



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NANOPARTÍCULAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2015

Autor: Miriam Clemente Pérez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez, María Isabel González Álvarez, Marival Bermejo Sanz.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	2.
II.	Antecedentes.....	3.
	1. La barrera hematoencefálica.....	3.
	2. Patologías relacionadas con el Sistema Nervioso Central	7.
III.	Objetivos.....	12.
IV.	Materiales y Métodos.....	12.
V.	Resultados.....	13.
	1. Dendrímeros.....	14.
	2. Puntos Cuánticos.....	19.
	3. Nanopartículas de plata.....	20.
	4. Nanopartículas Magnéticas.....	22.
	5. Nanopartículas de Oro.....	23.
	6. Liposomas.....	24.
	7. Micelas.....	25.
	8. Nanotubos de Carbono.....	26.
	9. Nanopartículas Poliméricas.....	27.
	10. Nanopartículas Lipídicas Sólidas.....	29.
	11. Nanopartículas Poliméricas y Liposomas Híbridos.....	32.
	12. Nanopartículas de Sílice.....	33.
VI.	Discusión.....	36.
VII.	Conclusiones.....	39.

RESUMEN

El sistema nervioso central (SNC) es una estructura biológica que consta de dos partes principales: el encéfalo y la médula espinal. Este sistema se encarga de funciones esenciales para la vida relacionadas con la percepción de estímulos, transmisión de información, elaboración de sensaciones, control del movimiento, habilidades cognitivas, pensamiento, memoria, lenguaje y generación de emociones.

Para que todas estas funciones se desarrollen correctamente se debe mantener un microambiente adecuado y es por ello que las estructuras que componen el SNC están protegidas dentro del organismo. Este sistema se puede perturbar por traumas, infecciones, degeneración celular, defectos estructurales, tumores, enfermedades autoinmunes y por accidentes cerebrovasculares, dando lugar a diferentes enfermedades las cuales no tienen cura definitiva.

Uno de los principales problemas que se plantea en el tratamiento de estas enfermedades, tales como la epilepsia, Alzheimer, Parkinson, glioblastoma, esclerosis Múltiple... es la dificultad que supone el acceso de los fármacos a través de la conocida barrera hematoencefálica (BH).

El desarrollo de la nanotecnología ha abierto nuevas perspectivas para el acceso de fármacos al SNC.

El presente trabajo analiza las características de cada una de las nanopartículas utilizadas en el tratamiento de estas enfermedades, pudiendo observar los beneficios y los inconvenientes de la aplicación de cada nanopartícula contrastando teorías de diferentes estudios.

ANTECEDENTES

La posibilidad de utilizar la nanotecnología para acceder al SNC tiene un gran impacto e interés a nivel científico por las potenciales posibilidades que ofrece la nanomedicina en clínica. La investigación en esta área es relativamente reciente y cada vez aparecen más publicaciones sobre este tema como se puede observar en la gráfica (figura 1).

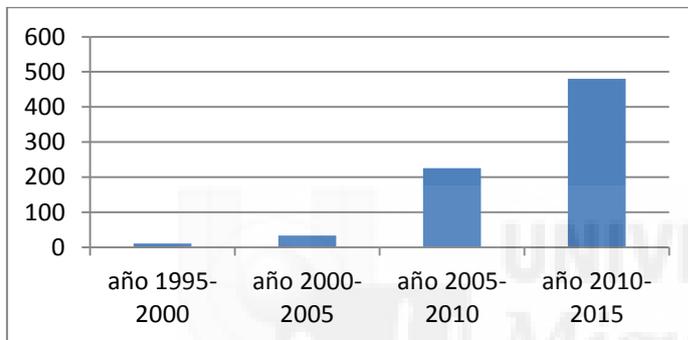


Figura 1. Evolución del número de publicaciones sobre nanopartículas en el SNC.

La prevalencia de las patologías del SNC es aproximadamente del 30% y se espera que este porcentaje aumente en el futuro ya que muchas de estas patologías están asociadas al proceso de envejecimiento. El desarrollo de fármacos en esta área no es óptimo ya que la posibilidad de encontrar moléculas activas que tengan el comportamiento biofarmacéutico deseado es un proceso largo y económicamente poco rentable. Este motivo unido al despegue de la Nanotecnología ha hecho que la investigación farmacéutica dirija sus esfuerzos al desarrollo de estrategias que permitan una mayor efectividad de los fármacos ya conocidos.

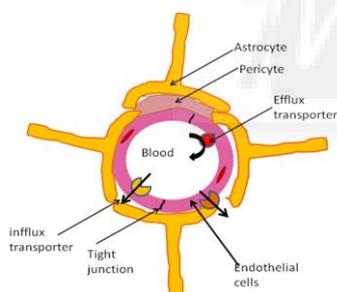
1. LA BH

El tratamiento de las enfermedades neurológicas requiere el paso de los fármacos a través de la BH. La BH es una estructura que se encarga de preservar el microambiente de las estructuras del SNC. Las características de la BH hacen posible el paso de ciertas sustancias, como son las sustancias lipófilas, de pequeño peso molecular, sin carga eléctrica, y de ciertas sustancias esenciales para el cerebro, como glucosa, iones, oxígeno, aminoácidos esenciales, algunos lípidos, etc), pero impide el paso de otras sustancias, como algunos fármacos.

La BH tiene algunas características particulares:

1.1. UNIONES ESTRECHAS.

Estas uniones se crean gracias a la presencia de células endoteliales, astrocitos, pericitos, y una matriz extracelular. Estas células endoteliales, no contienen ni fenestraciones ni vesículas de pinocitosis, por lo que impiden el paso de ciertas sustancias a través del cerebro. Los astrocitos y los pericitos, proporcionan resistencia eléctrica a la BH.



<p>Astrocyte= astrocito</p> <p>Perocyte=pericito</p> <p>Efflux transporter=transportador de salida</p> <p>Influx transporter= transportador de entrada</p> <p>Endothelial cells= células endoteliales</p> <p>Tight junction=uniones estrechas</p>

Figura 2. Estructura de la BH.¹

Según Nicolazzo JA (2006)² la matriz extracelular tiene un papel importante en el mantenimiento de la integridad y la funcionalidad de las estructuras del SNC. Todos estos componentes van a hacer que la membrana tenga baja

¹ Mangas-Sanjuan V, Gonzalez-Alvarez M, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M. Drug penetration across the blood-brain barrier: an overview. Ther Deliv.2010; 1(4): 535-562.

² Nicolazzo JA, Charman SA, Charman WN. Methods to assess drug permeability across the blood-brain barrier. J Pharm Pharmacol.2006; 58(3): 281-293

permeabilidad, impidiendo el paso de muchos fármacos y sustancias a través de ella.

1.2. EXPRESIÓN DE TRANSPORTADORES EN LA BH.

La BHE se caracteriza por el elevado nivel de expresión de transportadores de distintos tipos tales como transportadores carrier, bombas de iones, transportadores mediados por receptor o transportadores activos de salida. En la tabla 1 se resumen los transportadores más conocidos.

1.2.1. TRANSPORTADORES “CARRIER”.

Son transportadores específicos de captación que facilitan el acceso de moléculas endógenas o exógenas al SNC. Según Uchida et al. (2011)³ uno de los transportadores más estudiados es el LAT1, que además de introducir aminoácidos también introduce numerosos fármacos como *L-DOPA*, por lo que es un profármaco de gran interés en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Otro transportador de este tipo sería GLUT 1, su principal función es facilitar el paso de la glucosa a través de la BH, proporcionando energía al cerebro⁴. Por lo tanto, personas con Alzheimer que tengan disminuidos los niveles de GLUT 1 tendrán menos glucosa en el cerebro y por tanto menor energía¹.

Según un estudio de Kalvass et al. (2013)⁵ un número importante de transportadores incluyendo ENT1 (median el acceso de los *fármacos nucleósidos*), MCT1 (transportador de medicamentos de monocarboxilato) o de la familia OATP (median la afluencia al cerebro de *compuestos anfifílicos*) han sido identificados y pueden ser útiles para mediar el acceso de fármacos o profármacos análogos estructurales de sustratos portadores.

1.2.2. TRANSPORTADORES MEDIADOS POR RECEPTOR.

³ Uchida Y, Ohtsuki S, Katsukura Y et al. Quantitative targeted absolute proteomics of human blood-brain barrier transporters and receptors. *J Neurochem.*2011;117(2): 333-345.

⁴ Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ. Supply and demand in cerebral energy metabolism: the role of nutrient transporters. *J Cereb Blood Flow Metab.*2007; 27(11): 1766-1791.

⁵ Kalvass JC, Polli JW, Bourdet DL et al. Why clinical modulation of efflux transport at the human blood-brain barrier is unlikely: the ITC evidence-based position. *Clin Pharmacol Ther.*2013;94(1): 80-94.

Este sistema, permite el paso de sustancias tales como la insulina hacia el cerebro, mediante la unión de estas moléculas con los receptores de membrana por un mecanismo de endocitosis.

Si bien este mecanismo es muy específico, se ha investigado su uso para la liberación de fármacos de alto peso molecular en el cerebro.

La diferencia de estos transportadores con los *carriers* reside en que los receptores mediados por receptor, como su propio nombre indica, tienen unos receptores que se encargan de reconocer las moléculas o fármacos que se pegan a ellos y así poder introducirlos al interior de la BH, mientras que los *carriers* son transportadores que se encargan de capturar por ellos mismos moléculas o fármacos para introducirlos de manera directa al cerebro a través de la BH.

Tabla 1. Transportadores de la membrana de la BH².

	Transportador	Sustrato	Dirección BH	
			D. cerebro	D. sangre
ATP asas	Transportadores ABC ABCB1 (PgP) ABCC1-3 (proteínas MRP) ABCC4-5 ABCG2 (BCRT)	Moléculas no polares solubles en lípidos y conjugados nucleósidos		X X X X
Portadores de solutos	LAT1 GLUT1 ENT1 MCT1 OCTs OATs	aminoácidos glucosa nucleósidos Monocarboxilates cationes orgánicos aniones orgánicos	X X X X X X	X X X X X X
Transportadores mediados por receptor (RMT)	RMT Insulin RMT Leptin RMT Transferrin (TfR) RMT receptor 2 de la Apolipoproteína E (ApoER2) RMT LDL-receptor-conexo de la proteína 1 (LRP1) RMT factor de necrosis tumoral (TNF α) RMT factor de crecimiento epitelial RMT Receptor para la	Insulina Leptina Transferrina lipoproteínas Lipoproteínas, amiloide - β , lactoferrina α TNF α EGF Las proteínas glicosiladas	X X X X X X X X	X X

	glicosilación avanzada			
Transporte de adsorción mediada (AMT)	AMT proteínas cationizadas AMT péptidos penetrantes de células	albúmina cationizada SynB5 / Pant (43-58)	X X	

1.2. BOMBAS DE IONES.

Las bombas o intercambiadores de iones son transportadores que hacen posible el paso de iones al cerebro. En la BH encontramos la bomba de sodio-potasio, el intercambiador de sodio-hidrógeno y el intercambiador de cloruro de bicarbonato.

