina en el cerebro. Además, el compuesto ha mostrado propiedades farmacocinéticas favorables, incluida una buena biodisponibilidad oral y penetración cerebral⁷⁷.

MEDI-1341/TAK-341 es un fármaco en fase de investigación que se está desarrollando en la actualidad. Es un anticuerpo monoclonal diseñado para actuar sobre la aSyn y tiene como objetivo reducir la acumulación de proteínas mal plegadas y potencialmente frenar el avance de la EP. El MEDI-1341/TAK-341 está actualmente en ensayos clínicos de fase 1 y tiene el potencial de convertirse en una opción de tratamiento prometedora para la EP y otras sinucleinopatías⁷⁸.

LuAF82422 es otro anticuerpo monoclonal que se está investigando como posible tratamiento contra la EP. Específicamente, se dirige al C-terminal de la aSyn. LuAF82422 se está probando, en la actualidad, en un estudio de fase 1 tanto en personas sanas como en PEP (NCT03611569) para evaluar su seguridad y potencial eficacia⁷⁹.

ATV: aSyn es un programa desarrollado por Denali que implica anticuerpos biespecíficos contra la aSyn empleando un abordaje basado en un anti-receptor de transferrina (TfR). El epítipo TfR ayuda a los anticuerpos a cruzar eficazmente la barrera hematoencefálica y eliminar los depósitos de aSyn del cerebro⁸⁰. Se ha demostrado que el programa ATV es efectivo en primates no humanos, donde se pudo confirmar que un ATV diseñado para dirigirse al TfR resultaba eficaz. Este abordaje tiene un gran potencial como terapia contra la EP, aunque se necesita más investigación para evaluar completamente su seguridad y eficacia en PEP⁸¹.

TRANSMISIÓN DE CÉLULA A CÉLULA Y OTRAS VÍAS MOLECULARES

GLP-1

Teduglutida y liraglutida son GLP-1a que también han sido investigados en relación con la EP. La teduglutida está indicada para el tratamiento del síndrome del intestino corto⁸². En estudios preclínicos, la teduglutida ha mostrado potencial en materia de neuroprotección y reducción de la neuroinflamación en modelos de EP.

En un EC se administró teduglutida por vía subcutánea a personas con EP en etapa temprana, y se observaron mejoras en la puntuación MDS-UPDRS después de 12 meses de tratamiento. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar la efectividad de la teduglutida en poblaciones más grandes.

Liraglutida está actualmente indicada para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la obesidad⁸³, pero ha mostrado resultados prometedores en la EP. En un estudio preclínico, la liraglutida demostró efectos neuroprotectores en un modelo de EP al reducir la neuroinflamación y el estrés oxidativo. En un EC, personas con EP avanzada recibieron liraglutida o un placebo durante 12 meses, y se observaron mejoras en la puntuación MDS-UPDRS, la función cognitiva y la calidad de vida en el grupo de liraglutida^{84,85}.

Calcio

La isradipina pertenece a la clase de bloqueadores de los canales de calcio de la dihidropiridina, empleados para el manejo de la hipertensión y la angina. Recientemente, la isradipina ha sido investigada por su potencial para modificar el avance de la EP. El estudio STEADY-PD III fue un EC que evaluó su efecto en la EP en etapa temprana frente a un placebo y la medida de resultado principal fue la puntuación MDS-UPDRS. No se demostraron diferencias significativas en las puntuaciones MDS-UPDRS entre ambos grupos. Aunque los resultados no fueron concluyentes, el estudio proporcionó información valiosa sobre el posible papel que juegan los bloqueadores de los canales de calcio en la EP. Se necesita más investigación para comprender completamente el potencial terapéutico de la isradipina en la EP⁸⁶.

Hierro

Teniendo en cuenta que la traducción de la aSyn está regulada por componentes sensibles al hierro, la disponibilidad de hierro es crucial no solo para su traducción, sino también para su agregación y la formación de cuerpos de Lewy⁸⁷. La importancia de estos mecanismos hierro-dependientes ha llevado al desarrollo de quelantes de hierro como una estrategia terapéutica potencial para la EP. Uno de estos quelantes de hierro es el deferiprón, que ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase 2⁸⁸.

La deferiprona es un fármaco que funciona fijándose al hierro, reduciendo así su disponibilidad. En un EC, se encontró que la administración de deferiprona llevó

a niveles más bajos de hierro en los núcleos caudado y dentado de PEP tras un tratamiento de 6 meses. No obstante, no se observaron cambios significativos en la puntuación total MDS-UPDRS⁸⁹. Aunque los resultados no fueron concluyentes, la deferiprona sigue siendo una opción intrigante para el tratamiento de la EP. Se necesita más investigación para determinar su eficacia y seguridad, y aún está en desarrollo con expectativas altas para sus posibles beneficios terapéuticos⁸⁹. El potencial de los quelantes de hierro como enfoque terapéutico para la EP es prometedor y esta línea de investigación podría conducir al desarrollo de tratamientos más efectivos para la EP⁹⁰.

