

FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

---

## **APLICACIÓN DE LA NANOTECNOLOGÍA AL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**

---

CONCEPCIÓN MÁRQUEZ MARÍN





# **APLICACIÓN DE LA NANOTECNOLOGÍA AL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS**

**Trabajo de Fin de Grado. Revisión bibliográfica.**

**Grado en Farmacia.**

**Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.**

**Tutora: Josefa Álvarez Fuentes.**

**En Sevilla, enero de 2020.**

**Concepción Márquez Marín**

## RESUMEN

La barrera hematoencefálica (BHE) es uno de los sistemas de protección más importantes del sistema nervioso central (SNC). Su permeabilidad selectiva solo permite el paso de pequeñas moléculas lipídicas y restringe la entrada a patógenos y xenobióticos. Supone todo un reto para el diseño de fármacos indicados en enfermedades neurológicas, ya que se ha demostrado que el 98% de las moléculas no son capaces de atravesarla. El desarrollo de la nanotecnología y la nanomedicina arrojan luz a este área haciendo frente a esas limitaciones. El uso terapéutico de nanopartículas (NPs) es un campo emergente que ha probado su efectividad en el transporte de fármacos a través de la BHE. Se diferencia de otras estrategias terapéuticas utilizadas con anterioridad, en que es un procedimiento no invasivo, por lo que se evitan numerosos efectos adversos. Además, las NPs, gracias a su tamaño, propiedades fisicoquímicas y composición biodegradable, brindan soluciones a los problemas relacionados con la solubilidad, biodisponibilidad y toxicidad de los medicamentos tradicionales. En la presente revisión se describirán las características de NPs como los liposomas, dendrímeros, micelas, NPs poliméricas y puntos cuánticos en relación a las ventajas farmacocinéticas que ofrecen. Se profundizará en los métodos de transporte de dichos nanosistemas a través de la BHE y el potencial terapéutico que esto supone en enfermedades como el Alzheimer, Parkinson, Isquemia Cerebral, Esclerosis Múltiple y tumor cerebral.

**Palabras clave:** nanotecnología, nanomedicina, nanopartículas, barrera hematoencefálica, enfermedades neurológicas.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### 1. Introducción

1.1. <u>Nanotecnología y nanomedicina</u> .....	6
1.2. <u>Nanopartículas</u>	
1.2.1. <i>Características generales</i> .....	8
1.2.2. <i>Nanopartículas utilizadas en enfermedades del SNC</i> .....	10
1.2.2.1. Nanopartículas poliméricas .....	11
1.2.2.2. Nanopartículas lipídicas .....	12
1.2.2.3. Nanopartículas inorgánicas .....	12
1.2.2.4. Otros tipos de nanopartículas .....	12
1.3. <u>Sistema nervioso central</u> .....	13
1.3.1. <i>Barrera hematoencefálica</i> .....	14

2. <b>Objetivos</b> .....	15
---------------------------	----

3. <b>Metodología</b> .....	16
-----------------------------	----

### 4. Resultados y discusión

4.1. <u>Transporte de nanopartículas a través de la BHE</u> .....	18
4.2. <u>Enfermedades neurológicas</u> .....	21
4.2.1. <i>Alzheimer</i> .....	21
4.2.2. <i>Parkinson</i> .....	24
4.2.3. <i>Tumor cerebral</i> .....	26
4.2.4. <i>Isquemia cerebral</i> .....	28
4.2.5. <i>Esclerosis múltiple</i> .....	30

5. <b>Conclusiones</b> .....	33
------------------------------	----

6. <b>Bibliografía</b> .....	34
------------------------------	----

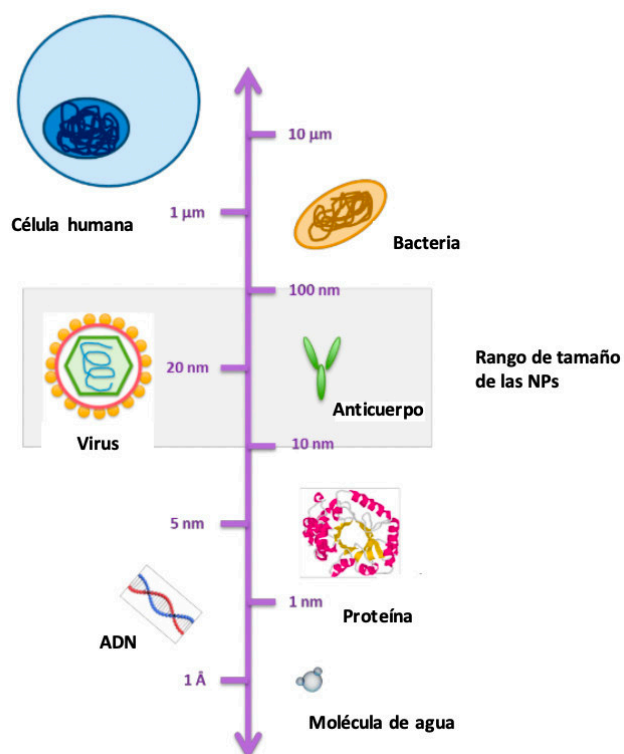
## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Nanotecnología y nanomedicina

La Real Academia Española (RAE) define la nanotecnología como la “tecnología de los materiales y las estructuras en la que el orden de magnitud se mide en nanómetros, con aplicación a la física, la química y la biología”. Es una forma sencilla de describir una compleja ciencia que, combinada con la ingeniería, diseña, sintetiza, caracteriza y estudia la aplicación de materiales y dispositivos en los que, al menos, una de sus estructuras funcionales se encuentra en la escala nanométrica (Sahoo et al., 2007). En general, se puede decir que es un campo multidisciplinar que estudia la materia y sus aplicaciones a nivel atómico y molecular (Kargozar y Mozafari, 2018).

A pesar de que estos conceptos puedan parecer futuristas y, por tanto, de reciente descubrimiento, fue el ganador del Premio Nobel Richard Feynman quien mencionó este término por primera vez en una conferencia en 1959. No obstante, no se acuñó hasta 1974, cuando Norio Taniguchi, un investigador de la universidad de Tokio, lo utilizó para referirse a la habilidad de diseñar materiales de forma precisa en un nivel nanométrico (Freitas, 2005). Desde entonces, se han logrado numerosos avances en distintos ámbitos como la electrónica, energía, agricultura, cosmética y medicina. La importancia de dichos descubrimientos y sus aplicaciones es reconocida por todos, desde científicos hasta personal gubernamental. Es por ello que más de 60 países tienen sus propios programas nacionales en el área de la nanotecnología, destacando Estados Unidos con su Iniciativa Nacional de Nanotecnología (NNI), establecida por el presidente Clinton en el año 2000 (Chang et al., 2015).

Una de las principales aplicaciones de la nanotecnología es la nanomedicina. Esta asociación era predecible, ya que los componentes de las células se encuentran en la escala nanométrica. Las NPs empleadas en medicina incluyen todos los materiales o sistemas que tengan al menos una dimensión en la escala nanométrica, que va de 1 a 1000 nanómetros (nm). El tamaño de una célula oscila entorno a las 10 $\mu$ m, equivalentes a 10000 nm, mientras que las proteínas y el ADN tienen un tamaño inferior a 5 nm (Figura 1). Por tanto, se podría deducir que los orgánulos celulares constituyen un blanco más fácil para las NPs que otros sistemas de mayor tamaño (Fornaguera y García-Celma, 2017).



**Figura 1:** Representación esquemática de los tamaños de diversos sistemas (Fornaguera and García-Celma, 2017).

Según la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la nanomedicina se define como “la aplicación de la nanotecnología para realizar un diagnóstico médico o prevenir enfermedades. Utiliza las propiedades físicas, químicas y biológicas de los materiales a una escala nanométrica”. Su objetivo es aumentar la eficacia del principio activo en el lugar de acción, así como reducir las reacciones adversas características de los medicamentos convencionales. Este concepto no queda lejos del de “bala mágica”, el cual utilizó Paul Erlich años atrás para referirse a agentes terapéuticos capaces de reconocer una diana y realizar una acción terapéutica específica (Fornaguera y García-Celma, 2017).

Las NPs destacan por sus novedosas propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas, las cuales se reflejan en un perfil superior de eficacia y seguridad del medicamento. Han demostrado tener un transporte eficiente a través de los capilares sanguíneos, linfáticos y determinadas barreras biológicas, una gran capacidad de enlace a diversas moléculas y mayor concentración en sangre y en los tejidos diana. Además, han logrado reducir la inflamación y estrés oxidativo en los tejidos (Hee y Han, 2018).

Hoy en día, uno de los problemas principales de la medicina es la liberación y distribución de fármacos. A pesar de que se han diseñado distintas formas farmacéuticas que permiten la liberación en zonas concretas, no se ha logrado alcanzar biodisponibilidad deseada para todas las vías de administración. Las NPs suponen un rayo de esperanza en este campo, debido a la capacidad inherente de sus componentes de mejorar la solubilidad y estabilidad de los fármacos y favorecer la liberación controlada de los principios activos y su direccionamiento a dianas concretas gracias a transportadores específicos (Oropesa y Jáuregui, 2012). Este aumento de biodisponibilidad permite una reducción de la frecuencia de administración y, por tanto, de la toxicidad. Esto se traduce en una mejora de la adherencia al tratamiento, así como una mejora en la calidad de vida del paciente (Sahoo et al., 2007).

Estos rasgos hacen de la nanomedicina un área de especial interés para la terapia dirigida. Además del tratamiento de todo tipo de enfermedades, las NPs se utilizan como sistemas diagnósticos, adyuvantes para vacunas y para el diseño terapias personalizadas (Fornaguera y García-Celma, 2017).

## 1.2. Nanopartículas

### 1.2.1. *Características generales*

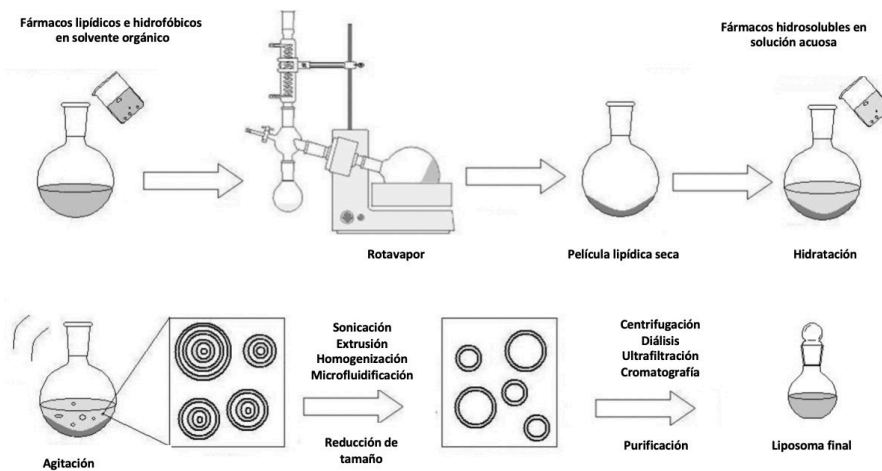
Anteriormente, se definieron las NPs como aquellos materiales o sistemas que contenían un componente con una longitud entre 1 y 1000 nm en, al menos, una de sus dimensiones (Fornaguera y García-Celma, 2017).