1.3. TRANSPORTADORES ACTIVOS DE SALIDA.

Son transportadores no específicos que tienen como sustrato numerosos fármacos. En un estudio de Nagengast et al. (2010)⁶ se observó que el más representativo es la glicoproteína P (Pgp), que limita el acceso al cerebro de compuestos catiónicos y lipofílicos. Otros tipos de transportadores son la familia BCRP (proteínas asociadas al cáncer de mama) y la familia de proteínas MRP (proteínas asociadas a la resistencia de fármacos). Por lo tanto, una estrategia obvia y prometedor para aumentar el acceso de estos fármacos en el cerebro sería evitar o minimizar los efectos de los transportadores de salida.

2. PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL SNC.

Existen numerosas enfermedades relacionadas con el SNC, entre las que se encuentran el Parkinson, el Alzheimer, parálisis cerebral, epilepsia, esclerosis múltiple, glioblastoma, meningitis, etc.

Parkinson y Alzheimer:

⁶ Nagengast WB, Oude Munnink TH, Dijkers EC et al. Multidrug resistance in oncology and beyond: from imaging of drug efflux pumps to cellular drug targets. *Methods Mol Biol.*2010; 596:15-31.

Son las dos enfermedades neurodegenerativas más comunes que existen hoy en día. El Alzheimer se caracteriza por la acumulación de agregados de proteína beta-amiloide insoluble y ovillos neurofibrilares constituidos por agregados de proteína tau-hiperfosforilada. Los indicios de la enfermedad de Alzheimer comienzan cuando hay dificultades para la memoria y el aprendizaje a menudo notado por los demás. En esta enfermedad se observa también dificultad para el lenguaje y para la función ejecutiva frontal. Respecto al Parkinson, los estudios realizados^{7,8} predicen que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en el mundo y afecta a 1-1,5 % de la población mayor de 60 años. Se caracteriza por la degeneración de las neuronas de dopamina de la sustancia negra, así como los cuerpos de Lewy (que son inclusiones intracelulares compuestas por alfa-sinucleína) lo que se evidencia con mayor o menor grado temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y deterioro de la marcha⁸. El tratamiento de enfermedad de Parkinson, se ha centrado en la restauración de la neurotransmisión dopaminérgica⁹. El precursor de la dopamina (L-DOPA) sigue siendo el candidato ideal para tratar la enfermedad de Parkinson, mejorando las funciones motoras y la calidad de vida. Sin embargo en un estudio de Chaudhuri et al¹⁰ (2013) se pudo ver que este fármaco y sus agonistas tienen limitaciones farmacocinéticas de efectividad a largo plazo relacionada con la tolerancia y la aparición de movimientos hipercinéticos como son la corea, distonía y atetosis, conocidas como las discinesias producidas por la L-DOPA. Se ha diseñado nuevas estrategias no dopaminérgicas como fármacos dirigidos a la adenosina, glutamato, receptores adrenérgicos y de serotonina, bloqueadores de los canales de calcio, etc, pero no son eficaces porque faltaría un vehículo adecuado para cruzar la BH, para ello se está investigando la utilización de nanopartículas capaces de albergar

⁷ Gerardo Leyva-Gómez , Hernán Cortés, Jonathan J. Magana, Norberto Leyva-García, David Quintanar-Guerrero and Benjamín Florán. Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. *Drug Discovery Today*.2015.

⁸ . Anmu Xie , Jing Gao , Lin Xu , y Dongmei Meng. Compartidos Mecanismos de neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.2014.

⁹ Meissner, W.G. et al.Priorities in Parkinson's disease research. *Nat. Rev. Drug Discov*.2011;10: 377–393.

¹⁰ Chaudhuri, K.R. et al.Motor and nonmotor complications in Parkinson's disease: an argument for continuous drug delivery?.*J. Neural Transm*.2013;120:1305–1320.

fármacos en su interior y a la vez poder atravesar la BH¹¹. En base al estudio del Parkinson realizado por Olanow et al. (2013)¹² además del L-DOPA, también se utilizan otros agonistas de la dopamina que actúan activando los receptores dopaminérgicos como son los derivados de la ergotamina (pergolida y cabergolina) y no derivados de la ergotamina (pramipexol, ropinirol y rotigotina), además de los inhibidores de la MAO-B (Monoamino Oxidasa) (rasagilina y selegilina). La amantadina es otro fármaco antiparkinsoniano que se ha utilizado por sus propiedades antidiscinéticas aunque su seguridad y eficacia no se ha demostrado todavía. Por lo tanto por todas estas limitaciones y sobre todo porque no son capaces de atravesar la BH las estrategias de tratamiento se basan en buscar sistemas que sí la crucen como pueden ser las nanopartículas.

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer, según Sun-Ho (2014)¹³ los fármacos utilizados hoy en día se basan solo en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, regulando o retrasando el transcurso de la enfermedad. La FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado cinco medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer:

- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (IACE: Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina y Tacrina).
- Antagonistas de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato): Memantina¹⁴.

La administración de estos dos tipos de fármacos, mejora la sintomatología motora, y conducen a la lenta progresión del deterioro cognitivo y funcional de la enfermedad¹⁸. Recientemente, en un estudio de Arnt et al (2010)¹⁵ se ha comprobado una alta afinidad por el 5-hidroxitriptamina (HT) 6 antagonista del

¹¹ Kalia, L.V. et al. Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. *Mov. Disord.* 2013; 28: 131–144.

¹² Olanow, C.W. and Schapira, A.H. Therapeutic prospects for Parkinson disease. *Ann. Neurol.* 2013; 74: 337–347.

¹³ Sun-Ho, Hany Inhee, Mook-Jung J. Objetivos Moleculares diversos para estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. *Med Sci coreana.* 2014; 29 (7): 893-902.

¹⁴ Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. Memantina MEM-MD-01 Grupo de Estudio. A las 24 semanas, aleatorizado, controlado juicio de memantina en pacientes con enfermedad moderada a severa enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer Dis Asoc Disorders.* 2007; 21:136-143.

¹⁵ Arnt J, Bang-Andersen B, Grayson B, Bymaster FP, Cohen MP, Delapp NW, Giethlen B, Kreilgaard M, McKinzie DL, Neill JC, et al. Lu AE58054, un antagonista de 5-HT₆, invierte el deterioro cognitivo inducido por fenciclidina subcrónica en un nuevo test de reconocimiento de objetos en ratas. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 1021-1033.

receptor de Lu AE58054 ([2- (6-fluoro-1H-indol-3-il) etil] - [3- (2,2,3,3, - tetrafluoropropoxy) bencil] amina) que mejora la tarea de reconocimiento de objetos en un modelo de rata con deterioro cognitivo inducido por Fenciclidina.

La tabla 2 indica las diferencias principales entre Parkinson y Alzheimer

Tabla 2. Diferencias Parkinson y Alzheimer.

	Los indicios clínicos	Características patológicas Clásicas
AD (Alzheimer)	Dificultades en el aprendizaje y la memoria La función ejecutiva frontal Habilidades del idioma	Amiloide beta-proteína Los ovillos neurofibrilares
PD (Parkinson)	Temblor de reposo La bradicinesia Rigidez Deterioro de la marcha	Degeneración de neuronas de dopamina Con cuerpos de Lewy (LB)

Esclerosis múltiple:

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune crónica neuroinflamatoria que se caracteriza por una fuerte desmielinización, daño axonal y neurodegeneración. La destrucción de la BH y el paso al cerebro de células T y macrófagos se cree responsable del desarrollo de la enfermedad, aunque su etiología es aún desconocida. En un estudio de Wenjing (2014) se pudo observar que esta enfermedad se caracteriza por la disfunción del SNC, trastorno visual y déficits motores y suele afectar más a la población joven de entre 20-40 años, sobre todo a las mujeres¹⁶.

Epilepsia:

Argelia Rosillo de la Torre (2014;329-40) pudo estudiar que la epilepsia es una enfermedad que se caracteriza por un trastorno crónico del cerebro, lo que va a producir crisis convulsivas. La epilepsia es una enfermedad multidimensional

¹⁶ Wenjing Chengy, Guangjie Chen. Las quimiocinas y receptores de quimioquinas en la esclerosis múltiple. Mediadores Inflamm. 2014; 659.206.

que afecta de manera emocional, psicológica, económica y social, debido a la imprevisibilidad de los ataques¹⁷.

Glioblastoma:

El glioblastoma es un tumor cerebral maligno primario más común entre los adultos de más de 65 años. El pronóstico de estos pacientes es malo, teniendo una supervivencia de 18-21 meses después de ser diagnosticados, aun sometiéndose a tratamientos agresivos¹⁸. El glioblastoma múltiple es el tipo de tumor cerebral más agresivo del SNC y se caracteriza por una alta tasa de proliferación, migración, invasión y por la secreción de numerosos factores angiogénicos¹⁹. El tratamiento es difícil debido a la capacidad limitada que tiene el cerebro para repararse a sí mismo y por otro lado, este tumor es altamente invasivo y resistente a las terapias²⁰. Las opciones terapéuticas que existen en la actualidad (terapia de radiación, quimioterapia y terapia génica) no ofrecen perspectivas alentadoras.

Parálisis cerebral:

La parálisis cerebral es un trastorno motor que afecta principalmente a niños. La etiología de la enfermedad según el trabajo de Travis Dailey (2013)²¹ se basa en la interrupción del suministro de oxígeno provocando en el cerebro un ambiente hipóxico-isquémico. A esta teoría hay que sumarle los factores genéticos y los adquiridos. Entre los factores genéticos se encuentran, el nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, parto múltiple, y condiciones médicas de la madre. Entre los factores adquiridos, pueden ser infecciones virales (meningitis) y una lesión cerebral traumática durante el parto. El

¹⁷ Argelia Rosillo-de la Torre, Gabriel Luna-Bárceñas, Sandra Orozco-Suárez, Hermelinda Salgado-Ceballos, Perla García, Alberto Lazarowski, Luisa Rocha Front. Biosci Pharmacoresistant epilepsy and nanotechnology .(Elite Ed). 2014;6:329-40.

¹⁸ Nils D Arvoid , David A Reardon . Opciones y resultados del tratamiento para el glioblastoma en el paciente anciano Clin Interv Envejecimiento. 2014; 9: 357-367.

¹⁹ targetingUdita Agrawala, Gousia Chashoob, Parduman Raj Sharmab, Ashok Kumarb,Ajit Kumar Saxenab, S.P. Vyasa.Tailored polymer–lipid hybrid nanoparticles for the delivery of drugconjugate: Dual strategy for brain Colloids and Surfaces B.Biointerfaces .2015;126: 414–425.

²⁰ Verma J, Lal S, Van Noorden CJ. . Nanoparticles for hyperthermic therapy: synthesis strategies and applications in glioblastoma.Int J Nanomedicine.2014;9:2863-77.

²¹ Dailey T 1 , Mosley Y , Pabón M , Acosta S , Tajiri N , van Loveren H , Kaneko Y , Borlongan CV. Avanzando la medicina de cuidados críticos con la terapia de células madre y la hipotermia para la parálisis cerebral.Neuroreport 2013; 24 (18): 1067-1071.

tratamiento de esta enfermedad se basa en terapia con células e hipotermia. Ambas opciones han dado resultados satisfactorios.