Inflamación

La inflamación juega un papel importante en la EP. Los cuerpos de Lewy se liberan y activan macrófagos y astrocitos; estos, junto con la participación microglial, promueven la liberación de citoquinas que activan mecanismos que finalmente conducen al daño de las neuronas dopaminérgicas⁹¹. En modelos animales, se ha demostrado que las células T reguladoras promueven la tolerancia inmunológica, convirtiéndolas en una diana terapéutica modificadora de la enfermedad⁹².

Por otro lado, actualmente la investigación también se está enfocando en identificar estas bacterias, así como las vías que las vinculan al cerebro. A pesar de los esfuerzos en curso, el eje intestino-cerebro sigue siendo un área compleja de estudio⁹³. No obstante, muchos investigadores reconocen los posibles beneficios terapéuticos del microbiota intestinal y la evidencia que lo avala es cada vez mayor⁹⁴.

Sargramostim es un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos recombinante humano aprobado para su uso en cáncer⁹⁵. Se trata de un factor de crecimiento hematopoyético que estimula la producción y activación de células inmunitarias. Se ha propuesto como una posible terapia para la EP debido a sus propiedades antiinflamatorias. El sargramostim induce células T reguladoras que reducen la acción microglial y protegen las neuronas dopaminérgicas en modelos animales de parkinsonismo inducido por MPTP⁹⁶, mostrando una menor neuroinflamación y la mejora de los síntomas motores en la EP⁹⁷. Además, un EC en PEP confirmó niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias tras tratamiento con sargramostim. Aunque estos resultados son prometedores, se necesita más investigación para determinar la dosis y la duración óptimas del tratamiento, así como los posibles efectos secundarios⁹⁷.

AZD3241 es un inhibidor selectivo de la enzima tirosina cinasa de Bruton, que juega un papel clave en la vía de señalización de las células B y microglia, protegiendo las neuronas dopaminérgicas. También tiene efectos antiinflamatorios potenciales. En un EC, AZD3241 mostró una disminución de los niveles del biomarcador inflamatorio YKL-40 en el LCR de PEP, lo cual sugiere una posible reducción de la neuroinflamación⁹⁸. Además de observarse en estudios preclínicos en modelos animales, se observaron descensos significativos en la fijación de radioligandos a la proteína translocadora mediante tomografía por emisión de positrones, demostrando la modulación del ambiente celular oxidativo⁹⁸. Se necesitan más estudios para valorar la efectividad y seguridad de AZD3241 como tratamiento potencial para la EP.

Inzomelid es un antagonista selectivo del inflammasoma NLRP3, que está implicado en la producción de citoquinas proinflamatorias⁹⁹. Los estudios preclínicos han sugerido que la inhibición del inflammasoma NLRP3 podría ser una estrategia terapéutica potencial para la EP¹⁰⁰. Inzomelid ha mostrado resultados prometedores en la reducción de la neuroinflamación en modelos animales de EP¹⁰¹. Sin embargo, se necesitan estudios clínicos para determinar su eficacia y seguridad en PEP.

La simvastatina es un fármaco que se emplea para reducir los niveles de colesterol que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios^{102,103}. Un pequeño estudio piloto encontró que la simvastatina fue bien tolerada y redujo los marcadores inflamatorios en el LCR de PEP¹⁰⁴. La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que se ha utilizado para tratar enfermedades autoinmunes. Un informe de caso encontró que la azatioprina redujo los temblores y la rigidez en una PEP¹⁰⁵. Estos fármacos tienen potencial para reducir la inflamación en la EP, pero se necesitan más estudios para determinar su seguridad y eficacia en poblaciones más grandes.

DA-9805 es un fármaco prometedor que se ha investigado por su potencial antiinflamatorio en estudios preclínicos. Es una mezcla de tres extractos herbales que pueden prevenir la agregación de la aSyn, un sello distintivo de la patología de la EP¹⁰⁶. En células SH-SY5Y tratadas con MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinio), DA-9805 preservó la expresión de TH y la actividad del complejo OXPHOS 1, previniendo así la generación de especies reactivas de oxígeno. Además, en ratones con EP inducido por MPTP, DA-9805 mejoró la función motora y aumentó el contenido de dopamina en el estriado tras las administraciones orales diarias durante

12 días¹⁰⁷. Estos resultados prometedores sugieren que DA-9805 podría tener potencial como tratamiento para la EP. Se necesita más investigación para determinar su seguridad y eficacia en EC más grandes y optimizar su dosificación y regímenes de tratamiento.

KM-819 es un fármaco en fase de investigación que actúa sobre el factor asociado a FAS 1 (FAF1), una enzima activada por el estrés oxidativo e implicada en la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la EP. Se ha demostrado que la sobreexpresión de FAF1 causa apoptosis de neuronas dopaminérgicas dependiente de caspasa-3 y contribuye a la neurodegeneración inducida por MPTP¹⁰⁸. KM-819 actúa inhibiendo la necrosis dependiente de PARP1, un mecanismo activado por FAF1 tras el estrés oxidativo. Al actuar sobre FAF1, KM-819 tiene el potencial de proteger las neuronas dopaminérgicas de la degeneración y mejorar la función motora en PEP¹⁰⁹.

En un estudio de dosis única y múltiple en fase 1 para valorar su seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica en personas sanas, en general, el KM-819 se toleró bien. Estos resultados prometedores sugieren que KM-819 podría tener potencial como tratamiento para la EP, aunque se necesitan más estudios para establecer su seguridad y eficacia en PEP¹⁰⁹.