Existen diversos tipos de NPs, que se dividen en distintas categorías dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas y método de fabricación. Se pueden encontrar en formulaciones sólidas, semisólidas y líquidas, y pueden ser administradas por todas las vías, aunque la más común es la intravenosa. Su tamaño es inferior al de los capilares de menor diámetro, por lo que evita la formación de agregados y trombos (Oropesa y Jáuregui, 2012).

Los métodos de producción de NPs son numerosos. Varían según la naturaleza de la NP y de la técnica de incorporación del fármaco. Éste puede estar encapsulado, adsorbido en la superficie de la NP, o unido mediante enlaces covalentes, interacciones hidrofóbicas o electrostáticas a ésta. Para la producción de NPs se pueden combinar técnicas de hidratación y deshidratación de vesículas, homogenización a alta presión, extrusión a través de membranas, gelificación iónica, nanoprecipitación, microemulsiones y ultrasonidos, entre otros (Tapeinos et



al., 2017). En la figura 2, a modo de ejemplo, se muestra esquemáticamente la preparación de un tipo de NP ampliamente utilizado en la nanomedicina, un liposoma .



**Figura 2.** Representación de la técnica de fabricación de liposomas (Drahansky et al., 2016).

Dado que estas NPs van a actuar como transportadores de fármacos, su composición, tamaño, forma, carga y propiedades de superficie, son propiedades fundamentales a tener en cuenta en su diseño para obtener una adecuada farmacocinética y biocompatibilidad (Luo et al., 2015).

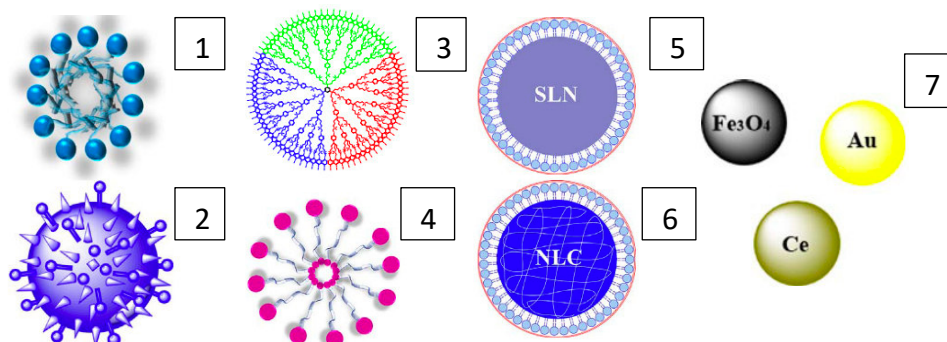
El tamaño es la característica que más ventajas proporciona a las NPs respecto a las micropartículas. Por una parte, se ha demostrado que la afinidad de ciertos transportadores depende del tamaño de la NP. Un tamaño de partícula pequeño aumenta el transporte intracelular, lo cual afecta de forma directa a los procesos de absorción, distribución y eliminación. Esta capacidad adquiere especial importancia cuando se trata de la BHE, ya que son escasas las sustancias que consiguen atravesarla (Hee y Han, 2018). Por otra parte, las partículas pequeñas tienen una mayor relación área superficial-volumen, característica que favorece una mayor asociación del fármaco con las moléculas de órgano diana y, por tanto, una liberación más rápida del fármaco (Oropesa y Jáuregui, 2012). Asimismo, el tamaño es uno de los factores que determinan la semivida de eliminación del fármaco. Las partículas de diámetro mayor a 200 nm son reconocidas como extrañas por el organismo, por lo que son eliminadas de la circulación por los macrófagos tras activarse el sistema inmunitario (Luo et al., 2015). Las partículas con tamaño menor a los 10 nm se eliminan por el riñón, mientras que las de tamaño mayor a 10 nm lo hacen a través del hígado o del sistema mononuclear fagocítico. Un aclaramiento renal rápido evita la acumulación del fármaco en el tejido y sus consecuencias a largo plazo (Hee y Han, 2018).

La composición y propiedades de superficie de las NPs son otros de los parámetros que hay que tener en cuenta en su diseño. Las NPs se suelen cubrir con copolímeros biodegradables como el Polisorbato 80 o Tween 80, el polietilenglicol (PEG) u óxido de polietileno por sus características hidrofílicas (Oropesa y Jáuregui, 2012). De este modo, se evita que sean degradadas por el sistema mononuclear macrocítico, asegurando su permanencia en el torrente sanguíneo (Hee y Han, 2018). El recubrimiento o formulación de NPs con PEG ha demostrado la reducción de interacciones no deseadas con proteínas. Este “efecto silencioso” se traduce en un mayor tiempo de circulación del fármaco en sangre, lo cual favorece el efecto de permeabilidad y retención (EPR) (Fornaguera, 2017).

Por otra parte, la carga positiva de las NPs favorece la interacción de estas con las membranas o con otras moléculas biológicas, que pueden actuar como transportadores. En este caso, el organismo, podría reconocerlas como propias, pudiendo activar receptores y desencadenar respuestas enzimáticas o atravesar membranas como la BHE (Fornaguera y García-Celma, 2017).

### 1.2.2. Nanopartículas utilizadas en enfermedades del sistema nervioso central

En el caso de enfermedades del SNC, la prioridad es que el fármaco cruce la BHE. Las nanoestructuras más adecuadas para este tipo de transporte son las NPs sólidas como los liposomas, micelas, dendrímeros, NPs poliméricas, NPs lipídicas sólidas (SLNs), transportadores lipídicos nanoestructurados (NLCs) y NPs inorgánicas (Figura 3). Cada uno de estos sistemas tienen sus ventajas y desventajas (Tabla 1) y se describirán brevemente a continuación (Hee y Han, 2018).



**Figura 3.** Representación de NPs. 1: micelas, 2: NPs poliméricas, 3: dendrímeros, 4: liposomas, 5: SLNs, 6: NLCs, 7: NPs inorgánicas (Tapeinos et al., 2017).

Formulaciones		Propiedades farmacocinéticas		Otros
		Ventajas	Desventajas	
<b>Dendrímeros</b>	Polisina	Alta permeabilidad	Rutas de	Baja
	Poli (amidoamina)	Liberación controlada	administración	inmunogenicidad
	Polilisina PEGilada	Entrega selectiva de	limitadas	Toxicidad en sangre
	Conjugados de lactoferrina	fármacos Mejor solubilidad		
<b>Nanopartículas</b>	Nanocristales	Mejora de exposición	Emisión persistente	Mejora de la irritación mucosa producida por AINEs
	Partícula fina SoluMatrix	sistémica	insuficiente	
	Amorfos nanométricos	Aumento del tiempo de retención en mucosa Varias rutas de administración		
<b>Nanosistemas lipídicos</b>	Emulsión	Degradación o	Rápida eliminación	Baja toxicidad y
	Liposoma	metabolismo de los	por el sistema	antigenicidad
	Nanopartícula sólida lipídica	materiales formulados	reticuloendotelial	Citotoxicidad debida al surfactante
	Modificados de lecitina sólidos lípidos	Mejora de la exposición sistémica Liberación de fármacos selectiva Acumulación en células tumorales	Limitación de rutas de administración	
<b>Micelas</b>		Alta permeabilidad Mejora de solubilidad Mejora de exposición sistémica	Emisión persistente insuficiente	Baja inmunogenicidad Citotoxicidad debida al surfactante
<b>Nanopartículas poliméricas</b>	Etilcelulosa / caseína	Liberación del fármaco	Se requiere	Baja
	Alginato de PLGA, PLGA	estable in vivo	protección inicial	inmunogenicidad
	PLA-PEG	Aumento del tiempo de	Rutas de	Se requiere la
	Hidrogeles	retención del fármaco	administración	eliminación del
	Albúmina Análogos del quitosano		limitadas	polímero no degradable

**Tabla 1.** Clasificación de las NPs según su formulación, ventajas y desventajas de sus propiedades farmacocinéticas y otras características (Hee y Han, 2018) .

#### 1.2.2.1. Nanopartículas poliméricas

Las NPs poliméricas son sistemas coloidales capaces de encapsular, adsorber o unir covalentemente moléculas activas. El tamaño adecuado para su aplicación médica se estima en 200 nm. Tienen características similares a las micelas en cuanto a eficiencia y versatilidad. Su propiedades derivan, fundamentalmente, de estar formuladas con polímeros como el polibutilcianoacrilato (PBCA), ácido poli(láctico-coglicólico) (PLGA) o ácido poliglicólico (PGA) (Zhou et al., 2018). Esta composición aumenta el tiempo de retención del fármaco y permite una liberación *in vivo* estable (Hee y Han, 2018).

#### 1.2.2.2. Nanopartículas lipídicas

Los liposomas son vesículas esféricas compuestas por fosfolípidos anfifílicos y colesterol autoasociados en capas. Son capaces de incorporar moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas y de carácter anfifílico (Luo et al., 2015). Su ventaja principal es la capacidad de establecer una interacción lípido-lípido con la membrana celular, acelerando el flujo de fármaco al interior (Oropesa y Jáuregui, 2012). Además, presentan baja toxicidad e inmunogenicidad. Sin embargo, su escasa estabilidad, su aclaramiento renal rápido y complejo método de fabricación no los hacen atractivos para su fabricación a nivel industrial (Tapeinos et al., 2017).

Las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) y los transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC) que poseen numerosas ventajas comunes a las NPs poliméricas, pero no comparten sus limitaciones. A diferencia de estas últimas, están compuestos de lípidos naturales. No se utilizan solventes orgánicos en su producción; esto los hace más biocompatibles y con una inmunogenicidad más reducida, evitando ser eliminados de la circulación por los macrófagos. Asimismo, se evita la toxicidad asociada a la degradación del sistema que encapsula el fármaco. La funcionalización de estas NPs por la adición de proteínas o anticuerpos a su superficie es más sencilla en los sistemas lipídicos que en algunos de los sistemas poliméricos. En contraposición a todas estas ventajas, los SLNs y NLCs no se caracterizan por tener una encapsulación eficiente. Este es uno de los motivos por los que su explotación a nivel industrial aun no ha sido posible (Tapeinos et al., 2017).