En definitiva, el resumen presentado sobre las patologías más comunes del SNC muestra la incapacidad de los tratamientos actuales para revertir estas situaciones. Por ello, la investigación de muchos grupos de trabajo se centra en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, el desarrollo de nuevas moléculas activas o el estudio de los mecanismos de acceso al cerebro para intentar desarrollar sistemas que permitan el paso de mayor cantidad de fármacos a través de la BH.

OBJETIVO

El presente trabajo de fin de grado tiene por objeto abordar el estudio de las diferentes nanopartículas que son capaces de atravesar la BH facilitando el acceso de fármacos al SNC para el tratamiento de numerosas enfermedades que hoy en día no tienen una cura definitiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se ha llevado a cabo realizando una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos Pubmed. Para ello se introdujeron múltiples combinaciones de los siguientes términos: “nanopartículas”, “SNC”, “BH”, “enfermedades del SNC”, “liposomas”, “nanopartículas de oro”, “nanopartículas de plata”, “nanotubos de carbono”, “aplicaciones de las nanopartículas en el SNC” como criterios de búsqueda.

Debido a la gran cantidad de artículos disponibles se acotó la búsqueda utilizando filtros. En este caso los filtros utilizados han sido para obtener documentos de revisión (review), que contengan resumen (abstract), que hayan sido descritos para humanos, que se hayan publicado en los últimos 5 años y que estén disponibles.

Se han revisado los resúmenes y las referencias de cada artículo y se han seleccionado los más relevantes en este tema en cuestión.

RESULTADOS

El desarrollo de la nanotecnología ha supuesto una revolución en muchos campos de la medicina. En concreto, en el área de las enfermedades que afectan al SNC la llamada nanomedicina abre un amplio abanico de posibilidades terapéuticas que pueden facilitar el acceso de medicamentos al cerebro cuando la entrada de éstos presenta algún problema.

Las nanopartículas utilizadas en la administración de fármacos para terapia o para diagnóstico son sólidos coloidales que varían su tamaño de 2 nm a 100 nm, ya que nanopartículas de tamaño superior pueden activar al sistema inmunitario y no supondrían ninguna ventaja terapéutica²².

Una de las principales ventajas de este tipo de partículas frente a las micropartículas es que las nanopartículas se pueden administrar por vía parenteral y gracias a su pequeño tamaño no formarán agregados impidiendo la formación de trombos²³. Además, cuando se pretende obtener una liberación sostenida de fármaco, las nanopartículas, se pueden recubrir con ciertos materiales como polímeros o tensioactivos hidrofílicos, como por ejemplo el Tween 80 (polisorbato).

La bibliografía describe distintos tipos de nanopartículas, nanotubos de carbono, nanocristales, puntos cuánticos, nanofibras, filtros nanoporosos, nanohilos, nanopartículas de óxidos metálicos, nanocapilares, micelas, dendrímeros, liposomas, entre otros²⁷.

En el presente trabajo de investigación se va a detallar los diferentes tipos de nanopartículas que se utilizan y su aplicación en las enfermedades del SNC.

²² Bawarski N, Chidlowsky E, Bharali DJ, Mousa SA. Emerging nanopharmaceuticals. *Nanomed Nanotech Biol Med.* 2008;4:273-282.

²³ Goldberg M, Langer R, Jia X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *J Biomat Sci.* 2007;18:241-68.

1. DENDRÍMEROS.

Los dendrímeros son macromoléculas tridimensionales arborescentes, que pertenecen a la familia de los polímeros, sintetizadas mediante reacciones de condensación.

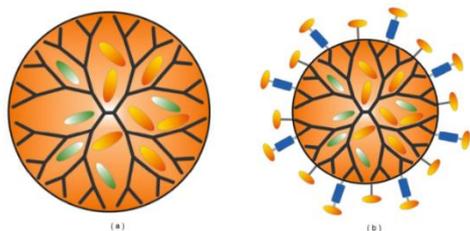


Figura 3. Estructura de un dendrímero cargado con fármaco a) y estructura de un dendrímero conjugado con fármaco b).

Los dendrímeros utilizados en la administración de fármacos oscilan entre 10 y 100 nm de diámetro y cuentan con múltiples grupos funcionales en su superficie. Estas características hacen que estos nanodispositivos sean excelentes candidatos para la administración de fármacos²⁴. El fármaco puede encontrarse encapsulado en el interior del dendrímero o puede estar unido covalentemente a superficie del dendrímero (figura 3). Aunque la mayoría de los fármacos son hidrofóbicos cuando se unen a las porciones internas hidrofóbicas del dendrímero los grupos hidrofílicos siguen expuestos en la superficie haciendo que el resultado sea un complejo soluble. De esta manera los dendrímeros son capaces de mejorar la solubilidad, la biodistribución, y la eficacia de muchos fármacos. La internalización de los dendrímeros al interior de la BH se produce a través de una endocitosis dependiente de energía. Los dendrímeros pueden funcionar como una esponja de protones para facilitar el escape de los endosomas y lisosomas. Este mecanismo de esponja se produce por que los dendrímeros contienen un gran número de aminas secundarias y terciarias con un pKa por debajo de pH fisiológico. Estas aminas permiten la unión de los protones liberados a la ATPasa y posteriormente

²⁴ Reinier Oropesa-Nuñez, Ulises J. Jáuregui-Haza. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas. Avenida Salvador Allende esq. Luaces, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba Curr Med Chem. 2012;19(19):3070-102.

causan la hinchazón osmótica y la rotura de la membrana del endosoma para liberar los dendrímeros atrapados.²⁵

La primera familia de dendrímeros que fue sintetizada, caracterizada y comercializada fue la poliamidoamina (PANAM) (figura 4). Estos dendrímeros tienen un tamaño comprendido entre 11,1 y 12,4 nm. En general los dendrímeros PANAM se consideran portadores ideales para la administración de fármacos debido a su alta solubilidad acuosa, gran variedad de grupos de superficie y una arquitectura única según se predijo en un estudio de Madaswamy et al.²⁶. Para aplicaciones médicas, se utilizan aquellos dendrímeros PANAM con grupos químicos como $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$ en su superficie²⁷.

La estructura de los dendrímeros PAMAM se construye a partir de un núcleo con una molécula de amoníaco (NH_3) o etilendiamina ($C_2H_8N_2$) al que se unen ramificaciones con grupos amino $R-NH_2$ y/o amida $-CONH_2-R$. Los dendrímeros crecen hasta alcanzar un punto crítico en el que crecimiento está limitado por impedimento estérico. El efecto estérico se observa a partir de la séptima ramificación (G7) y hace que el rendimiento sintético de generaciones entre el G7 y el G10 sea muy bajo e impide la síntesis de dendrímeros de mayor tamaño.

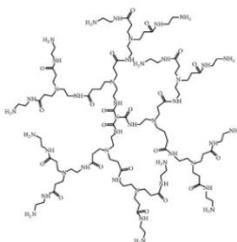


Figura 4. Estructura de dendrímero PANAM.

²⁵ Xu L, Zhang H, Wu Y. Dendrimer advances for the central nervous system delivery of therapeutics. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(1):2-13.

²⁶ Madaswamy S, Muthu , David Tai Leong , Lin Mei , Si-Shen Feng. Aplicación y el desarrollo de estrategias para la nanomedicina avanzada. 2014; 4 (6): 660-677.

²⁷ Silva NP, Menacho FP, Chorilli M. Dendrímeros como potencial plataforma en los sistemas de administración de fármacos basados en la nanotecnología. *IOSR Diario de Farmacia*. 2012; 2 (5): 23-30.

Por otro lado se encuentran los dendrímeros de polipropilenimina que se han estudiado por su potencial para aplicaciones médicas, aunque se ha observado que la presencia de muchos grupos amina catiónicos provoca una toxicidad significativa. Estos dendrímeros están disponibles comercialmente hasta la generación 5²⁸. Otros dendrímeros como los de éter poliarilo han sido evaluados para la administración de fármacos, pero se encontró que requieren de grupos solubilizantes en su periferia ya que tienen escasa solubilidad en agua.

Por otro lado, también se ha diseñado dendrímeros biodegradables basados en polilisina, poli(amina disulfuro), poliéter, poliéster que después de varias modificaciones de su superficie, han desarrollado actividades antivirales, antibacterianas, quimioterapéuticas, y candidatos portadores de vacunas.

Algunos de estos dendrímeros son capaces de introducirse en el SNC por mecanismos no invasivos, además de ser seguros y eficaces durante un largo período de tiempo²⁹, por ello se modifica la superficie de los dendrímeros, para reducir su toxicidad inherente. Una de las estrategias que propuso Jain (2010)³⁰ para modificar su superficie es mediante la PEGilación, que ofrece otras ventajas además de la reducción de la citotoxicidad, como es una mayor biodisponibilidad oral, una mejor distribución del fármaco en el lugar de acción, solubilidad mejorada, aumento de la carga de fármaco, entrega sostenida y controlada del fármaco.

Vidu et al (2014)³¹ reportaron que la asociación dendrímero-fármaco era satisfactoria para el tratamiento de enfermedades como el tumor cerebral, ya que a pH bajo, el fármaco se desprende fácilmente del dendrímero actuando de manera rápida sobre el tumor cerebral³². Esta estrategia solo es efectiva para el tumor cerebral, puesto que para otras patologías del SNC al mantenerse un

²⁸ Burçin Yavuz , Sibel Bozdağ Pehlivan ,y Nursen Ünlü . Sistemas dendriméricos y sus aplicaciones en entrega drogas ocular. ScientificWorldJournal. 2013; 2013: 732.340.

²⁹ Ruxandra Vidu, Masoud Rahman, Morteza Mahmoudi, Marius Enachescu, Teodor D. Poteca, and Ioan Opris. Nanostructures: a platform for brain repair and augmentation. Front Syst Neurosci. 2014;8:91.

³⁰ Jain K, Kesharwani P, Gupta T, NK Jain. Toxicidad Dendrímero: Vamos a cumplir el reto .Revista Internacional de Farmacia. 2010; 394 (1-2): 122-142.

³¹ Vidu R, Rahman M, Mahmoudi M, Enachescu M, Poteca TD, Opris I. Nanostructures: a platform for brain repair and augmentation.Front Syst Neurosci. 2014;8:91.

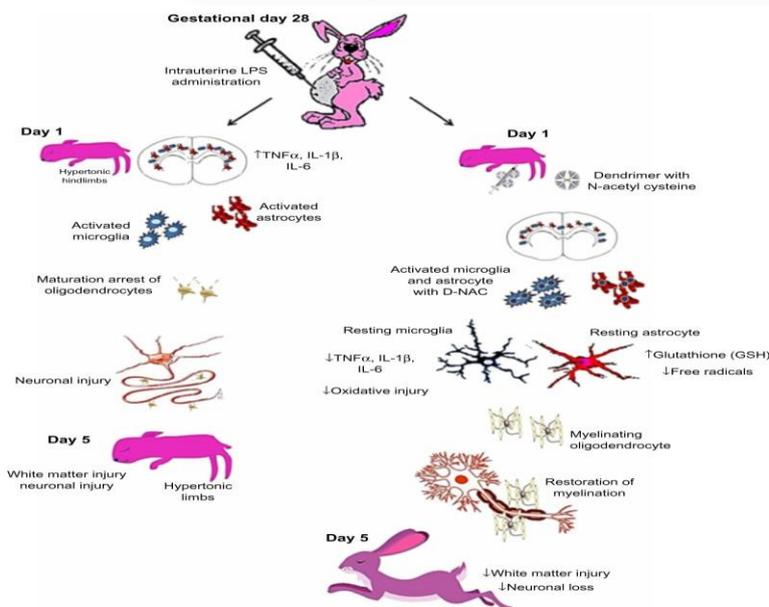
pH neutro, el fármaco no se liberaría tan fácilmente del dendrímero. Para otras enfermedades como las neurodegenerativas, una posible estrategia para facilitar la liberación del fármaco, es utilizar la sensibilidad a la luz del enlace dendrímero-fármaco para producir la liberación³².