MSDC-0160 es un nuevo compuesto tiazolidinediona dirigido al transportador de piruvato mitocondrial con actividad de conservación de PPAR- γ . Ha demostrado actividad neuroprotectora en estudios preclínicos, protegiendo neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo humano del daño inducido por neurotoxinas y mejorando el metabolismo oxidativo mitocondrial¹¹⁰. En modelos animales de EP, MSDC-0160 ha demostrado ser capaz de provocar una menor pérdida de neuronas dopaminérgicas asociada a la dosis, mejorar el comportamiento motor mediante la regulación negativa de la señalización de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y recuperar la autofagia, así como de prevenir la depleción de neuronas nigroestriadas, dopamina estriada y la expresión de tirosina hidroxilasa. MSDC-0160 ya ha sido administrado a personas con diabetes y a personas con EA leve, y es un activo listo para fase 2 para el tratamiento de la EP¹¹¹. Se necesitan más EC que ayuden a evaluar la seguridad y eficacia de MSDC-0160 en PEP. En líneas generales, MSDC-0160 es una estrategia terapéutica prometedora para la EP al proteger las neuronas dopaminérgicas y mejorar el metabolismo oxidativo mitocondrial.

LBT-3627 es un candidato prometedor a fármaco de molécula pequeña que ha mostrado potencial como abordaje terapéutico novedoso contra la EP. Actúa

como inhibidor de la hidrolasa de epóxido soluble, una enzima que juega un papel esencial en la resolución de la inflamación y el estrés oxidativo¹¹². Además, LBT-3627 también es un agonista del receptor 2 del péptido intestinal vasoactivo con propiedades inmunomoduladoras. El péptido intestinal vasoactivo que imita tiene un potente efecto antiinflamatorio, tal y como demuestran estudios que muestran que su administración previno la activación de microglia inducida por MPTP en la sustancia negra y el estriado, al tiempo que inhibía la expresión de mediadores inflamatorios como iNOS, interleucina-1 β y factor de necrosis tumoral alfa¹¹³. Los estudios preclínicos han demostrado que LBT-3627 tiene el potencial de activar vías antiinflamatorias, reducir el estrés oxidativo en las neuronas dopaminérgicas, aumentar los niveles de dopamina en el cerebro y mejorar la función motora en modelos animales de EP¹¹⁴.

El complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos (mTORc1)

El mTORc1 tiene una actividad importante sobre la autofagia. Aunque la autofagia es esencial para la eliminación de esta proteína patológica, la sobreexpresión de *SNCA* y el aumento de la *aSyn* provocan la inhibición del sistema de autofagia lisosomal. No obstante, mTOR presenta varias funciones celulares importantes y, para evitar su inhibición completa, se proponen otros compuestos que mantengan su selectividad en procesos vitales, tales como la plasticidad sináptica y los beneficios en la memoria, tales como la cúrcuma, el valproato de sodio y la carbamazepina¹¹⁵. RTB-101 es un inhibidor de mTORc1 que promueve la autofagia. En un estudio basado en tres cohortes de fases 1b/2a, mostró buena tolerabilidad, con capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y el LCR¹¹⁶. La desregulación de la vía de mTOR está implicada en la patogénesis de la EP y la modulación de esta vía es una estrategia terapéutica potencial para la EP¹¹⁶.

La rapamicina es un compuesto que inhibe la vía de mTOR y ha mostrado efectos neuroprotectores prometedores en modelos animales de EP. La inhibición de mTOR se asocia a la preservación de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra¹¹⁷. No obstante, se necesitan más estudios para determinar la seguridad y eficacia de la rapamicina en PEP.

La cafeína, un estimulante ampliamente consumido, ha demostrado modular la vía de mTOR y tiene potencial como agente neuroprotector en la EP. Se cree que la cafeína bloquea el receptor A2A de adenosina¹¹⁸,

que está sobreexpresado en los ganglios basales de PEP. Se sabe que este receptor modula la vía de mTOR, y la inhibición de su actividad ha demostrado reducir la degeneración de neuronas dopaminérgicas y mejorar la función motora en modelos animales con EP¹¹⁸. Los CT en curso, en la actualidad, están valorando el perfil de seguridad y eficacia de la cafeína en PEP¹¹⁹.

La curcumina, un polifenol natural hallado en la cúrcuma, también ha mostrado potencial como agente neuroprotector en la EP. Se cree que la curcumina modula la vía de mTOR y ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. En modelos animales de EP, se ha demostrado que la curcumina protege las neuronas dopaminérgicas y mejora la función motora¹²⁰. No obstante, su baja biodisponibilidad sigue siendo un desafío, y pueden ser necesarias formulaciones o métodos de administración novedosos para maximizar su potencial terapéutico.

AZD8055 es un inhibidor de mTOR de molécula pequeña que ha mostrado potencial como terapia contra la EP. Se ha demostrado que AZD8055 mejora la función motora y reduce la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP. AZD8055 ejerce sus efectos bloqueando la actividad de mTORC1 y mTORC2, que son efectores descendentes de mTOR. Los CT están actualmente en curso para evaluar la seguridad y eficacia de AZD8055 en PEP¹²¹.