#### 1.2.2.3. Nanopartículas inorgánicas

NPs inorgánicas como el oro o los puntos cuánticos adquieren importancia por su multifuncionalidad. No solo son útiles en el desarrollo de terapias, sino también para diagnósticos (Tapeinos et al., 2017). Concretamente, los puntos cuánticos de carbono tienen utilidad como agentes de contraste. Son nanocristales coloidales semiconductores con un diámetro de 2 a 10 nm que emiten luz a distintas longitudes de onda (400 a 1350 nm), proporcionando una resolución mayor que los actuales tintes fluorescentes (Oropesa y Jáuregui, 2012).

#### 1.2.2.4. Otros tipos de nanopartículas

Las micelas son partículas coloidales, generalmente esféricas, que se crean mediante la unión de moléculas anfifílicas. Constan de una parte interior apolar, que puede contener

fármacos hidrofóbicos, y una parte exterior polar, que aporta estabilidad a la estructura y permite una prolongada circulación in vivo (Oropesa y Jáuregui, 2012). Son estructuras que permiten la liberación controlada de sustancias. Su capacidad para penetrar tanto la BHE como la tumoral, las convierte en un vehículo terapéuticamente útil para el tratamiento de tumores cerebrales (Tapeinos et al., 2017).

Los dendrímeros son una clase de macromoléculas sintetizadas mediante una serie de reacciones sucesivas de adición llevadas a cabo sobre un núcleo polifuncional, en el caso de la síntesis convergente. Su estructura, con numerosas cavidades (Figura 3), aporta una gran funcionalidad y versatilidad a la hora de encapsular fármacos o ligarlos a su superficie (Oropesa y Jáuregui, 2012). Se han desarrollado dendrímeros sensibles al pH, que permiten una liberación controlada del fármaco en áreas donde el pH es más ácido como consecuencia de alguna alteración fisiológica causada por una enfermedad. Comparte con el resto de NPs poliméricas la desventaja de su toxicidad (Tapeinos et al., 2017).

### 1.3. Sistema nervioso central

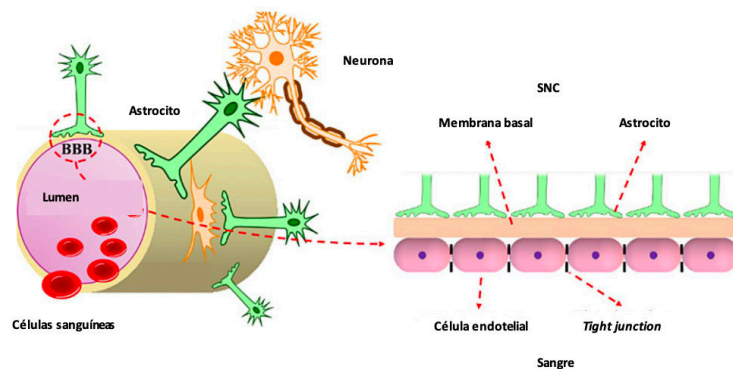
El SNC está compuesto por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo, contenido en el cráneo, consta de tres partes diferenciadas: cerebro, cerebelo y bulbo raquídeo. La médula espinal discurre a través de un canal en la columna vertebral (Silverthorn, 2008).

Al igual que el sistema nervioso periférico, el SNC está compuesto por neuronas y células de la glía de sostén. A nivel macroscópico, los tejidos se dividen en sustancia gris y sustancia blanca. Mientras que la primera está constituida por cuerpos de células nerviosas amielínicos, dendritas y terminaciones axónicas; la segunda está formada principalmente por axones mielínicos (Silverthorn, 2008).

Entre los huesos y el tejido nervioso se encuentran las meninges, un conjunto de membranas con función de protección. Se distinguen, de exterior a interior: duramadre, aracnoides y piamadre. Los líquidos cefalorraquídeo e intersticial completan la función protectora del encéfalo actuando como amortiguadores. El líquido intersticial se ubica por dentro de la piamadre, mientras que el cefalorraquídeo se encuentra en los ventrículos y entre las membranas piamadre y aracnoides (Silverthorn, 2008).

### 1.3.1. Barrera hematoencefálica

La microcirculación del cerebro ocupa un 3% de su volumen total y presenta capilares de entre 7 y 10  $\mu\text{m}$ . Estructuralmente, los capilares pueden ser discontinuos o continuos, pudiendo estar estos últimos fenestrados o no fenestrados. Los capilares continuos fenestrados difieren del resto porque sus células endoteliales forman uniones estrechas conocidas como “*Tight junctions*”, inducidas por señales paracrinas procedentes de los astrocitos adyacentes (Figura 4). Entre células contiguas se crean numerosas interacciones transmembrana que eliminan los espacios intercelulares, limitando la permeabilidad (Pulgar, 2019). Esta última barrera funcional de protección es la BHE y resguarda al encéfalo de patógenos y sustancias nocivas presentes en la sangre (Cutinho et al., 2019).



**Figura 4.** Representación esquemática de la estructura de la BHE (Zhou et al., 2018).

Desde el punto de vista anatómico, la BHE está formada por cinco componentes: los pericitos, astrocitos, neuronas, membrana base y las “*Tight junctions*”. La membrana base incluye, además de a los pericitos y células endoteliales, proteoglicanos, laminina, colágeno tipo IV y otras proteínas de matriz extracelular. La desnaturalización de estas últimas se ha considerado uno de los métodos más efectivos para el transporte de activos a través de la BHE durante los últimos años (Zhou et al., 2018).

La BHE supone un reto para el desarrollo de fármacos indicados en enfermedades neurológicas, ya que se ha estimado que ésta rechaza la entrada de un 98% de las moléculas pequeñas y casi un 100% de las moléculas de mayor tamaño, como las proteínas recombinantes, péptidos, anticuerpos y vectores virales. Asimismo, presenta mecanismos expulsión que potencian la función barrera, puesto que se encargan de expulsar los fármacos u otras moléculas que hayan logrado traspasarla. La reducción de la concentración de xenobiótico en el encéfalo también puede ocurrir como consecuencia actividad enzimática de las peptidasas y colinesterasas (Pandit et al., 2019).

## 2. OBJETIVOS

La BHE ha supuesto todo un reto en el desarrollo de terapias efectivas ante patologías que se desarrollan a nivel cerebral, ya que su extremadamente selectiva permeabilidad impide el paso de principios activos al SNC y, por tanto, su posterior acción en el lugar de acción.

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es recopilar información relevante sobre la aplicación de la nanotecnología y la nanomedicina en enfermedades del SNC.

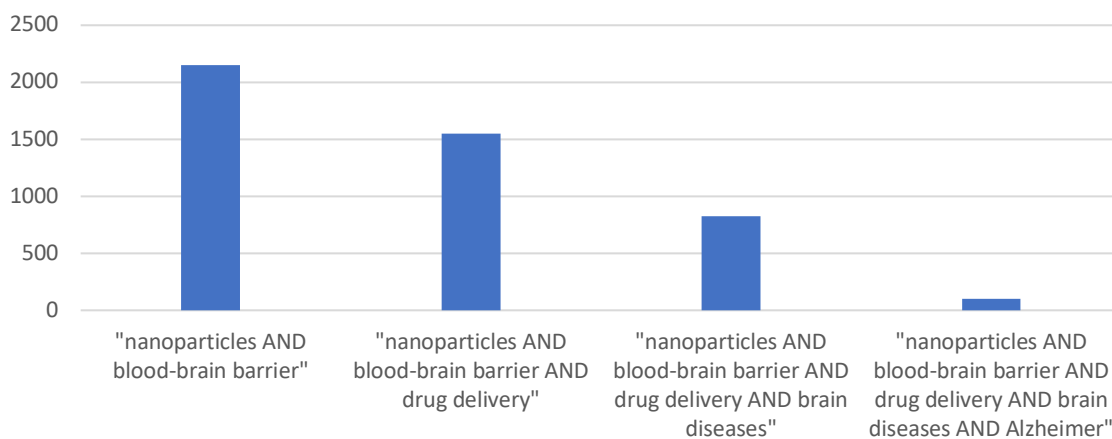
Así, el trabajo se organiza en torno a dos objetivos parciales:

- Estudiar las NPs como sistemas transportadores de fármacos que facilitan el acceso del fármaco a través de la BHE.
- Exponer los distintos avances que estos nanosistemas, con su característico tamaño y propiedades fisicoquímicas, han supuesto para la medicina, particularmente en relación al tratamiento de las enfermedades neurológicas.

### 3. METODOLOGÍA

El trabajo de revisión se ha llevado a cabo utilizando fundamentalmente recursos electrónicos. Se ha accedido a las principales bases de datos: PubMed, Science Direct y Scopus utilizando el portal de búsqueda de la Universidad de Sevilla: FAMA, que permite el acceso completo a millones de referencias internacionales, publicaciones de revistas científicas y libros.

La búsqueda información se hizo mediante palabras claves, utilizando un método deductivo. Para los conceptos generales mencionados en la introducción, se emplearon los términos *"nanotechnology"*, *"nanomedicine"*, *"nanoparticles"*, *"blood-brain barrier"* y *"brain drug delivery"*; mientras que, para recopilar la información del apartado discusión y resultados, se combinaron términos como *"nanoparticles AND blood-brain barrier"*, *"nanoparticles AND blood-brain barrier AND drug delivery"* o *"nanoparticles AND drug delivery AND brain diseases"*. Los 200769 resultados que aparecían en la búsqueda inicial de *"nanoparticles"* se redujeron progresivamente al añadir los términos mencionados previamente, obteniéndose un menor número de referencias cuando se escribía el nombre de una enfermedad específica al final de la búsqueda, como se ejemplifica en la figura 5 con el Alzheimer.



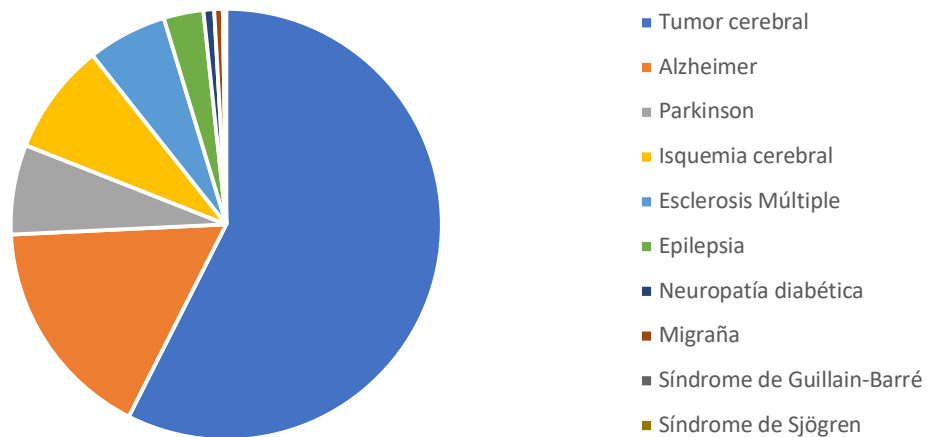
**Figura 5.** Gráfico de barras comparativo del número de publicaciones obtenidas en la búsqueda avanzada de palabras clave en PubMed.