Las aplicaciones descritas hasta la fecha son:

1.1. Aplicación de los Dendrímeros en la parálisis cerebral.

La parálisis cerebral es una enfermedad con un diagnóstico precoz muy complicado por lo que tiene síntomas muy graves, por lo tanto está siendo un reto para la ciencia el desarrollo de nuevas terapias que intenten mitigar esos síntomas y permitir imágenes de diagnóstico eficaces de manera temprana.

En un estudio con conejos con parálisis cerebral realizado por Balakrishnan (2013)³², se introdujo un dendrímero conjugado con N-Acetilcisteína y se observó notable mejoría en la función motora que se asoció a una mejoría de la mielinización, de la lesión neuronal, de la lesión oxidativa, de la inflamación y de la reposición de glutatión en los astrocitos (figura 5). Por lo tanto la liberación selectiva de N-acetilcisteína a las células gliales, ayuda a disminuir la toxicidad neuronal.



³² Bindu Balakrishnan, Elizabeth Nance, Michael V Johnston, Rangaramanujam Kannan, Sujatha Kannan. Nanomedicine in cerebral palsy. Int J Nanomedicine. 2013;8:4183-95.

Figura 5. Esquema del tratamiento realizado a los conejos

Otro de los dendrímeros que ha tenido relevancia en la parálisis cerebral ha sido el PANAM de generación 4 (G4-NH₂), que introducido de manera eficaz en el parénquima cerebral junto con agentes antiinflamatorios mejora la actividad de las neuronas y de la microglía según predijo Thiagarajan (2013)³³.

1.2. Aplicación de dendrímeros en la enfermedad de Alzheimer.

E-PAM-R, un éster de arginina biodegradable del dendrímero PAMAM G4-OH que actúa como neuroprotector frente al Alzheimer. La administración intraperitoneal de nanocápsulas con núcleo lipídico cargado con fármacos tales como Indometacina o Resveratrol produjo la disminución de la expresión de microglia activada y citocinas proinflamatorias en un modelo de rata con enfermedad de Alzheimer³⁵.

1.3 Aplicación de dendrímeros en el tratamiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

En la enfermedad del VIH, los dendrímeros tienen un papel importante en el bloqueo de su replicación, al unirse a proteínas o enzimas específicas del VIH, probablemente por impedimento estérico, teniendo un efecto antiviral³⁴.

Los nanoportadores basados en dendrímeros en la enfermedad del VIH se crearon para transportar de manera específica Lamivudina y Efavirenz a las células MT-2 (línea celular humana productora de HTLV-I (retrovirus Oncovirinae) y células M/M (células epiteliales de Micropliegues) respectivamente. Una de las estrategias que se aplicó fue utilizar manosa como excipiente para modificar las dianas de superficie, lo que se tradujo en un mayor efecto antiviral del fármaco Lamivudina. El dendrímero unido a manosa es capaz de introducir una cantidad de Efavirenz 12 veces superior a las

³³ Thiagarajan G, Greish K, Ghandehari H. Charge affects the oral toxicity of poly(amidoamine) dendrímeros. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013;84(2):330-4.

³⁴ Raveen Parboosing, Glenn E. M. Maguire, Patrick Govender, and Hendrik G. Kruger. *Viruses. Nanotechnology and the Treatment of HIV Infection.* 2012; 4(4): 488–520.

células M/M que la que se aprecia cuando se administra el fármaco libre y 5,5 veces mayor que la que incorpora el dendrímero conjugado con glicina³⁵.

Los resultados sugieren que la estrategia de utilizar dendrímeros como nanovehículos aumenta la eficacia y reduce la toxicidad.

2. PUNTOS CUÁNTICOS.

Los Quantum Dots (puntos cuánticos) son nanopartículas semiconductoras fluorescentes que representan una estrategia importante para el diseño y creación de vehículos que permitan la administración de fármacos a través de la BH³⁶. Se ha descrito que penetran a través de la BH mediante transporte mediado por receptor a través de la proteína transferrina.³⁷ Están formadas por un núcleo metálico cristalino y una carcasa que protege al núcleo. Sus características de brillo, fotoestabilidad a largo plazo, tamaño modificable y su estrecho espectro de emisión han convertido a estos nanosistemas en una tecnología de imagen revolucionaria encontrándose diversas aplicaciones en el SNC tanto a nivel diagnóstico como de tratamiento

2.1. Aplicación de los puntos cuánticos en VIH.

Uno de los problemas que presenta la enfermedad del VIH en el cerebro, es que al no penetrar fármaco a través de la BH, el virus en el cerebro seguirá replicándose incluso cuando las concentraciones de virus en sangre periférica son indetectables.

Los Quantum Dots (puntos cuánticos) permiten administrar los fármacos antivirales contenidos en su interior a través de la BH. Con esta estrategia se ha mejorado la eficacia del fármaco Saquinavir y el Anprenavir al permitir su encapsulación en puntos cuánticos debido a una mayor solubilidad del fármaco

³⁵ Simi Gunaseelan, a Krishnan Gunaseelan, Manjeet Deshmukh, Xiaoping Zhang, Patrick J. Sinko. Surface Modifications of Nanocarriers for Effective Intracellular Delivery of Anti-HIV Drugs. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62(4-5): 518–531.

³⁶ Cheki M, Moslehi M, Assadi M. Marvelous applications of quantum dots. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(9):1141-8.

³⁷ Xu G, Mahajan S, Roy I, Yong KT. Theranostic quantum dots for crossing blood-brain barrier in vitro and providing therapy of HIV-associated encephalopathy. *Front Pharmacol.* 2013;4:140.

y un aumento de la biodisponibilidad sistémica como se observa en un estudio de Mahajan et al³⁸. El uso de estos nanodispositivos y la terapia TARGA (Terapia Antiretroviral de Gran Actividad) de manera conjunta permite un mayor acceso de fármaco al cerebro a través de la BH y una disminución significativa de la replicación del VIH a nivel cerebral.

2.2. Aplicación de puntos cuánticos en imagen y diagnóstico del glioblastoma.

Diversos estudios de Ayaz et al (2011)³⁹ han demostrado que la administración de puntos cuánticos a dosis elevadas en la cola de ratas afectadas por gliosarcoma permiten la obtención de una imagen nítida del tumor.

3. NANOPARTÍCULAS DE PLATA.

Las nanopartículas de plata pueden penetrar en la BH mediante difusión pasiva o mediante endocitosis mediada por receptor.⁴⁰

Las nanopartículas de plata tienen propiedades antimicrobianas bien conocidas y estudiadas, pero además también tienen otras propiedades como antiinflamatorias, antifúngicas, y antivíricas⁴¹.

Estas nanopartículas son eficaces frente a bacterias gram negativas y positivas y contra cepas resistentes a antibióticos. Su actividad antimicrobiana depende de su concentración y tamaño. Los antibióticos administrados junto con estas nanopartículas tienen una mayor eficacia debido a una acción sinérgica³⁹. También son agentes antifúngicos frente a hongos comunes como *Candida Albicans*. Estas nanopartículas inhiben el proceso de germinación normal al alterar su membrana celular³⁹. Además, estas nanopartículas son capaces de eliminar la infección en etapas iniciales del VIH-I, al unirse a la glicoproteína

³⁸ Mahajan SD, Law WC, Aalikeel R, Reynolds J, Nair BB, Yong KT, Roy I, Prasad PN, Schwartz SA. Nanoparticle-mediated targeted delivery of antiretrovirals to the brain. 2012;509:41-60.

³⁹ Ayaz Mahmood Khawaja Int J Surg .The legacy of nanotechnology: Revolution and prospects in neurosurgery. 2011;9(8):608-14.

⁴⁰ Yang Z, Liu ZW, Allaker RP, Reip P, Oxford J, Ahmad Z, Ren G. A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system. J R Soc Interface. 2010 ;7 (4):411-22.

⁴¹ Liangpeng Ge , Qingtao Li ,Meng Wang , junio Ouyang , Xiaojian Li ,y Malcolm MQ Xing. . Partículas de nanoplatina en aplicaciones médicas: la síntesis, el rendimiento y la toxicidad. Int J Nanomedicina. 2014; 9: 2399-2407.

120 e inhibir al grupo de diferenciación CD4 donde se produce la infectividad³⁹. Las vías de acceso de estas nanopartículas al SNC pueden ser diversas. Las nanopartículas depositadas en la cavidad nasal pueden entrar en el cerebro a través del bulbo olfatorio. Otra puerta de entrada al cerebro es desde la circulación sistémica atravesando la BHE si su tamaño es adecuado.

3.1. Aplicación en la enfermedad del VIH.

Las nanopartículas de plata han sido estudiadas por su potencial actividad antimicrobiana. Sin embargo hoy en día se está estudiando su capacidad antiviral sobre diversos tipos de virus siendo uno de los más importantes a tratar el VIH⁴². Elechiguerra et al (2011)⁴⁰ fueron los primeros en descubrir las propiedades antivirales de las nanopartículas de plata, observando que el tamaño de estas nanopartículas está relacionado de manera directa con la interacción que se produce con el VIH, ya que solo las partículas entre 1-10 nm son capaces de enlazar con el virus. Los sitios de interacción se ha visto que son en los azufres de la glicoproteína 20. La capacidad de inhibir al VIH-I fue determinada por ensayos in vitro y se ha visto que inhibe las etapas iniciales de la infección del VIH mediante bloqueo de la adsorción y de la infectividad.

3.2. Aplicaciones de las nanopartículas de plata en el Glioblastoma.

Locatelli E (2014)⁴³ recientemente ha sintetizado nanopartículas de plata recubiertas con PEG (Polietilenglicol) en cuyo interior albergan al fármaco Alisertib para el tratamiento del glioblastoma (tumor cerebral maligno). Se ha podido observar como la combinación de este fármaco con las nanopartículas de plata reduce el tamaño de manera significativa del tumor en comparación con el fármaco administrado de manera aislada.

Sin embargo, el uso de nanopartículas no está exento de complicaciones. Estudios realizados por Win-Shwe (2011)⁴⁴ sobre las aplicaciones de estas

⁴² Stefania Galdiero, Annarita Falanga, Mariateresa Vitiello, Marco Cantisani, Veronica Marra, Massimiliano Galdiero. Silver Nanoparticles as Potential Antiviral Agents. *Molecules*. 2011;16(10):8894-918.

⁴³ Locatelli E, Naddaka M, Uboldi C, Loudos G, Fragogeorgi E, Molinari V, Pucci A, Tsoதாக T, Psimadas D, Ponti J, Franchini MC. Targeted delivery of silver nanoparticles and alisertib: in vitro and in vivo synergistic effect against glioblastoma. *Nanomedicine (Lond)*. 2014;9(6):839-49.