La corinoxina es un compuesto que ha demostrado mejorar la función motora y reducir la pérdida de neuronas dopaminérgicas en modelos animales de EP. La corinoxina actúa modulando la vía de mTOR e inhibiendo la actividad de la proteína cinasa CK2¹²².

La piperina, un alcaloide natural que se encuentra en la pimienta negra, ha mostrado potencial como agente neuroprotector en la EP. Se ha demostrado que la piperina modula la vía de mTOR y posee propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. En modelos animales con EP, se ha demostrado que la piperina protege las neuronas dopaminérgicas y mejora la función motora¹²³.

Conclusiones

El campo de las terapias experimentales contra la EP está evolucionando rápidamente, con un enfoque en el desarrollo de terapias dirigidas y de amplio espectro. Dianas precisas, incluidas proteínas tales como *SNCA*, *LRRK2*, *GBA*, *DJ-1*, *PINK1*, HO-1, c-Abl y JNK y organelos como mitocondrias y lisosomas están bajo la lupa por su potencial para modificar el

curso de la EP. Desarrollos prometedores en terapias génicas, anticuerpos monoclonales, inhibidores de cinasas y moléculas pequeñas indican un rango diverso de abordajes para abordar la complejidad de la fisiopatología de la EP.

Los EC están en diversas fases, lo cual confirma el dinámico panorama de las posibles terapias contra la EP. Aún existen desafíos, como la necesidad de biomarcadores específicos, modelos preclínicos adecuados y criterios refinados de selección de participantes, lo cual contribuye a la complejidad de desarrollar terapias modificadoras de la enfermedad tanto para los síntomas motores como no motores asociados a la EP.

A medida que avanza la investigación y se acumula más evidencia clínica, la comprensión integral de las terapias experimentales para la EP probablemente allane el camino para estrategias de tratamiento más efectivas y dirigidas, ofreciendo esperanza para mejorar los resultados y la calidad de vida de las personas que viven con este trastorno neurodegenerativo.

Contribución de los autores

(1) Proyecto de investigación: A. Conceptualización; B. Administración del proyecto; y C. Ejecución. (2) Análisis formal: A. Diseño; B. Ejecución; y C. Revisión y crítica. (3) Preparación del manuscrito: A. Redacción del primer borrador y B. Revisión y crítica. C.L. Torres-Vázquez: 1A, 1B, 1C, 2C, 3A, y 3B; D.P. Romero-Terán: 2B y 3A. AAC: 2C y 3B. A. Abundes-Corona: 1A, 1B, 1C, 2C, 3B. M. Rodríguez-Violante: 1B, 2C, 3B. A.J. Hernández-Medrano: 1B, 1C, 2A, 2B, 2C, 3A, y 3B.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna subvención específica de agencias del sector público, comercial o con fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;S6:S415.
- Colombo D, Pnevmatikou P, Melloni E, Keywood C. Therapeutic innovation in Parkinson's disease: a 2020 update on disease-modifying approaches. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:1047-64.
- Ong WY, Leow DM, Herr DR, Yeo CJ. What do randomized controlled trials inform us about potential disease-modifying strategies for Parkinson's disease? *Neuromolecular Med*. 2023;25:1-13.
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.
- Vijjaratnam N, Simuni T, Bandmann O, Morris HR, Foltynie T. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20:559-72.
- Tolosa E, Vila M, Klein C, Rascol O. *LRKK2* in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:97-107.
- Gasser T, Hardy J, Mizuno Y. Milestones in PD genetics. *Mov Disord*. 2011;26:1042-8.
- Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, Ellenbogen AL, Leinonen M, Adar L, et al. Continuous subcutaneous levodopa delivery for Parkinson's disease: a randomized study. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:177-86.
- Poewe W, Antonini A. Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Mov Disord*. 2015;30:114-20.
- Socias SB, González-Lizárraga F, Avila CL, Vera C, Acuña L, Sepulveda-Diaz JE, et al. Exploiting the therapeutic potential of ready-to-use drugs: repurposing antibiotics against amyloid aggregation in neurodegenerative diseases. *Prog Neurobiol*. 2018;162:17-36.
- McFarthing K, Rafaloff G, Baptista M, Mursaleen L, Fuest R, Wyse RK, et al. Parkinson's disease drug therapies in the clinical trial pipeline: 2022 update. *J Parkinsons Dis*. 2022;12:1073-82.
- Williams CT. Food and drug administration drug approval process. *Nurs Clin North Am*. 2016;51:1-11.
- Wolff A, Schumacher NU, Pürner D, Machetanz G, Demleitner AF, Feneberg E, et al. Parkinson's disease therapy: what lies ahead? *J Neural Transm (Vienna)*. 2023;130:793-820.
- 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*. 2020;19:591-600.
- Pagano G, Boess FG, Taylor KI, Ricci B, Mollenhauer B, Poewe W, et al. A Phase II study to evaluate the safety and efficacy of prasinezumab in early Parkinson's disease (PASADENA): rationale, design and baseline data. *Front Neurol*. 2021;12:705407.
- Pagano G, Taylor KI, Anzueto-Cabrera J, Marchesi M, Simuni T, Marek K, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387:421-32.
- Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, Poewe W, Brooks DJ, Fernandez HH, et al. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387:408-20.
- Streubel-Gallasch L, Giusti V, Sandre M, Tessari I, Plotegher N, Giusto E, et al. Parkinson's disease-associated *LRKK2* interferes with astrocyte-mediated alpha-synuclein clearance. *Mol Neurobiol*. 2021;58:3119-40.
- Jeong GR, Lee BD. Pathological functions of *LRKK2* in Parkinson's disease. *Cells*. 2020;9:2565.
- Jennings D, Huntwork-Rodriguez S, Vissers MF, Daryani VM, Diaz D, Goo MS, et al. *LRKK2* inhibition by BIIB122 in healthy participants and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2023;38:386-98.
- West AB. Achieving neuroprotection with *LRKK2* kinase inhibitors in Parkinson disease. *Exp Neurol*. 2017;298:236-45.