Asimismo, el uso de los filtros que ofrecen las bases de datos, permitió acotar la búsqueda y profundizar más en el tema de interés. Concretamente, en la búsqueda avanzada de PubMed, se seleccionó el tipo de artículo *review*. No se utilizaron filtros relacionados con la fecha de publicación. No obstante, exceptuando ocho referencias, (Perez-Soler, 1990) (Scherrmann,



2002), (Freitas, 2005), (Torchilin, 2006) (Sahoo et al., 2007), (Park et al., 2008), (Liu et al., 2008) y (Silverthorn, 2008), los *papers* empleados en este trabajo son posteriores al año 2010.

La combinación de factores como la diversidad de enfermedades, fármacos, NPs y vías de administración, hace que el número de estudios que pueden ser relevantes para esta revisión sea infinito. El criterio empleado para la selección de las enfermedades neurológicas fue el número de publicaciones existentes sobre algunas patologías respecto a otras cuando se realizaba la búsqueda “*nanoparticles*” seguido del nombre de una enfermedad del SNC (Figura 6). Del mismo modo, la predominancia de estrategias terapéuticas que involucran NPs sólidas lipídicas y poliméricas respecto a otros nanosistemas en el apartado de resultados, viene dada por la relevancia y número de experimentos en los que se ha demostrado su utilidad.



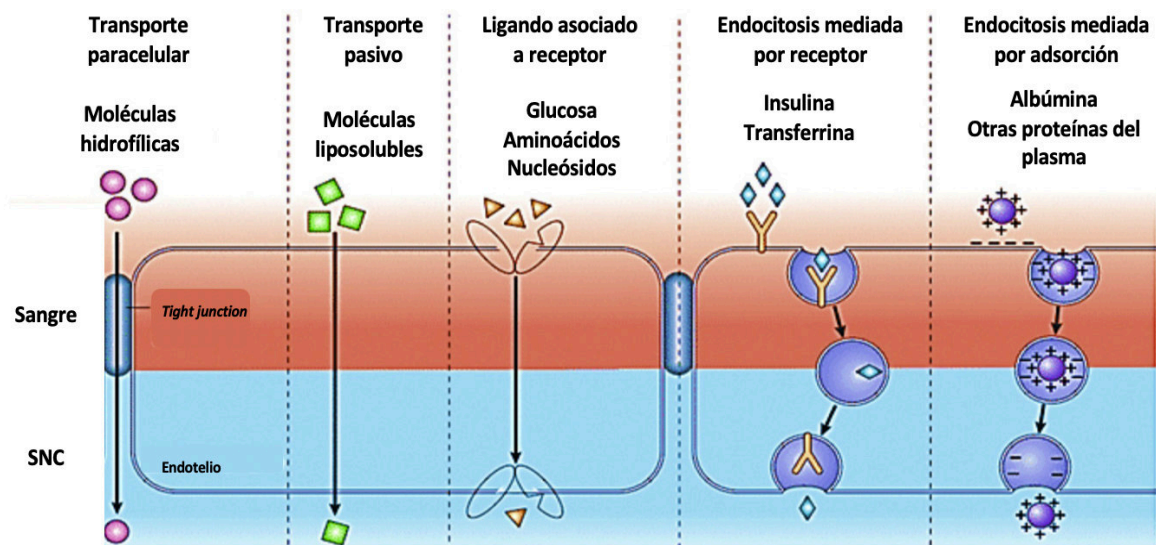
**Figura 6.** Gráfico comparativo del número de publicaciones obtenidos en PubMed con la búsqueda de “*nanoparticles*” seguido del nombre de algunas enfermedades neurológicas, ordenadas de mayor a menor en el sentido de las agujas del reloj.

Se ha trabajado conjuntamente con el programa Mendeley, donde se han recopilado los artículos científicos y desde el cual se han insertado las referencias bibliográficas en Microsoft Word, siendo el estilo de citación: Elsevier-Vancouver (autor-date).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

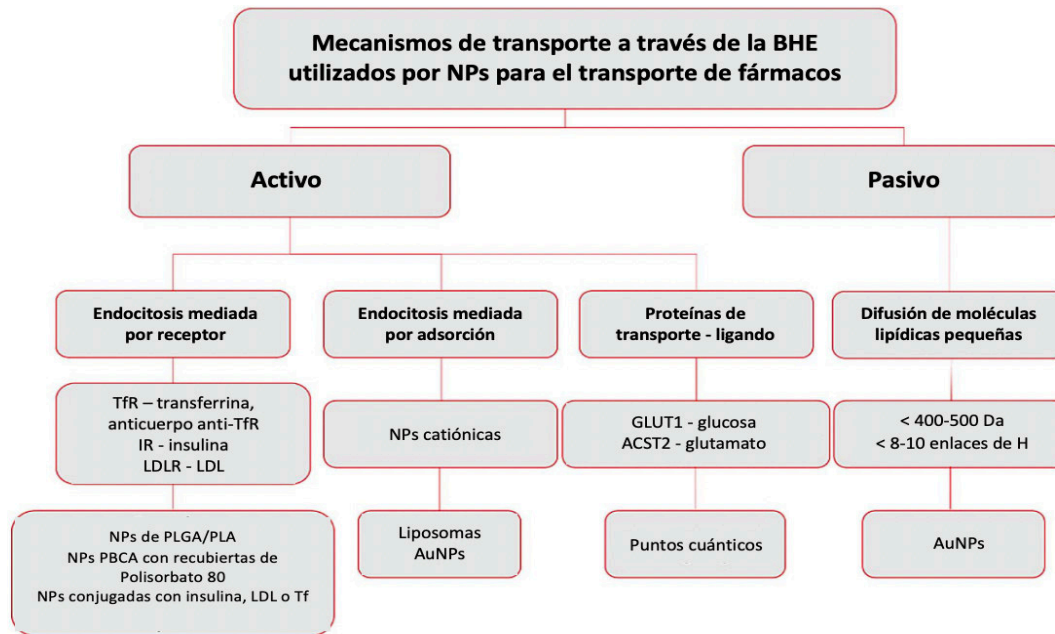
### 4.1. Transporte de nanopartículas a través de la BHE

El transporte de sustancias a través de la BHE puede ser activo o pasivo, dependiendo de si requiere energía o no. El transporte paracelular es poco común debido a la presencia de “*Tight junctions*” entre las células de la membrana luminal. El transporte pasivo no es frecuente dadas las características del endotelio comentadas con anterioridad. Además, existe un alto potencial eléctrico entre las células endoteliales causadas por la presencia de los pericitos y astrocitos. Todo esto se traduce en que solo las moléculas liposolubles de pequeño tamaño, el agua y algunos gases pueden atravesar esta barrera mediante difusión simple. Las moléculas hidrosolubles, polares, de mayor tamaño o cargadas eléctricamente, requerirán un transporte activo especializado (Zhou et al., 2018; Pulgar, 2019). Este transporte puede darse mediante la unión a una proteína transportadora, endocitosis mediada por receptores o endocitosis mediada por adsorción, como se muestra en la figura 7. (Cutinho et al., 2019).



**Figura 7.** Representación esquemática del transporte de sustancias a través de la BHE (Cutinho et al., 2019).

El diseño de diversas NPs con características estructurales y fisicoquímicas concretas ha logrado hacer frente a estas estas limitaciones. En la figura 8 se ejemplifica qué tipo de NP es más favorable utilizar para cada mecanismo de transporte.



**Figura 8.** Representación esquemática del transporte de NPs sólidas a través de la BHE. (Cutinho et al., 2019).

Respecto al transporte pasivo, se ha comprobado que NPs inorgánicas de oro (AuNPs) pueden atravesar la BHE mediante difusión simple. Al principio se creía que esto solo era posible gracias a adición a su superficie de agentes osmóticos como el manitol, que aumentan la permeabilidad de la barrera (Liu et al., 2008) o el PEG (Cheng et al., 2014). Sin embargo, recientemente, se ha demostrado que las AuNPs pueden atravesar la BHE por sí mismas, sin necesidad de modificar su superficie externa (Sela et al., 2015).

De las tres estrategias relacionadas con el transporte activo, los liposomas se han verificado como NPs eficientes para la endocitosis mediada por adsorción. Por una parte, la composición del liposoma permite una interacción lípido-lípido con la membrana de la BHE (Oropesa y Jáuregui, 2012). Por otra, un estudio realizado por Helm y Fricker (2015), demuestra que los liposomas cargados positivamente serán favorablemente adsorbidos por la membrana de las células endoteliales, ya que estas se encuentran cargadas negativamente, por lo que se produce una interacción electrostática. El ensayo consistía en funcionalizar los liposomas mediante la unión de una molécula de albúmina bovina cationizada a su superficie. Esta conjugación favoreció la adsorción a las células endoteliales de la BHE y posterior endocitosis del liposoma, mientras que no se observó tal efecto en los liposomas no funcionalizados o en liposomas conjugados con albúmina bovina neutra (Scherrmann, 2002).

Caso diferente es el de las NPs poliméricas, que se introducen en el SNC por endocitosis mediada por receptores localizados en la BHE. Se ha comprobado que las partículas de PBCA cubiertas con el surfactante Polisorbato 80 son endocitadas de forma rápida y significativa, siendo captadas por las células endoteliales 20 veces más rápido que otros nanotransportadores convencionales (Zhou et al., 2018). En su trabajo, Kreuter y colaboradores (2014), recogen los resultados de un estudio que se realizó con NPs poliméricas cubiertas de Polisorbato 80 inoculadas en plasma. En ese experimento se observó que, tras una incubación de 5 minutos a 37°C, la apolipoproteína E (Apo-E), ligando del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), presente en el plasma, se adsorbía a las NPs cubiertas con polisorbato 80. Como consecuencia de la unión NP-Apo-E, el organismo reconoció el complejo como LDL propio, por lo que la NP logró atravesar la BHE mediante endocitosis ligada al receptor de LDL (LDLR). El Polisorbato 20, 40 y 60 demostró tener el mismo efecto; sin embargo, no se produjo adsorción cuando las NP se recubrieron con otros polímeros (Kreuter, 2014). Otros receptores presentes en la BHE susceptibles de reconocer las NPs e inducir la endocitosis de éstas, son el receptor de transferrina (TfR) y el de insulina (IR) (Figura 8).