⁴⁴ Win-Shwe TT, Fujimaki H. Nanopartículas y neurotoxicidad. *Int J Mol Sci*. 2011; 12 (9): 6267-80.

nanopartículas en el SNC han permitido constatar que presentan cierta neurotoxicidad por inducción de estrés oxidativo a elevadas concentraciones. Las nanopartículas pueden inducir la inflamación, apoptosis y el estrés oxidativo mediante la liberación de diversos mediadores. Dependiendo de la producción de sustancias tóxicas (por ejemplo, NO (óxido nitroso), o mediadores no-tóxicos (por ejemplo, citoquinas anti-inflamatorias, neurotrofinas), pueden conducir a la neurodegeneración o neuroregeneración⁴². Por esta razón hay que continuar la investigación y sopesar el riesgo-beneficio del uso este tipo de nanopartículas.

4. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS.

Las nanopartículas magnéticas son nanopartículas de óxido de hierro a base de magnetita o hematita. Los métodos por los cuales se obtienen son mediante coprecipitación química, descomposición térmica o microemulsión. Actúan principalmente en el teranóstico (diagnóstico y terapia simultánea) solos o conjugados con otras nanopartículas. Según un estudio de Muthu (2014)⁴⁵ el recubrimiento de este tipo de nanopartículas con dextrano mejora la dispersabilidad y la estabilidad en agua de estas nanopartículas por lo que se facilita la administración.

4.1. Aplicación de las nanopartículas magnéticas en el Glioblastoma.

Según un estudio de Verma (2014), la terapia hipertérmica que se utiliza en el Glioblastoma consiste en inyectar nanopartículas de óxido de hierro en el interior del tumor y aplicar calor para destruir de manera específica las células tumorales⁴⁶. Esta terapia también es útil para la liberación controlada de fármacos al interior del cerebro. El sistema consiste en una nanopartícula de óxido de hierro rodeada por un polímero sensible al calor, por lo que al aplicarle calor a este sistema liberaría de manera controlada el fármaco de su interior.

4.2. Aplicación de las nanopartículas magnéticas en la epilepsia.

⁴⁵ Madaswamy S. Muthu , David Tai Leong , Lin Mei , y Si-Shen Feng. Nanotheranostics - aplicación y el desarrollo de estrategias para la Nanomedicina Theranostics avanzada. Theranostics. 2014; 4 (6): 660-677.

⁴⁶ Verma J, Lal S, Van Noorden CJ. Nanoparticles for hyperthermic therapy: synthesis strategies and applications in glioblastoma. Int J Nanomedicine. 2014;9:2863-77 .

La propiedad que tienen estas nanopartículas de liberar de manera controlada el fármaco utilizando un campo magnético se utiliza también para la epilepsia. Esta terapia consiste en unos microchips implantables en el cerebro compuestos por tereftalato de polietileno flexible que contienen en su interior nanopartículas magnéticas cargadas con fármaco. Una vez activando el campo magnético, el fármaco se liberaría de manera controlada para evitar que se produzca la epilepsia.

5. NANOPARTÍCULAS DE ORO (AuNPs).

El oro a tamaño nanométrico tiene unas propiedades que lo hacen único para su aplicación clínica (tabla 3). Las nanopartículas de oro pueden atravesar la BH por un mecanismo transcelular tanto activo como pasivo.⁴⁷ La obtención de estas nanopartículas se puede hacer por el método de plantilla, el método electroquímico o por el método de crecimiento mediado por semillas. Turkevich et al. desarrollaron en 1951 un método sintético para la creación de AuNPs haciendo reaccionar tetracloroaurato de hidrógeno (HAuCl₄) con ácido cítrico en agua hirviendo⁴⁸.

Tabla 3. Propiedades y aplicaciones de las nanopartículas de oro⁴⁴.

Propiedades	Área de aplicación
Actividad REDOX	Dispositivos electrónicos y detección electroquímica
Superficie mejorada para dispersión RAMAN (SERS)	Imagen y detección
Superficie de resonancia de PLASMON (SPR)	Sensores colorimétricos y terapia fototérmica.
Fluorescencia	Fabricación de sensores y materiales para la ciencia

5.1. Aplicaciones de las nanopartículas de oro en el Glioblastoma.

⁴⁷ Etame AB, Diaz RJ, O'Reilly MA, Smith CA, Mainprize TG, Hynynen K, Rutka JT. Enhanced delivery of gold nanoparticles with therapeutic potential into the brain using MRI-guided focused ultrasound. *Nanomedicine*. 2012;8(7):1133-42.

⁴⁸ Yeh YC, Creran B, Rotello VM. Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology. *Nanoescala*. 2012;4(6):1871-80.

Una de las propiedades más importantes de estas nanopartículas es la resonancia de plasmones, que consiste en liberar calor cuando se le emite una luz infrarroja sobre él, siendo eficaz en la terapia del Glioblastoma.

Kurzrock et al. (2012)⁴⁹ demostraron que estas nanopartículas conjugadas con péptidos (como las nanopartículas de oro con Paclitaxel y el péptido angioprep), podían ser útiles en el tratamiento de las metástasis cerebrales como alternativa a la extracción quirúrgica ya que son mejor tolerados que otros tratamientos antitumorales.

6. LIPOSOMAS.

Los liposomas o vesículas lipídicas son un tipo de nanopartículas formadas generalmente por una bicapa lipídica y en cuyo interior se encuentra un núcleo hidrófilo donde se encontraría el fármaco. Los liposomas son capaces de atravesar la BH mediante transcitosis mediada por receptor y una vez dentro rompe la membrana que los envuelve y libera su contenido. El tiempo de circulación de los liposomas es limitado, pero aumenta cuando se recubre su superficie con polietilenglicol (PEG)⁵⁰. La bicapa lipídica de los liposomas contribuye a impedir la hidrólisis y la degradación oxidativa del fármaco que se encuentra en su interior, disminuyendo la toxicidad.

6.1. Aplicación de los liposomas en el glioblastoma:

Uno de los primeros liposomas que se creó para la terapia del glioblastoma estaba cargado con doxorubicina y decorado con ligandos que permitían el paso de los liposomas a través de la BH para liberar la doxorubicina y hacer su efecto en el glioblastoma⁵¹.

6.2. Aplicación de los liposomas en la enfermedad de Parkinson:

⁴⁹ Kurzrock R, Gabrail N, Chandhasin C, Moulder S, Smith C, Brenner A, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of GRN1005, a novel conjugate of Angioprep-2, a peptide facilitating brain penetration, and paclitaxel, in patients with advanced solid tumors. 2012;11:308–16.

⁵⁰ JOHN C. KRAFT, JENNIFER P. Freeling, Ziyao WANG, y RODNEY JY HOJ. Emergente de Investigación y Tendencias de desarrollo clínico de liposomas y lípidos nanopartículas sistemas de liberación. Pharm Sci. 2014; 103 (1): 29-52.

⁵¹ Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. Neurobiol Dis. 2010;37:48–57.

En la enfermedad de Parkinson también se utilizan los liposomas que albergan Apomorfina para disminuir el efecto de primer paso en el hígado y para mejorar la distribución del fármaco en el cerebro⁵².

6.3. Aplicación de los liposomas en la enfermedad de Alzheimer:

En la enfermedad de Alzheimer, los liposomas también se utilizan junto con el anticuerpo anti TRF (antitransferrina) para poder atravesar la BH y fusionado con un anticuerpo anti-beta amiloide para reducir hasta en un 47 % la placa amiloide generada en la enfermedad de Alzheimer⁵³.

6.4. Aplicación de los liposomas en la enfermedad del VIH:

También se han utilizado este tipo de nanopartículas en la enfermedad del VIH, para poder introducir al cerebro fármacos como Zidovudina, Lamivudina, o Nelfinavir⁴⁸.

7. MICELAS.

Las micelas son partículas coloidales con un tamaño del intervalo de 5-100 nm. Las micelas se componen de dos partes: una parte interior hidrofóbica y una parte exterior hidrofílica. Además de la orientación pasiva, las micelas pueden combinarse con ligandos para conseguir una orientación activa, y así tener mayor selectividad por las células tumorales y disminuir la toxicidad⁵⁴. La penetración de las micelas a través de la BH se realiza mediante transcitosis mediada por receptor. La figura 6 muestra los distintos tipos de estructura micelar. Kabanov et al (2010) fueron de los primeros en realizar esta orientación activa de las micelas anclando P-85 Pluronic y anticuerpos murinos policlonales contra $\alpha 2$ –glicoproteína para liberar Haloperidol en el cerebro.

⁵² Owens, D.E, Peppas, N.A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. Int. J. Pharm.2006; 307: 93–102.

⁵³ Yu YJ, Zhang Y, Kenrick M, Hoyte K, Luk W, Lu Y, et al. Boosting brain uptake of a therapeutic antibody by reducing its affinity for a transcytosis target. Sci Transl Med.2011;3:44-84.

⁵⁴ Chris Oerlemans , Wouter Bult , Mariska Bos , Gert Tormenta , J. Frank W. Nijsen , y Wim E.Pharm. Las micelas poliméricas en la terapia anticáncer: Focalización de Imágenes.Res. 2010; 27 (12): 2569-2589.

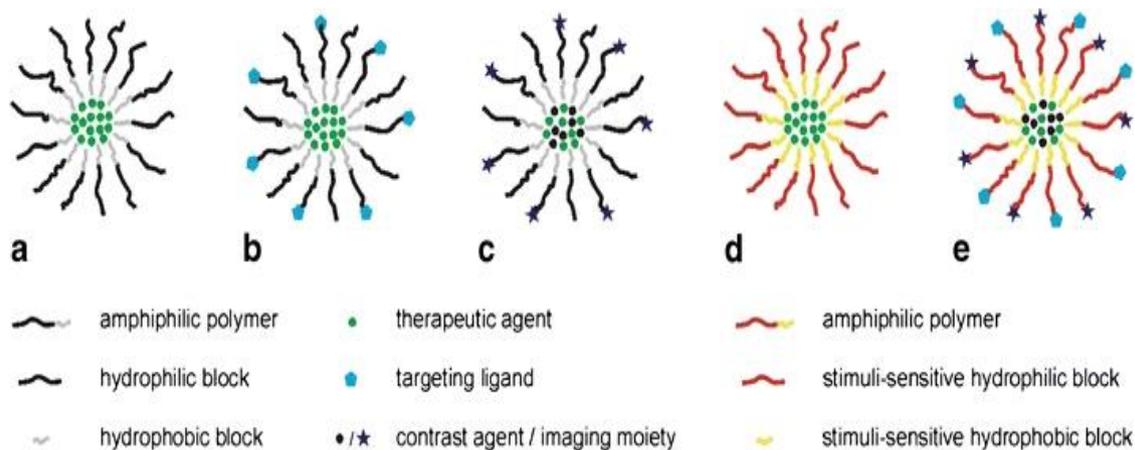


Figura 6. Diferentes tipos de estructuras micelares.