22. Zhao HT, John N, Delic V, Ikeda-Lee K, Kim A, Weihofen A, et al. *LRKK2* antisense oligonucleotides ameliorate α -synuclein inclusion formation in a Parkinson's disease mouse model. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8: 508-19.
23. Li J, Ma S, Chen J, Hu K, Li Y, Zhang Z, et al. GSK-3 β contributes to Parkinsonian dopaminergic neuron death: evidence from conditional knockout mice and tideglusib. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:81.
24. Delepine C, Pham VA, Tsang HW, Sur M. GSK3 β inhibitor CHIR 99021 modulates cerebral organoid development through dose-dependent regulation of apoptosis, proliferation, differentiation and migration. *PLoS One*. 2021;16:e0251173.
25. Tolosa E, Litvan I, Höglinger GU, Burn D, Lees A, Andrés MV, et al. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2014;29:470-8.
26. Gan-Or Z, Liong C, Alcalay RN. GBA-associated Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:44.
27. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Eiffein J, et al. Amroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:427-34.
28. Abeliovich A, Hefti F, Sevigny J. Gene therapy for Parkinson's disease associated with GBA1 mutations. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:S183-8.
29. den Heijer JM, Kruihof AC, Moerland M, Walker M, Dudgeon L, Justman C, et al. A phase 1B trial in GBA1-associated Parkinson's disease of BIA-28-6156, a glucocerebrosidase activator. *Mov Disord*. 2023;38:1197-208.
30. Rocha EM, Smith GA, Park E, Cao H, Brown E, Hayes MA, et al. Glucocerebrosidase gene therapy prevents α -synucleinopathy of midbrain dopamine neurons. *Neurobiol Dis*. 2015;82:495-503.
31. Peterschmitt MJ, Saiki H, Hatano T, Gasser T, Isaacson SH, Gaemers SJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of oral venglustat in patients with Parkinson's disease and a GBA mutation: results from part 1 of the randomized, double-blinded, placebo-controlled MOVES-PD trial. *J Parkinsons Dis*. 2022;12:557-70.
32. Ariga H, Takahashi-Niki K, Kato I, Maita H, Niki T, Iguchi-Ariga SM. Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:683920.
33. Gergely T. Cantabio Pharmaceuticals to Present Latest Positive *in vivo* Results From its DJ-1 Targeting Small Molecule Drug Development Program for Parkinson's Disease at the Milner Therapeutics Symposium at the University of Cambridge, UK. Cantabio Pharmaceuticals Inc.; 2018. Disponible en: <https://www.cantabio.com/news-media/press-releases/detail/29/cantabio-pharmaceuticals-to-present-latest-positive-in-vivo.html> [Acceso el 14 de noviembre de 2023].
34. Toth G, Neumann T, Véllez-Pardo C, Jiménez-Del-Río M, Mendivil-Pérez M, Kárpáti M, et al. Identification of Novel Biologically Active DJ-1 Small Molecule Modulators with Activity in Cellular and *in vivo* Models of Oxidative Stress Relevant to Parkinson's Disease [presentation]. In: World Parkinson's Congress 2016. Portland, USA: World Parkinson Coalition; 2016.
35. Mehdi S, Rosas-Hernandez H, Cuevas E, Lantz SM, Barger SW, Sarkar S, et al. Protein kinases and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:1585.
36. Duong T, Kim J, Ruley HE, Jo D. Cell-permeable parkin proteins suppress Parkinson disease-associated phenotypes in cultured cells and animals. *PLoS One*. 2014;9:e102517.
37. Schipper HM, Liberman A, Stopa EG. Neural heme oxygenase-1 expression in idiopathic Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 1998;150:60-8.
38. Cai R, Zhang Y, Simmering JE, Schultz JL, Li Y, Fernandez-Carasa I, et al. Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin Invest*. 2019;129:4539-49.
39. Lee RM, Koh TW. Genetic modifiers of synucleinopathies-lessons from experimental models. *Oxf Open Neurosci*. 2023;2:kvad001.
40. Brahmachari S, Karuppagounder SS, Ge P, Lee S, Dawson VL, Dawson TM, et al. c-Abl and Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic potential. *J Parkinsons Dis*. 2017;7:589-601.
41. Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, et al. Novel regulation of parkin function through c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2011;31:157-63.
42. Karuppagounder SS, Wang H, Kelly T, Rush R, Nguyen R, Bisen S, et al. The c-Abl inhibitor IKT-148009 suppresses neurodegeneration in mouse models of heritable and sporadic Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2023;15:abp9352.
43. 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*. 2020;77:309-17.
44. Lee S, Kim S, Park YJ, Yun SP, Kwon SH, Kim D, et al. The c-Abl inhibitor, Radotinib HCl, is neuroprotective in a preclinical Parkinson's disease mouse model. *Hum Mol Genet*. 2018;27:2344-56.
45. Kwon SH, Kim S, Park AY, Lee S, Gadhe CG, Seo BA, et al. A novel, selective c-Abl inhibitor, compound 5, prevents neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Med Chem*. 2021;64:15091-110.