Por último, los puntos cuánticos de carbono (CDs) o quantum dots (QDs), han logrado atravesar la BHE mediante el mecanismo de ligando asociado a un transportador. En 2015, Zheng y colaboradores, sintetizaron CDs empleando ácido L-aspártico y D-glucosa para utilizarlos como medio diagnóstico no invasivo de células tumorales. Los resultados demostraron que habían llegado a las células diana eficientemente. Los investigadores concluyeron que el transporte de los CDs a través de la BHE había sido facilitado por las proteínas de transporte de glucosa (GLUT1) y aspártico (ACST2), basándose en que la glucosa y el ácido aspártico de su composición, actúan como ligandos de estas proteínas (Zhou et al., 2018).

En definitiva, las estrategias que se han desarrollado estos últimos años para hacer frente al obstáculo que supone la BHE en la liberación de fármacos en el SNC son numerosas. Además del diseño de NPs como transportadores, es común hacer uso de profármacos y, de forma novedosa, se está experimentando con la vía intranasal.

La administración de fármacos vía intranasal es un método no invasivo cuya ventaja principal es que evita el efecto de primer paso hepático característico de la vía oral, ya que el fármaco pasa directamente a la circulación a través de la mucosa nasal (Alam et al., 2012). En el caso de las enfermedades neurológicas, la administración por vía intranasal es una opción muy eficiente porque el fármaco puede pasar de la capa submucosa al líquido cefalorraquídeo

directamente, evitando la BHE. La distribución del fármaco al SNC es más rápida debido al alto flujo sanguíneo, gran área superficial y porosidad de la membrana endotelial de la cavidad nasal. Sin embargo, esta vía también tiene limitaciones como el daño o irritación de la mucosa tras administraciones frecuentes, la rápida eliminación del fármaco por el sistema de depuración mucociliar o la interferencia debida a la congestión nasal (Alam et al., 2010).

Del mismo modo, se ha experimentado con técnicas más invasivas como la disrupción osmótica, inyección intratecal o ultrasonidos. A pesar de que dichas estrategias logran aumentar la permeabilidad de la BHE, causan efectos adversos como disfunción neuronal, inflamación y desequilibrio iónico (Cutinho et al., 2019). La integridad de la BHE queda comprometida, por lo que, además de permitir la entrada de fármacos, posibilita un flujo descontrolado de toxinas y otras sustancias. Es por esto que la nanomedicina supone la línea de investigación más interesante para el abordaje de enfermedades del SNC (Zhou et al., 2018).

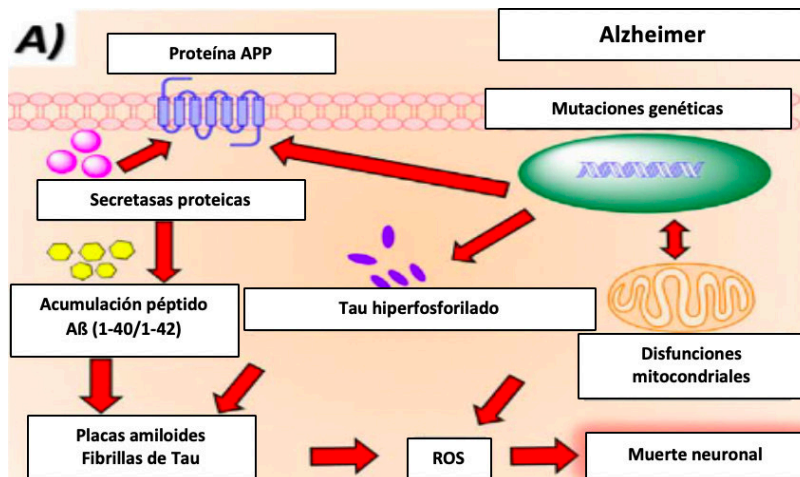
#### 4.2. Enfermedades neurológicas

Las enfermedades neurológicas son numerosas y de etiología desconocida en muchos casos. Existen terapias farmacológicas para hacerles frente, pero su eficiencia es poco significativa debido al reto que supone cruzar la BHE.

Desde hace algunos años, se han realizado múltiples estudios con distintos tipos de NPs que, actuando como transportadores de dichos fármacos, logran acceder al SNC. A continuación, se describirá la utilización de estos nanosistemas según la enfermedad para cuyo tratamiento se diseñan.

##### 4.2.1. *Alzheimer*

El Alzheimer es la forma más común de demencia, caracterizada por una pérdida de memoria y de las capacidades cognitivas debido a la disminución gradual de masa neuronal. Se cree que surge como consecuencia de una herencia genética o estar causada por factores ambientales (Gupta et al., 2019). Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por una deposición extracelular del péptido  $\beta$ -amiloide en forma de placa, la acumulación intracelular de proteína Tau hiperfosforilada y una progresiva degeneración de las neuronas intracorticales (Figura 7) (Yu et al., 2019).



**Figura 7.** Representación de los mecanismos celulares involucrados en el Alzheimer (Tapeinos et al., 2017).

El tratamiento del Alzheimer sigue siendo un reto ya que, a pesar de conocerse moléculas que podrían inhibir la neurodegeneración, la mayoría de ellas no logra cruzar la BHE. Por ello, hasta ahora, la terapia se ha centrado en los síntomas, con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente. En los pacientes con Alzheimer, las neuronas colinérgicas y la síntesis de acetilcolina (ACh) están afectadas, por lo que se sugiere el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). Algunos fármacos aprobados por la FDA incluyen el donezepilo, rivastigmina (RHT), galantamina y tacrina (Contestabile, 2011; Yu et al., 2019). Asimismo, está adquiriendo relevancia el uso de plantas medicinales que contienen principios activos con probada actividad antioxidante y efecto sobre el sistema nervioso central como la curcumina, quercetina o piperina (Elnaggar et al., 2015).

Se han descrito ensayos con NPs que muestran progresos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del Alzheimer. Una sustancia relevante en estos estudios es la curcumina, un fitoquímico extraído del rizoma de *Curcuma longa* que ha demostrado tener un potente efecto antioxidante y antiinflamatorio que protege al cerebro de la peroxidación lipídica. Tiene propiedades anti-amiloideas y promotoras de la proliferación de células madres neuronales, por lo que resulta de interés para el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, presenta una baja solubilidad y biodisponibilidad vía oral, un aclaramiento rápido y dificultad para cruzar la BHE. Es por esto que la nanotecnología adquiere un papel relevante en la farmacocinética de la curcumina (Torres-Ortega et al., 2019; Yavarpour-Bali et al., 2019).

La curcumina encapsulada en NPs de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) aumentó de forma significativa la concentración y vida media de la curcumina en el cerebro, respecto a la curcumina libre. Estas NPs fueron efectivas en la destrucción de placas  $\beta$ -amiloides, demostraron tener propiedades antioxidativas y ser no citotóxicas. En otro estudios, se funcionalizaron las NPs de PLGA-curcumina con la apoenzima E (Apo-E). Estas traspasaron la BHE y, más tarde, las células del neuroblastoma SH-SY5Y por endocitosis mediada por el receptor de LDL. La inhibición de la toxicidad del péptido  $\beta$ -amiloide que produjo este complejo NP-PLGA-Curcumina-Apo-E fue un 40% mayor que el de la curcumina no asociada a NPs con la que se comparó (Yanagisawa et al., 2010; Gupta et al., 2019).

Otro fármaco utilizado en el tratamiento del Parkinson es la quercetina (QRT), un flavonoide de estructura polifenólica que tiene propiedades antioxidantes y eliminadoras de radicales libres. Se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y la aterosclerosis por sus propiedades cardioprotectoras y antiinflamatorias. Su capacidad neuroprotectora la sitúa como potencial tratamiento del Alzheimer, pero su baja disponibilidad y capacidad parcial para atravesar la BHE ha retrasado su aplicación clínica (Rishitha and Muthuraman, 2018). Sin embargo, tras su encapsulación en NPs sólidas lipídicas (SLNs) se demostró su aplicación terapéutica en el Alzheimer. Los autores del estudio, Dhawan y colaboradores (2011), fabricaron nanopartículas sólidas lipídicas (SLNs) de tamaño inferior a 200 nm utilizando Compritol<sup>®</sup>, un excipiente lipídico multifuncional que se utiliza como surfactante, emulsificante e inductor de la viscosidad (Aburama and Badr-Eldin, 2014), con el objetivo de que la NP consiguiera cruzar la BHE tras una administración intravenosa. Los datos obtenidos *in vivo* confirman que las ratas tratadas con SLNs-QRT presentaban mejor memoria *vis-à-vis* que las ratas que fueron tratadas únicamente con QRT (Tapeinos et al., 2017).

En otro experimento, se estudió el comportamiento y efecto de SLNs cargadas con piperina en un modelo inducido experimental de Alzheimer inducido. La piperina es un fitoalcaloide con propiedades antiinflamatorias, analgésicas, anticonvulsivantes, y anticancerígenas. También tiene propiedades antidepresivas y mejora la función cognitiva (Elnaggar et al., 2015). Se comprobó que las SLNs recubiertas de Tween 80 redujeron los valores de la superóxido dismutasa (SOD), mientras que aumentaron los de AChE. Los resultados se compararon con el fármaco comercializado, donezepilo, obteniéndose mejores resultados con los nanosistemas SLNs-piperina que con este último (Tapeinos et al., 2017).

Por último, para el tratamiento del Alzheimer también se ha experimentado con nanoformulaciones que contenían principios activos como la tacrina, rivastigmina o galantamina. Se administraron vía intravenosa y nasal usando nanosistemas a base de quitosano (CS), un polisacárido alcalino natural que se utiliza como transportador de fármacos por sus probadas características de biocompatibilidad, control de la liberación y protección contra la degradación enzimática (Yu et al., 2019).

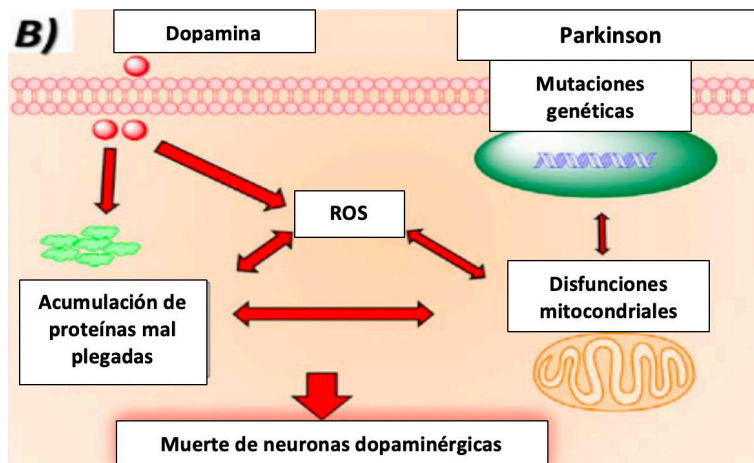
Wilson y colaboradores (2010), estudiaron el efecto de NPs de tacrina, un inhibidor de la AChE, cuya biodisponibilidad sin asociación a NPs es de, tan solo, un  $17\% \pm 13\%$  debido al efecto del primer paso hepático. Para hacer frente a este problema, se diseñaron NPs de CS cargadas con tacrina que se administraron vía intravenosa. El CS incrementó significativamente la vida media de la tacrina y mejoró su eficiencia en la distribución al SNC (Yu et al., 2019). Asimismo, la eficacia de las NPs de CS vía intranasal quedó probada en estudios en los que se diseñaron NPs de CS conteniendo rivastigmina (Fazil et al., 2012) y galantamina bromhidrato (Hanafy et al., 2016). Los resultados mostraron que ambos nanosistemas atravesaron eficientemente la BHE, originando concentraciones de estos fármacos en el cerebro superiores a las que se hallaron con la administración oral y nasal de rivastigmina y galantamina, respectivamente, de forma independiente (Yu et al., 2019).