8. NANOTUBOS DE CARBONO.

Los nanotubos de carbono son una forma alotrópica del carbono C60, que consiste en una o varias láminas de grafeno enrolladas sobre sí mismas, sin costura, dispuestas de manera concéntrica para formar cilindros tapados, y en su mayoría compuestos por hexágonos de carbono y regiones muy tensas en las puntas, donde pentágonos de carbono son la forma predominante, con un tamaño de 1-50 nm y con propiedades eléctricas, mecánicas y térmicas particulares⁵⁵. Las principales técnicas para la síntesis de nanotubos son: la ablación láser, deposición química de vapor y descarga de arco. Estos nanotubos se caracterizan por tener la pared simple o pared múltiple dependiendo del número de tubos (figura 7). Los nanotubos de carbono se insertan en la BH y permiten la liberación del fármaco. La penetración de los nanotubos de carbono a través de la BH se realiza principalmente mediante endocitosis mediada por receptor, aunque otros mecanismos como la difusión y la fagocitosis también son factibles.⁵⁶

8.1. Aplicación de los nanotubos en el Glioblastoma.

Al igual que las nanopartículas de oro, estas nanopartículas son capaces de emitir calor siendo útiles en la terapia hipertérmica del Glioblastoma.

⁵⁵Lu CT, Zhao Y, Wong HL, Cai J, Peng L, Tian XQ. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *Int J Nanomedicine*.2014;9:2241-57.

⁵⁶Pérez-Martínez FC, Guerra J, Posadas I, Ceña V. Barriers to non-viral vector-mediated gene delivery in the nervous system. *Pharm Res*. 2011;28(8):1843-58.

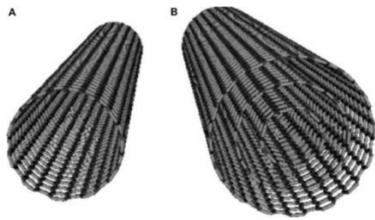


Figura 7. Nanotubos de carbono. La figura A es la disposición de un nanotubo de una única pared, mientras que la figura B es un nanotubo de múltiples paredes.

9. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS.

Las nanopartículas poliméricas tienen un amplio rango de tamaños entre 1-1000 nm. Los fármacos se pueden asociar a ellos mediante adsorción o mediante enlaces covalentes que los mantienen ligados a su superficie. Estas nanopartículas se sintetizan mediante nanoprecipitación. Se caracterizan por su buena estabilidad. Su penetración en la BH se realiza mediante endocitosis mediada por receptor.

9.1. Aplicación de las nanopartículas poliméricas en la depresión:

Las nanopartículas poliméricas con butilcianoacrilato recubiertas por polisorbato 80 son capaces de atravesar la BH, por lo que este tipo de partículas se ha utilizado para la introducción de fármacos al cerebro como Doxorubicina, Dalargina, Loperamida y antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) según un estudio de Muthu et al (2014)⁵⁷. Aunque esto ha sido un logro, se han obtenido datos de que estas nanopartículas cargadas por ejemplo con Loperamida y albúmina no duran mucho tiempo en el lugar de acción y por ello no han sido aprobadas por la FDA⁵⁸. Sin embargo, algunas nanopartículas polimérica basadas en PLGA (poli poliéster (D , L- lactida -co -glicolida) sí que han sido aprobada por la FDA debido a sus características

⁵⁷ Muthu MS, Leong DT, Mei L, Feng SS. Nanotheranostics - application and further development of nanomedicine strategies for advanced theranostics. 2014;4(6):660-77.

⁵⁸ J. Kreuter, T. Hekmatara, S. Dreis, T. Vogel, S. Gelperina, K. Langer. Covalent attachment of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B-100 to albumin nanoparticles enables drug transport into the brain. J. Control. Release.2007; 54–58.

biodegradables⁵⁹. Nanopartículas poliméricas de PLGA conjugada con un heptapéptido glicosilado y cargada con Loperamida han conseguido atravesar la BHE y que el fármaco ejerza su efecto como agonista opioide en el cerebro⁵⁰. En definitiva, debido a las propiedades de estas nanopartículas de producir la liberación prolongada del fármaco Loperamida son una buena alternativa para el tratamiento de enfermedades del cerebro⁵⁵.

9.2. Aplicación de las nanopartículas poliméricas en el Glioblastoma.

Otra de las aplicaciones de las nanopartículas poliméricas es en el glioblastoma. Ljubimova (2008) pudo observar que para el tratamiento de esta enfermedad, las nanopartículas recubiertas por polisorbato y un péptido facilitan la penetración de estas nanopartículas a través de la BH promoviendo la remisión del glioblastoma a largo plazo. También pueden asociarse a oligonucleótidos antiangiogénicos inhibiendo la angiogénesis del tumor y aumentando así la tasa de supervivencia.⁶⁰ Estudios recientes muestran que el inconveniente de estas nanopartículas es que suelen quedar residuos de los disolventes orgánicos que se utilizan al comienzo de la polimerización así como monómeros tóxicos⁶¹.

9.2. Aplicación de las nanopartículas poliméricas en la enfermedad de Parkinson:

Otra de las aplicaciones de las nanopartículas poliméricas es en la enfermedad de Parkinson. Según un estudio de Esteves (2015), estas nanopartículas junto con ácido retinoico producen un efecto neuroprotector de las neuronas dopaminérgicas reduciendo así los síntomas que produce esta enfermedad⁶². Una de las ventajas de utilizar este tipo de nanopartículas es que se conoce muy bien su desarrollo y hay mucha información sobre la toxicidad de los materiales.

⁵⁹G. Tosi , L. Costantino , F. Rivasi , B. Ruozi , E. Leo , A.V. Vergoni , R. Tacchi , A. Bertolini , M.A. Vandelli , F. Forni. Targeting the central nervous system: In vivo experiments with peptide-derivatized nanoparticles loaded with Loperamide and Rhodamine-123.2007.

⁶⁰ Ljubimova JY, Fujita M, Ljubimov AV, Torchilin VP, Black KL, Holler E. Poly(malic acid) nanoconjugates containing various antibodies and oligonucleotides for multitargeting drug delivery. *Nanomedicine (Lond)* 2008;3:247–65.

⁶¹ Leyva-Gómez G, Cortés H, Magaña JJ, Leyva-García N, Quintanar-Guerrero D, Florán B. Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. 2015;15:1359-6446.

⁶² Esteves M, Cristóvão AC, Saraiva T, Rocha SM, Baltazar G, Ferreira L, Bernardino L. Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles induce neuroprotection in a mouse model for Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci.* 2015;6;7:20.

10. NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS.

Las nanopartículas lipídicas sólidas son un tipo de nanopartícula con un tamaño comprendido entre 100-400 nm, con una matriz compuesta de lípidos que se mantienen en estado sólido tanto a temperatura ambiente como a temperatura corporal, dispersada en un agente tensioactivo acuoso. Estas nanopartículas son biodegradables y biocompatibles, con baja toxicidad y fáciles de obtener⁶³. Las nanopartículas lipídicas sólidas pueden penetrar en la BH por medio de la difusión.

10.1. Aplicación de las nanopartículas lipídicas sólidas en tumores cerebrales.

Allard E. (2011)⁶⁴ señala que la Camptotecina es un fármaco con mucho potencial en la terapia del glioblastoma maligno debido a su elevada citotoxicidad sobre las células cancerígenas, pero es un fármaco muy inestable y se administra de manera muy aislada y esporádica debido a su pobre perfil farmacéutico (baja solubilidad en agua y baja estabilidad a pH fisiológico) y por sus graves efectos tóxicos en humanos⁶⁵. Este fármaco ha sido encapsulado en liposomas, micelas y en partículas poliméricas de PLGA, pero no se han obtenido buenos resultados con estos sistemas ya que sufren falta de selectividad en cuanto a la orientación hacia los tejidos tumorales. Las nanopartículas lipídicas sólidas además de contener lípidos también contienen surfactantes como el polisorbato 80 que ayudan a mejorar la penetración de los fármacos al cerebro⁶⁶. El tamaño de las partículas es importante para encapsular al fármaco y además ser accesible al cerebro, por lo que se estandarizó por debajo de 200 nm⁶⁷. La síntesis de estas nanopartículas cargadas con Camptotecina y compuesta por tres lípidos y polisorbato se

⁶³ Joshi, M.D., Müller, R.H. Lipid nanoparticles for parenteral delivery of actives. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*2009; 71: 161–172.

⁶⁴ C, İrpanlı, Y., Allard, E., Passirani, C., Bilensoy, E., Lemaire, L., C, alis, , S., Benoit, J.- P. Antitumoral activity of camptothecin-loaded nanoparticles in 9L rat glioma model. *Int. J. Pharm.*2011; 403: 201–206.

⁶⁵ Susana Martinsa, Ingunn Thob, Isolde Reimoldc, Gert Frickerc, Eliana Soutoe, Domingos Ferreiraa, Martin Brandlb. Brain delivery of camptothecin by means of solid lipid nanoparticles: Formulation design, in vitro and in vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics.*2012;439: 49– 62.

⁶⁶ Wohlfart, S., Khalansky, A.S., Gelperina, S., Begley, D., Kreuter, J. Kinetics of transport of doxorubicin bound to nanoparticles across the blood–brain barrier. *J. Control. Release.*2011; 154: 103–107.

⁶⁷ Gaumet, M., Vargas, A., Gurny, R., Delie, F. Nanoparticles for drug delivery: the need for precision in reporting particle size parameters. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*2008; 69: 1–9.

realizó mediante la técnica de homogeneización a alta presión y a elevada temperatura⁶⁸. La Camptotecina es citotóxica para los humanos y más todavía asociada a las nanopartículas lipídicas sólidas debido a que junto a estas penetra más fármaco al cerebro y además los excipientes utilizados en la matriz pueden inhibir la actividad de las células⁵⁹. Por ello se debe utilizar en casos extremos.

Otro fármaco utilizado en los tumores del SNC encapsulado en nanopartículas lipídicas sólidas catiónicas es el Etopósido (figura 8). La encapsulación del Etopósido en estas nanopartículas que contienen lípidos de alto punto de fusión disminuirá la toxicidad y aumentará la eficacia del fármaco en las células diana según predijo Jones, A.R (2007). Se ha observado que el modulador 5-HT cuando interacciona con el receptor 5-HT permite una estrategia terapéutica al facilitar la penetración de fármacos al cerebro a través de la vía mediada por receptor (RMT)⁶⁹.

Otro fármaco utilizado en el glioblastoma multiforme es el Docetaxel, pero tiene el inconveniente de que no tiene la capacidad para atravesar la BH como muchos de los fármacos mencionados con anterioridad, para ello se encapsula en el interior de nanopartículas lipídicas sólidas junto con Ketoconazol, un conocido inhibidor del citocromo P-450 y de la Pgp. Se ha observado que estas nanopartículas producen la liberación controlada del fármaco y que es el Ketoconazol el primero que se libera, por la diferencia de lipofilia que hay entre los dos compuestos siendo menor la del Ketoconazol por lo que estaría en la superficie de la nanopartícula, para producir la inhibición de la p-glicoproteína que regula el flujo de salida del fármaco produciéndose una mayor absorción del fármaco. En un estudio de Venishetty (2013)⁷⁰ se ha observado también que estas formulaciones son estables incluso hasta 6 meses y permiten una eficiencia en la encapsulación del 90 %. Su administración permite observar

⁶⁸ Martins, S., Tho, I., Ferreira, D.C., Souto, E.B., Brandl, M. Physicochemical properties of lipid nanoparticles: effect of lipid and surfactant composition. *Drug Dev. Ind. Pharm.*2011;37: 815–824.