46. Baek IS, Kim TK, Seo JS, Lee KW, Lee YA, Cho J, et al. AAD-2004 attenuates progressive neuronal loss in the brain of Tg-betaCTF99/B6 mouse model of Alzheimer disease. *Exp Neurol*. 2013;22:31-7.
47. Shin J, Lee Y, Lee J, Cho W, Im D, Lee J, et al. AAD-2004, a potent spin trapping molecule and microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, shows safety and efficacy in a mouse model of ALS. *Nat. Preced*. 2010;1:1-31.
48. Ikeda-Matsuo Y, Miyata H, Mizoguchi T, Ohama E, Naito Y, Uematsu S, et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is a critical factor in dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2019;124:81-92.
49. Yarza R, Vela S, Solas M, Ramirez MJ. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2016;6:321.
50. Zhang Y, Wu Q, Zhang L, Wang Q, Yang Z, Liu J, et al. Caffeic acid reduces A53T α -synuclein by activating JNK/Bcl-2-mediated autophagy *in vitro* and improves behaviour and protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacol Res*. 2019;150:104538.
51. Li G, Qi W, Li X, Zhao J, Luo M, Chen J. Recent advances in c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors. *Curr Med Chem*. 2020;28:607-27.
52. Parkinson Study Group. The safety and tolerability of a mixed lineage kinase inhibitor (CEP-1347) in PD. *Neurology*. 2004;62:330-2.
53. Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;69:1480-90.
54. Moreno R, Recio J, Barber S, Gil C, Martínez A. The emerging role of mixed lineage kinase 3 (MLK3) and its potential as a target for neurodegenerative diseases therapies. *Eur J Med Chem*. 2023;257:115511.
55. Schwarzschild MA, Ascherio A, Casaceli C, Curhan GC, Fitzgerald R, Kamp C, et al. Effect of Urate-Elevating Inosine on Early Parkinson Disease Progression: The SURE-PD3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;14(10):926-939.
56. Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des*. 2014;20:5507-9.
57. Chang YH, Yen SJ, Chang YH, Wu WJ, Lin KD. Pioglitazone and statins lower incidence of Parkinson disease in patients with diabetes mellitus. *Eur J Neurol*. 2021;28:430-7.
58. Pinto M, Nissanka N, Peralta S, Brambilla R, Diaz F, Moraes CT. Pioglitazone ameliorates the phenotype of a novel Parkinson's disease mouse model by reducing neuroinflammation. *Mol Neurodegener*. 2016;11:25.
59. Mantle D, Heaton RA, Hargreaves IP. Coenzyme Q10, ageing and the nervous system: an overview. *Antioxidants (Basel)*. 2021;11:2.
60. Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiol Res*. 2021;70:S683-714.
61. Zangerolamo L, Vettorazzi JF, Rosa LR, Carneiro EM, Barbosa HC. The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: an overview. *Life Sci*. 2021;272:119252.
62. Garrido G, Breto M, Alegre B, Pérez Aguilar F, Berenguer J. Comparison of the effects of an equal dose of 15 mg/kg/day of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on the composition of biliary lipids and acids in the bile in radiotransparent biliary lithiasis. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1983;64:261-9.
63. Grant SM, DeMorrow S. Bile acid signaling in neurodegenerative and neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5982.
64. Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:622-32.
65. Querfurth H, Lee HK. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration. *Mol Neurodegener*. 2021;16:44.
66. Rusmini P, Cortese K, Crippa V, Cristofani R, Cicardi ME, Ferrari V, et al. Trehalose induces autophagy via lysosomal-mediated TFEB activation in models of motoneuron degeneration. *Autophagy*. 2019;15:631-51.
67. Gómez-Benito M, Granado N, García-Sanz P, Michel A, Dumoulin M, Moratalla R. modeling Parkinson's disease with the alpha-synuclein protein. *Front Pharmacol*. 2020;11:1356.
68. McFarthing K, Simuni T. Clinical trial highlights: targeting alpha-synuclein. *J Parkinsons Dis*. 2019;9:5-16.
69. Simuni T. Isradipine versus placebo in early Parkinson disease a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:591-8.
70. Price DL, Koike MA, Khan A, Wrasidlo W, Rockenstein E, Masliah E, et al. The small molecule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2018;8:16165.
71. Uehara T, Choong CJ, Nakamori M, Hayakawa H, Nishiyama K, Kasahara Y, et al. Amido-bridged nucleic acid (AmNA)-modified antisense oligonucleotides targeting α -synuclein as a novel therapy for Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2019;9:7567.
72. Sardi SP, Cedarbaum JM, Brundin P. Targeted therapies for Parkinson's disease: From genetics to the clinic. *Mov Disord*. 2018;33:684-96.
73. Wagner J, Ryazanov S, Leonov A, Levin J, Shi S, Schmidt F, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2013;125:795-813.