#### 4.2.2. Parkinson

El Parkinson es la segunda enfermedad degenerativa más común. Es conocida por sus síntomas, que incluyen temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. La causa es una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta*, estructura involucrada en el control del movimiento. Se desconoce su etiología exacta, pero se cree que la patología puede estar causada por factores como la edad, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo (ROS) y mutaciones genéticas (Figura 8) (Yu et al., 2019).

Aún no existe un tratamiento que asegure la curación de esta enfermedad. Por ahora, las terapias se han centrado en aumentar los niveles de dopamina (DA) con Levodopa, un fármaco precursor de la DA que logra atravesar la BHE, u otros agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina, apomorfina y ropinirol (Tapeinos et al., 2017). Sin embargo, la respuesta clínica a la estas sustancias es variable, debido a su inestable absorción vía oral y las fluctuaciones de concentración en plasma (Yu et al., 2019).





**Figura 8.** Representación de los mecanismos celulares involucrados en el Parkinson (Tapeinos et al., 2017).

La DA no tiene capacidad para cruzar la BHE debido a su hidrofilia y tendencia a formar enlaces de hidrógeno. Utilizar su profármaco, la levodopa (L-Dopa) es una opción interesante, pero estudios recientes confirman que la administración de DA en NPs haría frente a este problema de forma directa. En un estudio, Trapani y colaboradores (2011), escogieron NPs de CS por su eficiente capacidad de encapsular y, posteriormente, liberar moléculas hidrofílicas. Este estudio *in vitro* demostró que los nanosistemas NPs-CS-DA eran menos citotóxicos que la DA por sí sola. Además, se observó una mejora del transporte a través de las células y una reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Cuando se realizó el estudio *in vivo* mediante administración intraperitoneal, se vio un incremento en la cantidad de DA en el cuerpo estriado, dosis y tiempo dependientes (Torres-Ortega et al., 2019).

La bromocriptina (BCR), un derivado de la ergolina con actividad agonista de los receptores dopaminérgicos D2, se utiliza en el tratamiento del Parkinson en los casos de intolerancia a la L-dopa o cuando existen trastornos motores asociados al tratamiento prolongado con esta. Shadab y colaboradores (2014), estudiaron la eficacia de la BCR encapsulada en NPs de CS (NPs-CS-BCR), administradas por vía intranasal. La capacidad de adhesión del CS a la mucosa nasal aumentó su permanencia en la cavidad nasal, evitando su expulsión por aclaramiento mucociliar. Esto favoreció la absorción del fármaco a través de la mucosa y su llegada al SNC (Yu et al., 2019).

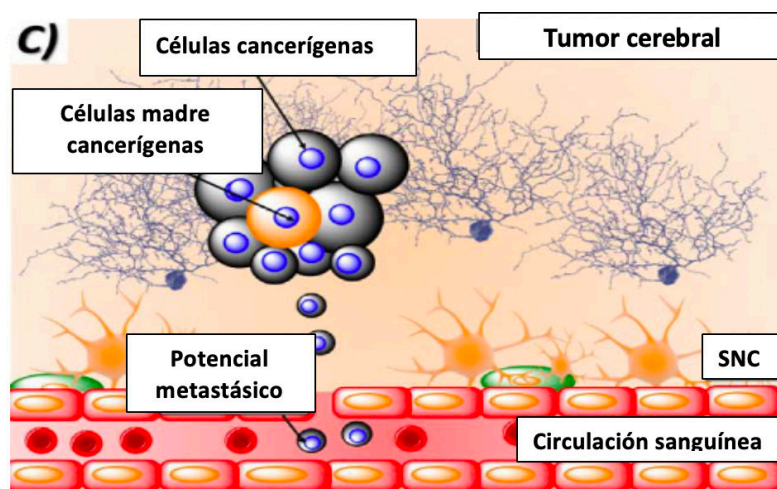
Otro agonista dopaminérgico de utilidad en la terapia del Parkinson es la apomorfina (APO), un derivado sintético de la morfina. En un estudio realizado por Hsu y colaboradores (2010), se sintetizaron nanopartículas sólidas lipídicas (SLNs) que encapsulaban APO con el

objetivo de estudiar su viabilidad vía oral. Los resultados concluyeron que los sistemas SLNs-APO aumentaban la biodisponibilidad de la apomorfina y la transportaron de forma eficiente hasta el cerebro (Hsu et al., 2010).

Por último, el ropinirol (RPN) es un fármaco agonista de la DA que se utiliza como que se utiliza comúnmente para el Síndrome de Piernas Inquietas (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Se ha descrito la encapsulación del RPN en NPs de composición polimérica-lipídica (PLNs) para estudiar su biodisponibilidad utilizando la vía intranasal. Las PLNs-RPN mostraron tener buenas propiedades de adhesión a la mucosa, sin dañarla. Los resultados de este experimento fueron similares a los obtenidos con el mismo procedimiento usando una formulación comercial de RPN. Esto sugiere la superioridad de las PLNs, ya que necesitan menos cantidad de fármaco para conseguir el mismo efecto terapéutico (Tapeinos et al., 2017).

#### 4.2.3. Tumor cerebral

Un tumor cerebral maligno es un crecimiento anormal de células en el tejido neuronal con consecuencias fisiopatológicas diversas. De forma general, los tumores se clasifican en primarios y secundarios. Los primeros están causados por un desorden fisiológico en el propio SNC (Figura 9), mientras que los segundos surgen como consecuencia de una metástasis originada en otra parte del organismo. Entre los tumores primarios se distinguen gliomas, linfomas del SCN, meningiomas y adenomas de la pituitaria (Tapeinos et al., 2017).



**Figura 9.** Representación de los mecanismos celulares involucrados en el tumor cerebral (Tapeinos et al., 2017).

Actualmente, los tratamientos más comunes son la radioterapia, la quimioterapia o la cirugía. Dichas estrategias terapéuticas producen multitud de efectos adversos a nivel sistémico debido a la falta de selectividad de los fármacos por las células tumorales. Se precisa, por tanto, de una terapia que actúe de forma más específica sobre las células metastásicas y evite la acumulación sobre otros tejidos (Mahmoud et al., 2020).

Las estrategias terapéuticas con NPs para el tratamiento de los tumores cerebrales son innumerables. Se han diseñado nanosistemas que pueden encapsular la mayor parte de fármacos y fitoquímicos que se utilizan en el tratamiento del cáncer y que poseen las características necesarias para acceder al SNC por todos métodos de transporte descritos con anterioridad en esta revisión. Sin embargo, la extensión limitada de este trabajo no permite una descripción exhaustiva de tales ensayos, por lo que solo se describirán brevemente algunas de ellas.

En el tratamiento del tumor cerebral con NPs se adquiere importancia el efecto de permeabilidad y retención (EPR) para cruzar la BHE. Es característico en pacientes con cáncer, la existencia de un drenaje linfático pobre que permite la acumulación de NPs en la superficie de las células endoteliales de la BHE, creando un gradiente de concentración entre la sangre y el SNC que permite la difusión pasiva y el acceso del fármaco a través de la BHE (Mahmoud et al., 2020).

El paclitaxel (PX) es un fármaco anticanceroso derivado del taxol, cuyo mecanismo de acción se basa en el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos, impidiendo la despolimerización celular. Ha demostrado su efectividad en el tratamiento de gliomas porque, al inhibir la formación del huso mitótico en el proceso de división celular, bloquea la mitosis y, por tanto, el crecimiento descontrolado de células que caracteriza a los tumores. Sin embargo, la concentración de PX en el cerebro suele ser baja debido a que es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp), un transportador de eflujo que causa la resistencia a los fármacos al evitar que penetren en el SNC (Koziara et al., 2004). En un estudio realizado por Koziara y colaboradores (2004), se produjeron NPs mediante un mecanismo de microemulsión lipídica conteniendo PX. Posteriormente, se cubrieron de alcohol cetílico y Polisorbato 60. La captación cerebral de NPs-PX se evaluó utilizando un modelo de perfusión cerebral de rata *in situ*. La citotoxicidad se controló monitorizando dos líneas celulares diferentes, U-118 y HCT-15. Los resultados revelaron que la encapsulación de PX en NPs aumentaba la concentración de PX en el cerebro, sugiriendo que la NP actúa ocultando al fármaco de la P-gp (Koziara et al., 2004). Sin

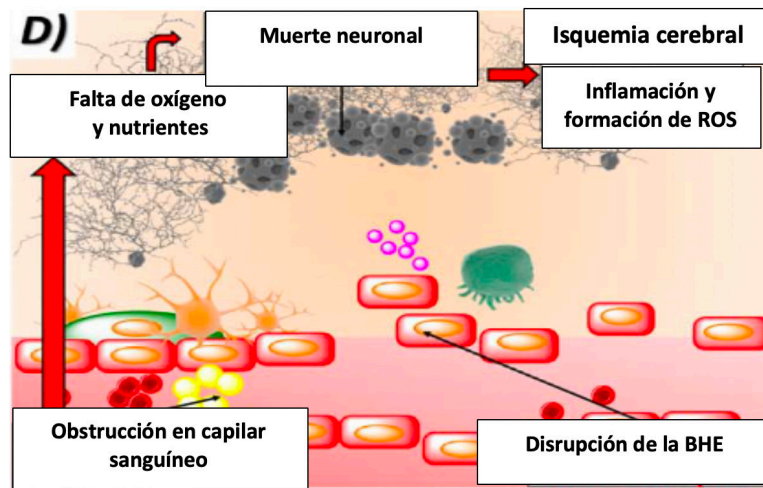
embargo, estas NPs solo se distribuyen en tejidos cercanos a la BHE, sin penetrar a través de membrana tumoral, por lo que se hace necesario diseñar otro tipo de NPs con una acción terapéutica más selectiva (Koziara et al., 2004).

