



**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE  
ELCHE**

**FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

**LA NANOTERAPIA COMO ESTRATEGIA  
PROMETEDORA EN EL ABORDAJE DE LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Memoria Trabajo Fin de Grado

Sant Joan D'Alacant

Julio 2025

**Autor:** Néstor Bisapá Ruake Cobanche

**Modalidad:** Revisión Bibliográfica

**Tutor/es:** Francisco Navarrete Rueda

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	3
RESUMEN .....	4
INTRODUCCIÓN .....	5
Epidemiología .....	5
Etiopatogenia .....	6
Tratamiento: Convencional vs Nanoterapia .....	8
Tipos de nanopartículas investigadas para el tratamiento de la EA.....	8
Atravesar la barrera Hematoencefálica .....	10
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	12
Hipótesis .....	12
Objetivo principal .....	12
Objetivos específicos .....	12
METODOLOGÍA.....	13
Diseño.....	13
Recopilación de datos .....	13
Estrategia de búsqueda .....	13
Selección de artículos y estudios.....	14
Criterios de inclusión .....	14
Criterios de exclusión .....	14
Diagrama de flujo .....	15
RESULTADOS.....	16
Estrategias Basadas en Nanopartículas Lipídicas .....	16
Estrategia Basadas en Nanopartículas Poliméricas (PLGA, quitosano).....	18
Estrategias basadas en Nanopartículas Metálicas .....	22
Nanopartículas TPP-FF Multifuncionales.....	23
Estrategias basadas en Dendrimeros.....	24
Estrategias Basadas en Nanopartículas Biomiméticas.....	25
Estrategias de Administración para Atravesar la BHE .....	29
Modificación Superficial con Ligandos Específicos .....	29
Interacción electrostática.....	30
Utilización de carga Superficial .....	30
Administración Intranasal .....	30
Documentos que aportan Evidencia .....	32
DISCUSIÓN .....	35

CONCLUSIONES.....	37
Bibliografía .....	39



## ABREVIATURAS

1. **A $\beta$** : Beta-amiloide
2. **AChE**: Acetilcolinesterasa
3. **AE**: Enfermedad de Alzheimer
4. **APOE**: Apolipoproteína E
5. **APP**: Proteína precursora amiloide
6. **ARNip**: ARN pequeño de interferencia
7. **AuNPs**: Nanopartículas de oro
8. **BHE**: Barrera hematoencefálica
9. **DeCS**: Descriptores en ciencias de la salud
10. **EA**: Enfermedad de Alzheimer
11. **EGCG**: Galato de Epigallocatequina
12. **EMA**: Agencia Europea de Medicamentos
13. **FDA**: Administración de alimentos y medicamentos
14. **GR**: Glóbulos rojos
15. **IL**: Interleucina
16. **LDLR**: Receptor de lipoproteínas de baja densidad
17. **LNPs**: Nanopartículas lipídicas
18. **MAPT**: Proteína Tau asociada a microtúbulos
19. **MeSH**: Términos médicos Normalizados
20. **MNPs**: Nanopartículas magnéticas
21. **NMDA**: N-metil-D-aspartato
22. **NPs**: nanopartículas
23. **PAMAM**: Dendrimeros poliamidoamina
24. **PCL**: NPs de policarprolactina
25. **PEG**: Polietilenglicol
26. **PLGA**: Ácido poliláctico-co-glicólico
27. **PSEN1/PSEN2**: Presenilina 1 y 2
28. **ROS**: Especies reactivas de oxígeno
29. **SLNs**: Nanopartículas lipídicas sólidas
30. **TGN**: Péptido direccionador
31. **TNF- $\alpha$** : Factor de necrosis tumoral alfa

## RESUMEN

La nanomedicina actualmente está brindando estrategias prometedoras para abordar las limitaciones de los tratamientos convencionales en la enfermedad de Alzheimer (EA). Por esa razón se está llevando a cabo estudios de tratamientos *in vitro* e *in vivo* con nanopartículas, para así avanzar y lograr mayor eficacia en el tratamiento de dicha enfermedad.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa de elevada prevalencia, caracterizada por la neuroinflamación, la formación de placas seniles de péptidos  $\beta$ -Amiloide ( $A\beta$ ) y la acumulación de ovillos neurofibrilares de la proteína tau hiperfosforilada en el cerebro.