⁶⁹ Yung-Chih Kuo , Tsu-Yu Hong. Delivering etoposide to the brain using cationic solid lipid nanoparticles with surface 5-HT-moduline. Department of Chemical Engineering, National Chung Cheng University, Chia-Yi, 62102, Taiwan *International Journal of Pharmaceutics.*2014;465: 132–142.

⁷⁰ Vinay Kumar Venishetty, Rojarani Komuravelli, MPharmc, Madhusudana Kuncha, Ramakrishna Sistla, Prakash V. Diwan. Increased brain uptake of docetaxel and ketoconazole loaded folate-grafted solid lipid nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.*2013;9: 111–121.

una mayor biodisponibilidad en el cerebro de Docetaxel disminuyendo a las dos horas, lo que significa que se distribuye hacia los tejidos.

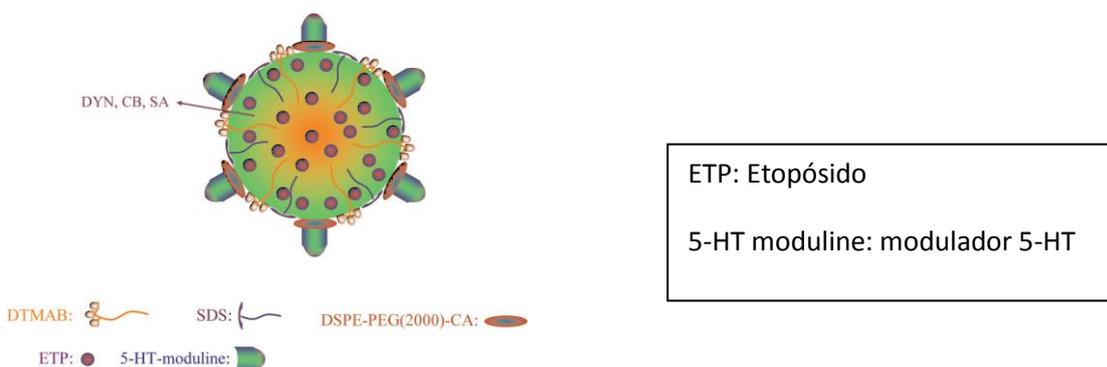


Figura 8. Representación de una nanopartícula catiónica cargada con Etopósido y en su superficie un modificador 5-HT.

10.2. Aplicación de las nanopartículas lipídicas sólidas en la enfermedad de Parkinson.

La aplicación de estas nanopartículas tiene varias ventajas: son estables en el tiempo; tienen un período de validez incluso de hasta 3 años, permiten una liberación controlada de los fármacos durante varias semanas, presentan capacidad de vectorización por la posibilidad de funcionalizarlas en superficie, tienen la capacidad de albergar altas cargas de fármacos y poseen baja toxicidad. Espósito et al (2012)⁷¹ trabajaron con Bromocriptina, un agonista del receptor de dopamina, encapsulado dentro de nanopartículas lipídicas sólidas, formadas por una mezcla de Triestearina/Migliol, y poloxámero como estabilizador. Esta formulación administrada por vía nasal, mostró una reversión de la catalepsia y de la acinesia en un modelo de ratones con la enfermedad de Parkinson inducida por Haloperidol, lo que confirma que hay una conexión directa entre la nariz y el cerebro. Por otro lado, Tsai et al (2011)⁷² formularon Apomorfina, un agonista del receptor de Dopamina, en nanopartículas lipídicas sólidas de monoestearato de glicerilo aumentando la biodisponibilidad oral y la distribución regional en el cerebro produciendo la

⁷¹ Espósito, E. et al. Nanoparticulate lipid dispersions for bromocriptine delivery: characterization and in vivo study. Eur. J. Pharm. Biopharm.2012; 80: 306–314.

⁷² Tsai, M.J. et al. Oral apomorphine delivery from solid lipid nanoparticles with different monoestearate emulsifiers: pharmacokinetic and behavioral evaluations. J. Pharm. Sci.2011; 100:547–557.

mejora en modelos de ratas con enfermedad de Parkinson producida por 6-OHDA (6-Hidroxidopamina). Los resultados mostraron una alta fluorescencia en el cerebro al utilizar este tipo de nanopartículas junto con la Apomorfina indicando una alta focalización en el interior del cerebro, ya que estas nanopartículas controlan la hidrólisis de este fármaco aumentando su disponibilidad en el cerebro. Kondrasheva et al (2012)⁷³ han diseñado un nuevo portador para la L-DOPA consistente en nanopartículas lipídicas sólidas con PLGA que, administrado de forma nasal, proporciona una recuperación duradera de la función motora mejorando la eficacia del fármaco. Ngwuluka et al (2011)⁷⁴ utilizó un copolímero de metacrilatos y lípidos en forma de nanopartículas del sistema (MCN) para la administración oral de L-DOPA. Estas nanopartículas se fabricaron empleando la tecnología de vinculación Multicross. Los autores encontraron que la nanopartícula había liberado la L-DOPA y llegaron a la conclusión de que el sistema de liberación desarrollado podría encontrar aplicación en la administración de fármacos por vía oral para liberación sostenida. En definitiva utilizando este tipo de nanopartículas se aumentaría la concentración de L-DOPA en el cerebro.

10.3. Aplicación de las nanopartículas en la enfermedad de Alzheimer:

Este tipo de nanopartículas también se utiliza en la enfermedad de Alzheimer. Joshi et. Al (2010)⁷⁵ trabajaron con Tartrato de Rivastigmina, un inhibidor reversible de la colinesterasa, que se utiliza en la enfermedad de Alzheimer encapsulado en nanopartículas lipídicas funcionalizadas con PLGA y polaxámero 407 como estabilizador. Tras la administración se observó una recuperación más rápida de la memoria, lo cual es indicativo de que la liberación en el cerebro se había realizado de manera efectiva.

11. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS Y LIPOSOMAS HÍBRIDOS.

⁷³ Kondrasheva, I.G. et al. Efficacy and safety of nasal administration of "Nano-L-DOPA" based on PLGA nanoparticles. *Engineering*.2012; 5: 27–29.

⁷⁴ Ngwuluka, N.C. et al. Fabrication, modeling and characterization of multicrosslinked methacrylate copolymeric nanoparticles for oral drug delivery. *Int. J. Mol. Sci.*2011; 12:6194–6225.

⁷⁵ Joshi, S.A. et al. Rivastigmine-loaded PLGA and PBCA nanoparticles: preparation, optimization, characterization, in vitro and pharmacodynamics studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*2010;76: 189–199.

Se ha creado un tipo de nanopartículas híbridas entre nanopartículas poliméricas y liposomas para el tratamiento del glioblastoma múltiple⁷⁶. Estas partículas constan de tres capas:

1. Un núcleo biodegradable de PGLA para fármacos poco solubles en agua.
2. Una monocapa lipídica que rodea al núcleo (proporciona estabilidad frente a la salida del fármaco al exterior).
3. Una corona exterior de lípidos PEG (proporciona un medio para unir ligandos).

Estas nanopartículas se crearon con el fin de reducir la neurotoxicidad que producían los demás dispositivos en los tejidos vecinos al tumor.

11.1 Aplicación de las nanopartículas poliméricas y liposomas híbridos en el Glioblastoma:

Estas nanopartículas son una estrategia terapéutica para llevar a cabo la liberación selectiva de fármacos como el Paclitaxel a las células tumorales del cerebro. Para ello se conjugó el derivado hemisuccinato del Paclitaxel con el grupo amino-lisina de la célula diana del tumor cerebral. La liberación del fármaco se produce desde el interior del núcleo hacia la monocapa lipídica, donde las moléculas de agua son atraídas por las moléculas de lípidos facilitando la difusión del fármaco. Las moléculas de agua tienen restringida la salida más allá de la monocapa lipídica impidiendo que se produzca la erosión y la hidrólisis de la nanopartícula y así ralentizar la salida del fármaco⁷⁷. Por lo tanto estas nanopartículas híbridas son más eficaces para tratar el glioblastoma que la administración de ambas nanopartículas por separado ya que se suman las propiedades de ambas mejorando la supervivencia y la apoptosis de las células tumorales así como la reducción de su toxicidad.

12. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE (SiNPs).

⁷⁶ C. Clawson, L. Ton, S. Aryal, V. Fu, S. Esener, L.F. Zhang. Synthesis and characterization of lipid-polymer hybrid nanoparticles with pH-triggered poly(ethyleneglycol) shedding. *Langmuir*. 2011;9: 10556-10561.

⁷⁷ L.F. Zhang, J.M. Chan, F.X. Gu, J.W. Rhee, A.Z. Wang, A.F. Radovic-Moreno, Self-assembled lipid-polymer hybrid nanoparticles: a robust drug delivery platform, *ACS Nano*. 2008;2: 1696-1702.

Las nanopartículas de sílice se han utilizado ampliamente por su naturaleza no tóxica y por tener una química superficial que permite la modificación de la superficie de la partícula⁷⁸. Las nanopartículas de sílice mesoporosas tienen un tamaño de poro que va desde pocos nanómetros a micrómetros, y pueden albergar moléculas de distintos tamaños (figura 9). A diferencia de las nanopartículas de sílice puras, las mesoporosas tienen una serie de propiedades que las hacen atractivas, como tener una gran superficie, un volumen de poro elevado, uniforme, un tamaño de poro sintonizable y baja densidad de masa⁷⁹. Para mejorar la capacidad de carga de estas nanopartículas se ha creado recientemente un tipo de nanopartículas de sílice mesoporosas huecas, con una gran cavidad de carga en su interior en comparación con la original, lo cual abre posibilidades para perspectivas futura de aplicación en diagnóstico por imagen y en terapia del cáncer⁷². Este tipo de nanopartículas penetra la BH recientemente ayudados por macrófagos que se utilizan como vectores y mediante endocitosis penetran en la BH.⁸⁰ En la terapia del cáncer cuando el fármaco se une de manera covalente a las nanopartículas de sílice, el fármaco se libera mediante la ruptura de estos enlaces covalentes, otro modo de carga del fármaco es mediante adsorción física del fármaco a las paredes internas del poro. La liberación del fármaco está regulada por un sistema de “portero” que permite la apertura y el cierre de los poros según sea conveniente por dos tipos de estímulos: sistemas de liberación del fármaco por estímulos externos, y sistemas de liberación del fármaco por medio de diferencias en las condiciones químicas de los entornos celulares interna y externa. Estos estímulos son el pH, oxidación-reducción, degradación enzimática, la temperatura, la electricidad, campos magnéticos, y fotoirradiación⁸¹.

⁷⁸ Tang FQ, Li LL, Chen D. Nanopartículas de sílice mesoporosas: Síntesis, biocompatibilidad y entrega de la droga. *Adv. Mater.* 2012; 24 (12):1504-1534.

⁷⁹ Tarn D, Ashley CE, Xue M, Carnes CE, Zink JI, Brinker CJ. Nanopartículas de sílice mesoporosas: nanoportadores: biofuncionalidad y biocompatibilidad. *Acc. Chem. Res.* 2013; 46 (3): 792-801.