La doxorubicina es otro fármaco antitumoral que presenta problemas de resistencia provocados por la P-gp. Gelperina y colaboradores (2010), encapsularon este fármaco en NPs de PLGA que recubrieron con dos surfactantes distintos, Polisorbato 80 o Poloxamer 188, y se inocularon vía intravenosa en ratas. Se verificó la eficiencia de la endocitosis mediada por absorción de NPs-doxorubicina ya que las concentraciones resultantes del fármaco en el SNC se correspondían con los niveles terapéuticos deseados. Estos últimos no se alcanzaron cuando la doxorubicina se administró en NPs de PLGA que no estaban recubiertas de surfactante. En consecuencia, se demostró la importancia del Polisorbato 80 en el diseño de NPs con acción terapéutica a nivel neurológico (Gelperina et al., 2010).

Por otro lado, se han realizado ensayos con NPs que atraviesan la BHE por endocitosis mediada por receptor. En un estudio, Chang y colaboradores (2009), evaluaron NPs de PLGA-transferrina en un modelo *in vitro* de BHE, resultando ser la endocitosis mediada por los TfR veinte veces mayor en los nanosistemas NPs-PLGA-Tf que en las NPs-transferrina que no estaban recubiertas de PLGA (Chang et al., 2009). Los receptores de transferrina (TfR) están sobreexpresados en la membrana de las células de los gliomas, por lo que estas NPs, transportarán fármacos al SNC de manera favorecida (Mahmoud et al., 2020). Por ejemplo, en un estudio realizado por Agrawal y colaboradores (2015), se diseñaron micelas que contenían el antitumoral docetaxel y estaban cubiertas de CS y unidas a Tf. La capacidad mucoadhesiva del CS favoreció la endocitosis mediada por adsorción, mientras que la Tf facilitó la endocitosis ligada a transportador, aumentando de ese modo la biodisponibilidad del docetaxel en el cerebro (Yu et al., 2019).

#### 4.2.5. Isquemia cerebral

El accidente cerebrovascular o isquemia cerebral se conoce como una disfunción neurológica de origen vascular que se produce de forma rápida y repentina. La falta de circulación en el cerebro provoca un desequilibrio de pH, glucosa, oxígeno y otros nutrientes que deriva en la muerte celular (Figura 10) (Tapeinos et al., 2017). La muerte de neuronas por necrosis y apoptosis, induce a déficits motores como falta de coordinación, discinesia y parálisis parcial ocasional (Yu et al., 2019).



**Figura 10.** Representación de los mecanismos celulares involucrados en la isquemia cerebral (Tapeinos et al., 2017).

Actualmente, el único tratamiento aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) es el plasminógeno activado recombinante (rtPA). Este tiene actividad trombolítica, por lo que restablece la circulación (Tapeinos et al., 2017). Las principales causas de esta patología son los factores de riesgo vascular: hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia. Por tanto, la terapia preventiva se basará en fármacos antiagregantes, anticoagulantes, antihipertensivos y demás principios activos con función cardio y vasoprotectora (Jensen y Thomalla, 2019).

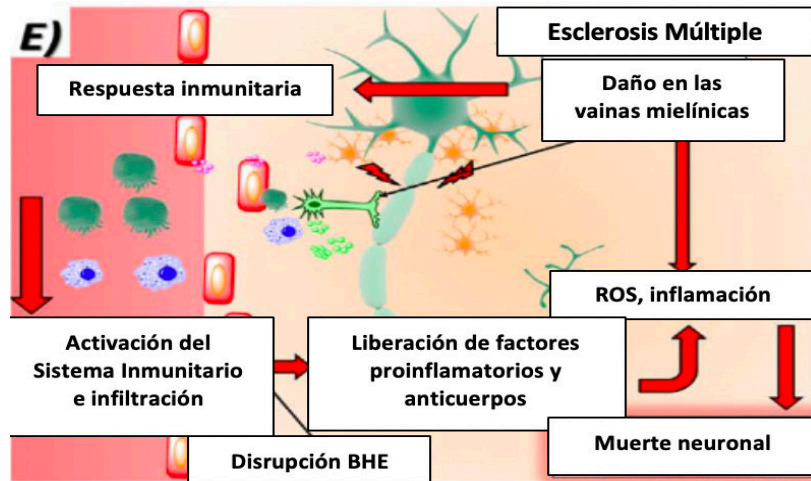
El hallazgo de que la apoptosis se produce a las 24-48 horas del daño isquémico abrió la posibilidad de nuevas terapias relacionadas con enzimas y factores activadores muerte celular como la caspasa-3 o el receptor del factor de necrosis tumoral, respectivamente, ya que la acción terapéutica sobre éstos en ese margen de tiempo, podría evitar la muerte celular. (Prieto-Arribas et al., 2011). Se ha descrito que el péptido Z-DEVD-FMK inhibe de forma selectiva a la enzima caspasa-3, incrementando la supervivencia de las neuronas tras un accidente cerebrovascular. Sin embargo, éste no es capaz de cruzar la BHE, por lo que se hace necesario desarrollar un nanosistema que lo permita (Yu et al., 2019). En un estudio realizado por Aktas y colaboradores en 2005, se diseñaron NPs de CS que contenían el péptido Z-DEVD-FMK en su interior, así como el anticuerpo monoclonal OX26 en su superficie. Tras la administración intravenosa de este complejo NPs-CS-Z-DEVD-FMK-OX26, se confirmó mediante microscopía electrónica que las NPs de CS habían transportado correctamente el péptido inhibidor de la caspasa-3 a través de la BHE, ya que se observó la presencia de este en el tejido cerebral (Yu et al., 2019).

Además de experimentar con fármacos que reducen la apoptosis, se han estudiado moléculas que pueden favorecer la regeneración del tejido dañado como la N-3-butilftalida, baicalina o la rutina (RUT). Ahmad y colaboradores prepararon en 2016 unas NPs de CS con RUT para comprobar su eficiencia en el tratamiento de la isquemia cerebral tras su administración vía nasal. Los resultados del estudio *ex-vivo* mostraron que la mucosa nasal presentaba un aumento de la permeabilidad del 80% a las 24h de administrar el complejo NPs-CS-RUT, mientras que el de la rutina no asociada a NPs era del 19%. Su adhesión prolongó la permanencia del nanosistema en la cavidad nasal, lo cual se tradujo en un incremento de la permeación y distribución del fármaco al cerebro por la apertura temporal de las “*Tight junctions*” de las células endoteliales de la BHE. La presencia de NPs-CS-RUT fue tres veces superior que la de la RUT sola, demostrando de nuevo la eficiencia de las NPs en el transporte de fármacos (Yu et al., 2019).

La N-3-butilftalida es un compuesto aislado de las semillas de *Apium graveolens* que tiene probada actividad neuroprotectora. Se ha demostrado que favorece la recuperación de un accidente cerebrovascular e interviene en distintos procesos que van desde el estrés oxidativo hasta la disfunción mitocondrial, pasando por la inflamación y apoptosis (Abdoulaye y Guo, 2016). Una estrategia de terapia dirigida consistió en la encapsulación de la N-3-butilftalida en NPs lipídicas PEGiladas que estaban conjugadas con el anticuerpo del ligando FAS. El ligando FAS es un tipo de proteína transmembrana perteneciente a la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) que se expresa en los linfocitos T citotóxicos, por lo que la unión a su receptor conduce a la apoptosis. Los estudios *in vivo* en ratones concluyeron que estas NPs se acumularon en las células OX42 de la microglía en mayor concentración que la N-3-butilftalida libre, mejorando así el daño cerebral causado por la isquemia (Lu et al., 2014).

#### 4.2.5. Esclerosis Múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la desmielinización de las neuronas de la sustancia blanca del encéfalo y médula espinal (Figura 11). Se manifiesta con parálisis en las articulaciones inferiores, hormigueo y pérdida de sensibilidad, entre otros (Dolati et al., 2017).



**Figura 11.** Representación de los mecanismos celulares involucrados en la Esclerosis Múltiple (Tapeinos et al., 2017).

Las terapias actuales se centran en prevenir la inflamación en el SNC, interfiriendo en la actividad de los linfocitos B y T, entre otros. Se utilizan fármacos inmunomoduladores como los interferones  $\beta$ -1a o  $\beta$ -1b, acetato de glatiramer, dimetil fumarato o anticuerpos monoclonales como el natalizumab, ocrelizumab y daclizumab. Se administran por vía intravenosa, por lo que se denota una escasa adherencia al tratamiento, con un abandono del 50% tras el primer año de tratamiento (Dargahi et al., 2017). Adquieren, de este modo, vital importancia el desarrollo de NPs que atraviesen la BHE y posibiliten que estos fármacos actúen sobre estas células del sistema inmunitario (Tapeinos et al., 2017).

En apartados anteriores, se describió a la curcumina como un polifenol con notables propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras (Yavarpour-Bali et al., 2019), por lo que su utilidad en el tratamiento de la esclerosis múltiple es indiscutible. Se ha determinado que la administración de NPs poliméricas de curcumina (PNC) redujeron la expresión de factores proinflamatorios en animales. Del mismo modo, se produjo un aumento en la expresión de genes antiinflamatorios como las interleucinas IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$  en animales tratados con estas NPs. Los resultados muestran que las NPs poliméricas de curcumina aumentaron la expresión de la proteína básica de mielina de forma más significativa que la curcumina no asociada a NPs. Por otro lado, los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y del factor de crecimiento nervioso (NGF), aumentaron tras el tratamiento con PNC. El FNDC y el NGF son proteínas implicadas en el

desarrollo de células nerviosas, por lo que se podría concluir que las NPs de curcumina no solo contribuyen a reducir la desmielinización al evitar la inflamación, sino que además, favorecen la remielinización y neuroregeneración por otras vías (Yavarpour-Bali et al., 2019).

Por último, un estudio *in vitro* con NPs de PLGA cargadas con el péptido MOG 35-55 e interleucina IL-10, mostró que éstas eran parcialmente endocitadas por células dendríticas. Se evidenció una mejora de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), así como una reducción de la secreción de la interleucina IL-17 y del interferón INF-gamma por los linfocitos T. De este modo, las NPs como transportadores de anticuerpos han demostrado ser una herramienta prometedora para el tratamiento de la esclerosis múltiple (Dargahi et al., 2017).



## 5. CONCLUSIONES

1- La nanotecnología ha demostrado ser una herramienta fundamental para la evolución de la medicina. El empleo de NPs como sistemas transportadores de fármacos ha supuesto un avance significativo en el desarrollo de diversas terapias y métodos diagnósticos para el tratamiento de enfermedades neurológicas como el Alzheimer, Parkinson, tumores cerebrales, Isquemia Cerebral y Esclerosis Múltiple, ya que son capaces de atravesar la BHE.