74. Alexopoulou Z, Lang J, Perrett RM, Elschami M, Hurry ME, Kim HT, et al. Deubiquitinase Usp8 regulates α -synuclein clearance and modifies its toxicity in Lewy body disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:E4688-97.
75. Nimmo JT, Smith H, Wang CY, Teeling JL, Nicoll JA, 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*. 2022;143:55-73.
76. Davtyan H, Zagorski K, Petrushina I, Kazarian K, Goldberg NR, Petrosyan J, et al. MultiTEP platform-based DNA vaccines for alpha-synucleinopathies: preclinical evaluation of immunogenicity and therapeutic potency. *Neurobiol Aging*. 2017;59:156-70.
77. Tan YY, Jenner P, Di CS. Monoamine oxidase-b inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: past, present, and future. *J Parkinsons Dis*. 2022;12:477-93.
78. 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*. 2019;132:104582.
79. Lindström V, Fagerqvist T, Nordström E, Eriksson F, Lord A, Tucker S, et al. Immunotherapy targeting α -synuclein protofibrils reduced pathology in (Thy-1)-h[A30P] α -synuclein mice. *Neurobiol Dis*. 2014;69:134-43.
80. Watts RJ, Dennis MS. Bispecific antibodies for delivery into the brain. *Curr Opin Chem Biol*. 2013;17:393-9.
81. Kanodia J, Gadkar K, Bumbaca D, Zhang Y, Tong RK, Luk W, et al. Prospective design of anti-transferrin receptor bispecific antibodies for optimal delivery into the human brain. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5:283-91.
82. Parreiras-e-Silva LT, de Araújo IM, Elias J Jr., Nogueira-Barbosa MH, Suen VM, Marchini JS, et al. Short bowel syndrome: influence of nutritional therapy and incretin GLP1 on bone marrow adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1415:47-56.
83. Nowell J, Blunt E, Gupta D, Edison P. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev*. 2023;89:101979.
84. Salameh TS, Rhea EM, Talbot K, Banks WA. Brain uptake pharmacokinetics of incretin receptor agonists showing promise as Alzheimer's and Parkinson's disease therapeutics. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114187.
85. Cao B, Zhang Y, Chen J, Wu P, Dong Y, Wang Y. Neuroprotective effects of liraglutide against inflammation through the AMPK/NF- κ B pathway in a mouse model of Parkinson's disease. *Metab Brain Dis*. 2022;37:451-62.
86. Parkinson Study Group STEADY-PD III Investigators. Isradipine versus placebo in early Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2020;172:591-8.
87. Zuoca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2017;155:96-119.
88. Mochizuki H, Choong CJ, Baba K. Parkinson's disease and iron. *J Neural Transm*. 2020;127:181-7.
89. Martin-Bastida A, Ward RJ, Newbould R, Piccini P, Sharp D, Kabba C, et al. Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo controlled clinical trial in Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2017;7:1398.
90. Magistrelli L, Comi C. Beta2-adrenoceptor agonists in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15:74-81.
91. Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:657-73.
92. Pedersen CC, Ushakova A, Skogseth RE, Alves G, Tysnes OB, Aarsland D, et al. Inflammatory biomarkers in newly diagnosed patients with Parkinson disease and related neurodegenerative disorders. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10:e200132.
93. Agirman G, Yu KB, Hsiao EY. Signaling inflammation across the gut-brain axis. *Science*. 2021;374:1087-92.
94. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaansen TF, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019;99:1877-2013.
95. Olson KE, Namminga KL, Lu Y, Schwab AD, Thurston MJ, Abdelmoaty MM, et al. Safety, tolerability, and immune-biomarker profiling for year-long sargramostim treatment of Parkinson's disease. *EBioMedicine*. 2021;67:103380.
96. Gendelman HE, Zhang Y, Santamaria P, Olson KE, Schutt CR, Bhatti D, et al. Evaluation of the safety and immunomodulatory effects of sargramostim in a randomized, double-blind phase 1 clinical Parkinson's disease trial. *NPJ Parkinsons Dis*. 2017;3:10.
97. Abdelmoaty MM, Machhi J, Yeapuri P, Shahjin F, Kumar V, Olson KE, et al. Monocyte biomarkers define sargramostim treatment outcomes for Parkinson's disease. *Clin Transl Med*. 2022;12:e958.
98. Jucaite A, Svenningsson P, Rinne JO, Cselényi Z, Vamás K, Johnström P, et al. Effect of the myeloperoxidase inhibitor AZD3241 on microglia: a PET study in Parkinson's disease. *Brain*. 2015;138:2687-700.
99. Codolo G, Plotegher N, Pozzobon T, Brucale M, Tessari I, Bubacco L, et al. Triggering of inflammasome by aggregated α -synuclein, an inflammatory response in synucleinopathies. *PLoS One*. 2013;8:e55375.
100. Qiao C, Zhang Q, Jiang Q, Zhang T, Chen M, Fan Y, et al. Inhibition of the hepatic Nlrp3 protects dopaminergic neurons via attenuating systemic inflammation in a MPTP/p mouse model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15:193.