⁸⁰ Madsen SJ1, Baek SK, Makkouk AR, Krasieva T, Hirschberg H. Macrophages as cell-based delivery systems for nanoshells in photothermal therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):507-15.

⁸¹ Meng H, Xue M, Xia T, Ji Z, Tarn DY, Zink JI, et al. El uso de tamaño y una característica de diseño copolímero para mejorar la biodistribución y la mayor efecto permeabilidad y retención de nanopartículas de sílice mesoporosa cargadas de doxorubicina en un modelo de tumor de xenoinjerto murino. *ACS Nano.* 2011; 5 : 4131-44.

Lin y colaboradores (2014)⁸² usaron un sistema de nanopartículas de sílice mesoporosa asociado a un sistema a base de sulfuro de cadmio y nanocristales para la liberación controlada de fármacos y neurotransmisores. Este sistema de partículas es biocompatible y se utilizó con éxito para investigar las interacciones neuroquímicas en astrocitos.

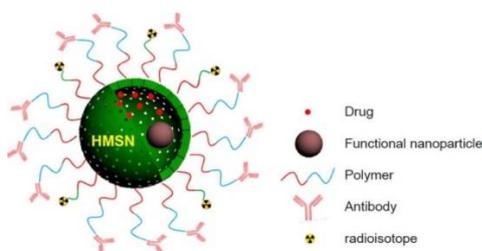


Figura 9. Estructura de una nanopartícula de sílice mesoporosa.

12.1. Aplicaciones de las nanopartículas de sílice en imagen y diagnóstico.

La elección de utilizar este material luminiscente es debido a que la medición de la luminiscencia es muy sensible (solo una molécula de detección es posible), realizado con facilidad y versátil. Esto permite que los límites de detección sean bajos y permite, por lo tanto, un diagnóstico precoz. También podría aplicarse para llevar a la visualización directa de los tejidos tumorales en tiempo real durante el proceso quirúrgico proporcionando una guía directa a los cirujanos para la resección del tumor efectiva y completa⁸³. Este tipo de nanopartículas permite el diagnóstico y la terapia de manera simultánea, por lo que la terapia con nanopartículas de sílice proporciona a las especies cargadas un aumento de la resistencia mecánica y estabilidad química, protección frente a la degradación química, resistencia a la luz, y un ambiente casi constante en términos químicos⁸⁴. En 2011, Tan et al.⁸⁵ desarrollaron una nanopartícula conjugada a un aptámero fluorescente para realizar imágenes y visualizar las

⁸² Surya K. Mallapragadaa, Timothy M. Brenzaa, JoEllyn M. McMillanb, Balaji Narasimhana, Donald S. Sakaguchic, Anup D. Sharmaa, Svitlana Zbarskac, Howard E. Enabling nanomaterial, nanofabrication and cellular technologies for nanoneuromedicines Gendelmanb. 2015.

⁸³ Renata Pasqualini, corresponding, Marco Montalti, Luca Petrizza, Luca Prodi, Enrico Rampazzo, Nelsi Zaccheroni, Serena Marchiò. Luminescent Silica Nanoparticles for cancer diagnosis Wadih Arap. 2013; 20(17): 2195–2211.

⁸⁴ Ambrogio MW, Thomas CR, Zhao YL, Zink JI, Stoddart JF. Nanopartículas de sílice mecanizada: una nueva frontera en terapéutico Nanomedicina. Accounts of Chemical Research. 2011; 44 : 903-913.

⁸⁵ Medley CD, Bamrungsap S, Tan W, Smith JE. Nanopartículas-aptamer conjugados para la detección de células cancerosas. Anal Chem. 2011; 83 : 727-734.

células tumorales. En este ensayo, las nanopartículas recubiertas de sílice magnética y el fluoróforo se utilizaron para reconocer y aislar células tumorales de poblaciones de células mixtas utilizando un campo magnético externo. Por lo tanto para el diagnóstico de tumores se utilizan estas nanopartículas para realizar imágenes de fluorescencia e imágenes por resonancia magnética.

12.2. Aplicaciones de las nanopartículas de sílice en el tratamiento de los tumores.

La quimioterapia es el tratamiento convencional del cáncer. Sin embargo, hay algunas limitaciones en cuanto a los agentes quimioterapéuticos existentes, tales como la hidrofobicidad, la baja eficiencia en cuanto a la focalización, efectos secundarios tóxicos, y la eficacia terapéutica satisfactoria. Para superar estas limitaciones, SiNPs biocompatibles se han empleado como nanovehículos para el diagnóstico focalizado y la terapia de tumores. La camptotecina (CPT) y sus derivados son uno de los fármacos anticancerígenos más prometedores; sin embargo, su gran hidrofobicidad limita sus aplicaciones clínicas. Con el fin de transferir CPT de manera eficiente en los tejidos tumorales sin modificación de la molécula, Lu et Al (2013) reportó un método para encapsular CPT en nanopartículas de sílice mesoporosas y estudió la liberación del agente antitumoral en las células cancerígenas y la inducción de la apoptosis⁸⁶.

DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación se ha podido observar que las principales ventajas del uso de nanopartículas para la administración de fármacos se debe principalmente a la posibilidad de transportar una gran cantidad de fármaco al órgano diana ya que su pequeño tamaño evitaría la formación de agregados y trombos, a diferencia de las micropartículas, y por la aparición de materiales biodegradables que permiten evitar o minimizar la toxicidad de los nanosistemas.

⁸⁶ Xu Wu , MS, Min Wu , Julia Zhao Xiaojun. Desarrollo reciente de sílice nanopartículas como vectores de entrega para el cáncer de Imágenes y Terapia; 2014;10 (2): 297-312.

La nanotecnología permite que la liberación del fármaco sea mínimamente invasiva debido a su tamaño nanométrico que permite a estos dispositivos atravesar poros y membranas celulares.

Otra de las grandes ventajas que ofrece es el control de la liberación aumentando la efectividad del fármaco, esto también disminuiría la toxicidad que va asociada a los medicamentos ya que la liberación estaría asociada a las necesidades del paciente y focalizada en el órgano o tejido diana.

Por otra parte, una de las limitaciones principales que presentan las nanopartículas es que pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario del huésped cuando se administran por vía intravenosa y ser retiradas por los fagocitos de la circulación. Esta limitación se ha conseguido obviar mediante el recubrimiento de las nanopartículas con copolímeros biodegradables como el Tween 80 (Polisorbato) o el polietilenglicol PEG.

De entre los diferentes tipos de nanopartículas utilizadas en las patologías del SNC, destacan los dendrímeros como candidatos excelentes por tener un pequeño tamaño y por la gran cantidad de grupos funcionales que tiene puede albergar una gran cantidad de fármaco. Además mejoran la solubilidad, la biodistribución y la eficacia de muchos fármacos. De entre los dendrímeros los mejores candidatos serían los dendrímeros PANAM ya que cumplen con estos requisitos, los demás tipos como los de polipropilenimina tienen una elevada toxicidad por lo que tienen escasa utilidad. Otro de los candidatos ideales serían las nanopartículas de oro, que por sus propiedades tales como su potencial REDOX y su fluorescencia las hacen únicas para la aplicación médica.

Las nanopartículas de plata tienen una elevada neurotoxicidad por lo que no son buenos candidatos para trabajar en este campo. Además las nanopartículas poliméricas se realizan con disolventes orgánicos dejando residuos que pueden producir toxicidad neuronal, por lo que tampoco serían ideales. Por último decir que las nanopartículas de sílice podrían llegar a ser buenas candidatas en la terapéutica del SNC si se llegara a aumentar su

capacidad de albergar fármaco en su interior ya que esto supone su principal limitación.

Las nanopartículas de oro, al ser candidatos ideales para la terapéutica del SNC, se pueden investigar para el tratamiento futuro del glioblastoma e intentar dar una solución definitiva a esta enfermedad. Para ello se podría intentar encapsular en el interior de estas nanopartículas ácidos nucleicos esféricos programados para atacar y silenciar el gen BCL2like12 de las células cancerosas del glioblastoma (gen causante de la enfermedad). De esta manera se atacaría de manera directa a las proteínas que mantienen a las células cancerosas inmortales. Esto aumentaría la supervivencia en un 20 %, y se reduciría el tumor aproximadamente de 3 a 4 veces más.

Otras de las limitaciones que presentan estas nanopartículas es que su administración oral se hace difícil por lo que se tienen que introducir mediante medios invasivos (inyectables), también sus métodos de producción tienen un coste elevado por lo que se hace difícil su producción.

La aplicación de la tecnología para el tratamiento de patologías del SNC ya es una realidad. En la se están realizando ensayos clínicos con distintos tipos de nanopartículas para el tratamiento de este tipo de enfermedades (tabla 4).

Tabla 4. Ejemplos de nanopartículas en ensayos clínicos para enfermedades del SNC.

Código de registro	Título no científico	Fecha de registro
REec-2015-1452	Estudio de extensión pediátrico de la idursulfasa-IT administrada junto con Elapraxe® en pacientes con síndrome de Hunter y deterioro cognitivo	miércoles, 22 abril 2015
REec-2015-1449	Un ensayo clínico para determinar si ADS- 5102 es segura y eficaz en personas con movimientos anormales inducidos por drogas en la enfermedad de Parkinson.	lunes, 20 abril 2015
REec-2015-1411	Ensayo Clínico para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del spray intranasal de Midazolam comparado con placebo administrado por la nariz (intranasal) en el tratamiento de series de crisis en un centro que monitoriza la epilepsia.	lunes, 23 febrero 2015
REec-2015-1399	Un estudio para ver como de efectivo y seguro 2dosis de medicamento del estudio, LND1011001 son en comparación con un placedo cuando se da a pacientes con	martes, 17 febrero 2015

	Enfermedad de Alzheimer de media a moderada	
REec-2014-1296	Estudio clínico de fase 2 en sujetos con esclerosis múltiple progresiva para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos dosis orales de laquinimod,	lunes, 22 diciembre 2014
REec-2015-1394	Estudio para evaluar la eficacia de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (D/C/F/TAF) versus al régimen de un inhibidor de la proteasa potenciado (IPp) combinado con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (FTC/TDF) en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH 1)	martes, 17 febrero 2015
REec-2015-1387	Estudio que investiga una nueva medicina - Doravirina en pacientes diagnosticados con VIH-1 sin tratamiento previo para esta enfermedad	lunes, 16 febrero 201

CONCLUSIONES

La revisión bibliográfica llevada a cabo ha permitido conocer las aplicaciones de la Nanotecnología en el tratamiento de las patologías más comunes del SNC. El panorama investigador es muy alentador pero falta mucho camino por recorrer. El objetivo de la investigación futura de la terapéutica de las enfermedades del SNC es orientar hacia tratamientos no invasivos, sistemas farmacéuticos con la capacidad de atravesar la BH, liberación prolongada, suficiente capacidad de carga, biodegradabilidad y baja toxicidad. En definitiva, la utilización de nanopartículas introduce mejoras para poder encontrar una cura definitiva a este tipo de enfermedades además de un diagnóstico más precoz aumentando las posibilidades de supervivencia.