En la actualidad, la EA no tienen cura. No obstante, estudios recientes han demostrado que la nanoterapia puede llegar a ralentizar la enfermedad e incluso han demostrado mejoría *in vivo* en modelos animales de la EA.

En el presente trabajo se muestra, a través de una revisión bibliográfica, los avances en el uso de las diferentes aproximaciones que emplean nanopartículas para la mejoría de aspectos como la biodisponibilidad, la eficacia y/o la seguridad de fármacos con potencial utilidad terapéutica en la EA. En las publicaciones revisadas hay que destacar las NPs multifuncionales (TPP-FF, biomiméticas o quitosanos) que abordan múltiples patologías de la EA, y que combinadas con estrategias como la administración intranasal o la funcionalización de ligandos aumentan la eficacia de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y aumentar la concentración del fármaco en el cerebro, reduciendo la citotoxicidad sistémica.

## **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común en todo el mundo. A nivel global afecta a más de 55 millones de personas actualmente y se espera que se triplique esta cifra en el 2050. Cada 3 segundos es diagnosticado alguien con demencia en el mundo (1).

Los tratamientos convencionales presentan ciertas limitaciones en su eficacia, principalmente debido a la complejidad de la patología y las dificultades a la hora de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

### **Epidemiología**

El trastorno neurodegenerativo más común a nivel mundial es la EA, se prevé que su prevalencia sufrirá un aumento exponencial para el año 2050, suponiendo una suma de más de 139 millones de afectados, en comparación con las cifras dadas en el 2019, que mostraron que esta enfermedad afectaba a más de 55 millones de personas según la Organización mundial de la salud. Esta estimación es aún mayor si se basa en una definición biológica de la EA, en lugar de una definición clínica, es decir, basándonos en la detección temprana de la enfermedad con la ayuda de biomarcadores específicos o cambios cerebrales antes de los síntomas (1,2).

La cifra de afectados por esta enfermedad actualmente en Europa ronda los 3,4 millones, y se calcula que en España hay cerca de 800.000 personas con EA, con una incidencia anual de 150.000 casos nuevos (3).

Es importante comprender la importancia de esta condición ya que a medida que la población envejece, la demencia se está convirtiendo en una de las principales causas de muerte a nivel mundial, y un problema sociosanitario de primera magnitud, los costes directos (atención médica y cuidados) e indirectos (pérdida de productividad y calidad de vida) son significativos, lo que hace necesario llevar en alza estrategias de prevención, diagnóstico temprano y mejora en los modelos de atención y tratamiento (1,3,4).

Esta enfermedad afecta de forma desproporcional a más mujeres que a hombres, tanto pacientes como cuidadoras. En esta influyen factores biológicos

como los cambios hormonales tras la menopausia y el factor de riesgo genético APOE4, que tiene una mayor asociación con el Alzheimer en las mujeres (1).

Al ser la EA una enfermedad relacionada con la edad justificaría en parte que las mujeres sean las más afectadas ya que tienen una mayor esperanza de vida que los hombres, lo que incrementa la exposición al envejecimiento, uno de los factores clave en el desarrollo de la enfermedad (3). De hecho, en España la prevalencia según el sexo es de 11,1% en mujeres y 7,5% en hombres.

La EA como bien se ha dicho está ligada al envejecimiento y esta aumenta en mayores de 65 años, siendo la prevalencia de un 7% en este grupo de población, y próxima al 50% en mayores de 85 años (4).

Hay que destacar que la EA comienza 20 años o más antes de que se desarrolle la pérdida de memoria u otros síntomas, esto se remarcará más adelante cuando se hable de las etapas/fases de la enfermedad.