2- Se han descrito distintos tipos de NPs sólidas, tanto de naturaleza polimérica como lipídica e inorgánica, que, debido a su tamaño y capacidad de mejorar la solubilidad y estabilidad, permiten transportar los fármacos a dianas concretas, favoreciendo la liberación dirigida y controlada de los principios activos en el SNC, evitando el obstáculo que supone la BHE en la distribución de fármacos.

3- La mayoría de ensayos descritos en este trabajo involucran NPs de naturaleza polimérica, ya que éstas poseen numerosas ventajas, como su alta capacidad de encapsulación, el aumento del tiempo de retención en fármaco y una liberación estable del principio activo.

4- La capacidad de las NPs lipídicas para atravesar la BHE sin necesidad de funcionalizar su superficie con surfactantes u otros agentes, las convierte en excelentes candidatos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, posicionándose de este modo, como la próxima generación de nanotransportadores.

5- Las estrategias terapéuticas basadas en nanotecnología requieren una inversión mucho mayor que las de medicamentos convencionales. No obstante, demostrada su eficiencia como tratamiento, esto no debería ser un obstáculo puesto que a largo plazo, supondría una mejora de la sostenibilidad del sistema sanitario. Asimismo, no debemos olvidar que la medicina está al servicio de las personas y que el fin último de todas las intervenciones debe ser mejorar la calidad de vida del paciente.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Aburama MH, Badr-Eldin SM. Compritol 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11(12):1865-83. doi: 10.1517/17425247.2014.935335.

Abdoulaye IA, Guo YJ. A Review of Recent Advances in Neuroprotective Potential of 3-N-Butylphthalide and Its Derivatives. *Biomed Res Int* 2016;2016. doi:10.1155/2016/5012341.

Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios (AEMPS) ficha técnica [En línea].[Consultado en enero 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/67919/P\\_67919.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/67919/P_67919.html).

Alam MI, Baboota S, Ahuja A, Ali M, Ali J, Sahni JK. Intranasal administration of nanostructured lipid carriers containing CNS acting drug: Pharmacodynamic studies and estimation in blood and brain. *J Psychiatr Res* 2012;46:1133–8. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.05.014.

Alam MI, Beg S, Samad A, Baboota S, Kohli K, Ali J, et al. Strategy for effective brain drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 2010;40:385–403. doi:10.1016/j.ejps.2010.05.003.

Chang EH, Harford JB, Eaton MAW, Boisseau PM, Dube A, Hayeshi R, et al. Biochemical and Biophysical Research Communications Nanomedicine : Past , present and future – A global perspective. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468:511–7. doi:10.1016/j.bbrc.2015.10.136.

Chang J, Jallouli Y, Kroubi M, Yuan X bo, Feng W, Kang C sheng, et al. Characterization of endocytosis of transferrin-coated PLGA nanoparticles by the blood-brain barrier. *Int J Pharm* 2009;379:285–92. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.04.035.

Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res* 2011;221:334–40. doi:10.1016/j.bbr.2009.12.044.

Cutinho LI, Mourya P, Maxwell A, Thomas G, Rajput BS. Approaches for encephalic drug delivery using nanomaterials: The current status. *Brain Res Bull* 2019;155:184–90. doi:10.1016/j.brainresbull.2019.11.017.

Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, De Courten M, Matsoukas J, et al. Multiple sclerosis: Immunopathology and treatment update. *Brain Sci* 2017;7:1–27. doi:10.3390/brainsci7070078.

Dolati S, Babaloo Z, Jadidi-Niaragh F, Ayromlou H, Sadreddini S, Yousefi M. Multiple sclerosis: Therapeutic applications of advancing drug delivery systems. *Biomed Pharmacother* 2017;86:343–53. doi:10.1016/j.biopha.2016.12.010.

Drahansky M, Paridah M., Moradbak A, Mohamed A., Owolabi F, Abdulwahab Taiwo, Asniza M, et al. Liposomes as Carriers of Anticancer Drugs. *Intech* 2016;i:13. doi:<http://dx.doi.org/10.5772/57353>.

Elnaggar YSR, Etman SM, Abdelmonsif DA, Abdallah OY. Intranasal Piperine-Loaded Chitosan Nanoparticles as Brain-Targeted Therapy in Alzheimer's Disease: Optimization, Biological Efficacy, and Potential Toxicity. *J Pharm Sci* 2015;104:3544–56. doi:10.1002/jps.24557.

Fazil M, Md S, Haque S, Kumar M, Baboota S, Sahni JK, et al. Development and evaluation of rivastigmine loaded chitosan nanoparticles for brain targeting. *Eur J Pharm Sci* 2012;47:6–15. doi:10.1016/j.ejps.2012.04.013.

Fornaguera C, García-Celma MJ. Personalized nanomedicine: A revolution at the nanoscale. *J Pers Med* 2017;7:14–21. doi:10.3390/jpm7040012.

Freitas R. What is nanomedicine ? 2005;1:2–9. doi:10.1016/j.nano.2004.11.003.

Gelperina S, Maksimenko O, Khalansky A, Vanchugova L, Shipulo E, Abbasova K, et al. Drug delivery to the brain using surfactant-coated poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles: Influence of the formulation parameters. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;74:157–63. doi:10.1016/j.ejpb.2009.09.003.

Gupta J, Fatima MT, Islam Z, Khan RH, Uversky VN, Salahuddin P. Nanoparticle formulations in the diagnosis and therapy of Alzheimer's disease. *Int J Biol Macromol* 2019;130:515–26. doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.02.156.

Hanafy AS, Farid RM, Helmy MW, ElGamal SS. Pharmacological, toxicological and neuronal localization assessment of galantamine/chitosan complex nanoparticles in rats: future potential contribution in Alzheimer's disease management. *Drug Deliv* 2016;23:3111–22. doi:10.3109/10717544.2016.1153748.

Hee Y, Han CH. Nanomedicines : current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics. *J Pharm Investig* 2018;48:43–60. doi:10.1007/s40005-017-0370-4.

Hsu S-H, Wen C-J, Al-Suwayeh SA, Chang H-W, Yen T-C, Fang J-Y. Physicochemical characterization and in vivo bioluminescence imaging of nanostructured lipid carriers for targeting the brain: apomorphine as a model drug. *Nanotechnology* 2010;21:405101. doi:10.1088/0957-4484/21/40/405101.

Kargozar S, Mozafari M. ScienceDirect Nanotechnology and Nanomedicine : Start small , think big. *Mater Today Proc* 2018;5:15492–500. doi:10.1016/j.matpr.2018.04.155.

Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ. Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors. *J Control Release* 2004;99:259–69. doi:10.1016/j.jconrel.2004.07.006.

Kreuter J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: What do we know? *Adv Drug Deliv Rev* 2014;71:2–14. doi:10.1016/j.addr.2013.08.008.

Liu Z, Jiao Y, Wang Y, Zhou C, Zhang Z. Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1650–62. doi:10.1016/j.addr.2008.09.001.

Lu Y mei, Huang J yun, Wang H, Lou X fang, Liao M hua, Hong L juan, et al. Targeted therapy of brain ischaemia using Fas ligand antibody conjugated PEG-lipid nanoparticles. *Biomaterials* 2014;35:530–7. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.09.093.

Luo D, Carter KA, Lovell JF. *Nanomaterial engineering: Shaping future nanomedicines*. Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology 2015;7:169–88. doi:10.1002/wnan.1315.

Mahmoud BS, Alamri AH, Mcconville C. *Polymeric Nanoparticles for the Treatment of Malignant Gliomas* 2020:1–28.

Oropesa R, Jáuregui U. Las nanopartículas como portadores de fármacos : características y perspectivas Nanoparticles as drug carriers : characteristics and perspectives. *CENIC Ciebcias Biológicas* 2012;43.

Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2019. doi:10.1016/j.addr.2019.11.009.

Park SY, Kim HS, Cho EK, Kwon BY, Phark S, Hwang KW, et al. Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. *Food Chem Toxicol* 2008;46:2881–7. doi:10.1016/j.fct.2008.05.030.

Perez-Soler R. Liposomes as carriers of anticancer agents. *Drug News Perspect* 1990;3:287–91. doi:10.5772/55290.

Prieto-Arribas R, Pascual-Garvi JM, González-Llanos F, Roda JM. ¿Cómo reparar el daño cerebral isquémico? Utilidad de los modelos experimentales en la búsqueda de respuestas. *Neurología* 2011;26:65–73. doi:10.1016/j.nrl.2010.05.005.

Pulgar VM. Transcytosis to cross the blood brain barrier, new advancements and challenges. *Front Neurosci* 2019;13:1–9. doi:10.3389/fnins.2018.01019.

Rishitha N, Muthuraman A. Therapeutic evaluation of solid lipid nanoparticle of quercetin in pentylenetetrazole induced cognitive impairment of zebrafish. *Life Sci* 2018;199:80–7. doi:10.1016/j.lfs.2018.03.010.

Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care 2007;3:20–31. doi:10.1016/j.nano.2006.11.008.

Scherrmann JM. Drug delivery to brain via the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol* 2002;38:349–54. doi:10.1016/S1537-1891(02)00202-1.

Sela H, Cohen H, Elia P, Zach R, Karpas Z, Zeiri Y. Spontaneous penetration of gold nanoparticles through the blood brain barrier (BBB). *J Nanobiotechnology* 2015;13:1–9. doi:10.1186/s12951-015-0133-1.

Tapeinos C, Battaglini M, Ciofani G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. *J Control Release* 2017;264:306–32. doi:10.1016/j.jconrel.2017.08.033.

Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1532–55. doi:10.1016/j.addr.2006.09.009.

Torres-Ortega PV, Saludas L, Hanafy AS, Garbayo E, Blanco-Prieto MJ. Micro- and nanotechnology approaches to improve Parkinson's disease therapy. *J Control Release* 2019;295:201–13. doi:10.1016/j.jconrel.2018.12.036.

Yanagisawa D, Shirai N, Amatsubo T, Taguchi H, Hirao K, Urushitani M, et al. Relationship between the tautomeric structures of curcumin derivatives and their A $\beta$ -binding activities in the context of therapies for Alzheimer's disease. *Biomaterials* 2010;31:4179–85. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.01.142.

Yavarpour-Bali H, Pirzadeh M, Ghasemi-Kasman M. Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomedicine* 2019;14:4449–60. doi:10.2147/IJN.S208332.

Yu S, Xu X, Feng J, Liu M, Hu K. Chitosan and chitosan coating nanoparticles for the treatment of brain disease. *Int J Pharm* 2019;560:282–93. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.02.012.

Zhou Y, Peng Z, Seven ES, Leblanc RM. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *J Control Release* 2018;270:290–303. doi:10.1016/j.jconrel.2017.12.015.