101. Gordon R, Albornoz EA, Christie DC, Langley MR, Kumar V, Mantovani S, et al. Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10:eaah4066.
102. Du RW, Bu WG. Simvastatin prevents neurodegeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease via inhibition of A1 reactive astrocytes. *Neuroimmunomodulation*. 2021;28(2):82-89.
103. Yan J, Liu A, Fan H, Qiao L, Wu J, Shen M, et al. Simvastatin improves behavioral disorders and hippocampal inflammatory reaction by NMDA-mediated anti-inflammatory function in MPTP-treated mice. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(7):1155-1164.
104. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciak RL, et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(2):187-97.
105. Greenland JC, Cutting E, Kadyan S, Bond S, Chhabra A, Williams-Gray CH. Azathioprine immunosuppression and disease modification in Parkinson's disease (AZA-PD): a randomised double-blind placebo-controlled phase II trial protocol. *BMJ Open*. 2020;10(11):1-10.
106. Huh E, Kwon Y, Choi JG, Lim MG, Jeong JS, Park AY, et al. DA-9805, a herbal mixture, restores motor manifestations in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease mouse model by regulating striatal dopamine and acetylcholine levels. *Front Pharmacol*. 2022;13:1-11.
107. Jeong JS, Piao Y, Kang S, Son M, Kang YC, Du XF, et al. Triple herbal extract DA-9805 exerts a neuroprotective effect via amelioration of mitochondrial damage in experimental models of Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2018;8:15953.
108. Yu C, Kim BS, Kim E. FAF1 mediates regulated necrosis through PARP1 activation upon oxidative stress leading to dopaminergic neurodegeneration. *Cell Death Differ*. 2016;23:1873-85.
109. Shin W, Lim KS, Kim MK, Kim HS, Hong J, Jhee S, et al. A first-in-human study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of KM-819 (FAS-associated factor 1 inhibitor), a drug for Parkinson's disease, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1011-22.
110. Petrelli F, Scandella V, Montessuit S, Zamboni N, Martinou JC, Knobloch M. Mitochondrial pyruvate metabolism regulates the activation of quiescent adult neural stem cells. *Sci Adv*. 2023;9:eadd5220.
111. Ghosh A, Tyson T, George S, Hildebrandt EN, Steiner JA, Madaj Z, et al. Mitochondrial pyruvate carrier regulates autophagy, inflammation, and neurodegeneration in experimental models of Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2016;8:368ra174.
112. Olson KE, Kosloski-Bilek LM, Anderson KM, Diggs BJ, Clark BE, Gledhill JM Jr., et al. Selective VIP receptor agonists facilitate immune transformation for dopaminergic neuroprotection in MPTP-intoxicated mice. *J Neurosci*. 2015;35:16463-78.
113. Mosley RL, Lu Y, Olson KE, Machhi J, Yan W, Namminga KL, et al. A synthetic agonist to vasoactive intestinal peptide receptor-2 induces regulatory T cell neuroprotective activities in models of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:421.
114. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016;4:23-33.
115. Decressac M, Björklund A. mTOR inhibition alleviates L-DOPA-induced dyskinesia in Parkinsonian rats. *J Parkinsons Dis*. 2013;3:13-7.
116. Zhu Z, Yang C, Iyaszamy A, Krishnamoorthi S, Sreenivasamurthy SG, Liu J, et al. Balancing mTOR signaling and autophagy in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:728.
117. Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Adenosine A_{2A} receptor occupancy by caffeine after coffee intake in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2022;37:853-7.
118. Tripathi M, Singh BK, Liehn EA, Lim SY, Tikno K, Castano-Mayan D, et al. Caffeine prevents restenosis and inhibits vascular smooth muscle cell proliferation through the induction of autophagy. *Autophagy*. 2022;18(9):2150-2160.
119. Hong CT, Chan L, Bai CH. Correction: Hong et al. The effect of caffeine on the risk and progression of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12:1860. *Nutrients*. 2020;12(6):1-12.
120. Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR. Curcumin reduces α -synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease cell model. *BMC Neurosci*. 2010;11:1-10.
121. Chresta CM, Davies BR, Hickson I, Harding T, Cosulich S, Critchlow SE, et al. AZD8055 is a potent, selective, and orally bioavailable ATP-competitive mammalian target of rapamycin kinase inhibitor with *in vitro* and *in vivo* antitumor activity. *Cancer Res*. 2010;70(1):288-98.
122. Chen LL, Song JX, Lu JH, Yuan ZW, Liu LF, Durairajan SS, et al. Corynoxine, a natural autophagy enhancer, promotes the clearance of alpha-synuclein via Akt/mTOR pathway. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2014;9(3):380-7.
123. Li R, Lu Y, Zhang Q, Liu W, Yang R, Jiao J, et al. Piperine promotes autophagy flux by P2RX4 activation in SNCA/ α -synuclein-induced Parkinson disease model. *Autophagy*. 2022;18(3):559-575.