### **Etiopatogenia**

La causa de la EA es desconocida, lo que hace aún más complicado su detección temprana. Esta enfermedad tiene un componente hereditario muy significativo, con estimaciones que oscilan entre el 60% y el 82% y varía según el tipo de Alzheimer que se considere. Estudios recientes han identificado más de 20 loci genómicos asociados a la enfermedad y aun así quedan loci por descubrir ya que es solo una pequeña parte. Los genes potencialmente causales de la EA se expresan fuertemente en tejidos y tipos celulares relacionados con el sistema inmunitario (bazo, hígado y microglía), y los análisis del conjunto de estos indican mecanismos bilógicos implicados en los procesos relacionados con los lípidos y la degradación de las proteínas precursoras amiloides. En caso del Alzheimer de inicio tardío (después de los 65 años) la heredabilidad estimada es del 60-80% y en el caso del Alzheimer de inicio temprano (antes de los 65 años) muestra más del 90% debido a un componente genético muy fuerte por herencia autosómica dominante (5,6).

A nivel cerebral se caracteriza por la acumulación de placas A $\beta$  y ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) que contienen proteínas Tau hiperfosforilada, llevando así a una demencia progresiva grave (principal síntoma), disminución de la cognición y la función motora (2).

A nivel cerebral también se ha de hablar de los astrocitos, los cuales se activan y se transforman en astrocitos reactivos en situaciones patológicas como el Alzheimer, lo que conlleva a un aumento significativo en la expresión de GFAP (Proteína Ácida Fibrilar Glial), una proteína que se encuentra predominantemente en este tipo de células. En condiciones normales los astrocitos son células gliales encargadas de mantener la homeostasis, el metabolismo y protección neuronal, expresando niveles bajos de GFAP (7).

Diversos estudios han demostrado que la activación de los astrocitos puede ocurrir antes que se acumulen los depósitos característicos de A $\beta$  y se formen los ovillos de tau, mostrando así que los astrocitos se activen como respuesta temprana a alteraciones en el cerebro, probablemente desencadenadas por procesos inflamatorios, liberando mediadores como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y especies reactivas de oxígeno (ROS) u otros factores patológicos. Esto nos abre una puerta para el posible diagnóstico temprano de la EA utilizando la medición del GFAP en sangre como marcador precoz de la enfermedad (7,8).

Continuando los mecanismos implicados en el desarrollo de la EA, otros factores patológicos implicados son:

- La disfunción mitocondrial, que contribuye al déficit energético neuronal y al estrés oxidativo, creando un círculo vicioso que promueve la neurodegeneración.
- Alteraciones de la neurotransmisión colinérgica, debido al déficit colinérgico que constituye una característica prominente de la EA, caracterizado por una pérdida significativa de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert y una reducción de los niveles de acetilcolina. Esta disfunción se asocia a un deterioro de la plasticidad sináptica y en los procesos de memoria y aprendizaje. Los niveles de acetilcolinesterasa (AChE) y colina acetiltransferasa (ChAT) correlacionan con la severidad del deterioro cognitivo (9).
- La estimulación excesiva de receptores NMDA (N-metil-D-aspartico) provoca un flujo masivo de Ca<sup>2+</sup>, activando proteasas, lipasas y endonucleasas que desencadenan la muerte neuronal.

- 🌐 La disfunción vascular cerebral, no suministrándose suficiente sangre y nutrientes al cerebro ni eliminar los restos de productos, desencadenando una inflamación crónica por la activación de los astrocitos y la microglía (9).
- 🌐 La resistencia a la insulina a nivel cerebral, caracterizada por una reducción de la señalización del receptor de insulina a pesar de niveles normales o elevados de insulina, constituye un hallazgo frecuente en la EA, demostrando una relación patofisiológica entre la EA y la DM2. Este fenómeno, denominado “diabetes tipo 3”, altera el metabolismo energético neuronal y puede exacerbar la patología amiloide y tau (10).

### **Tratamiento: Convencional vs Nanoterapia**

Los **tratamientos actuales** para la EA, como los inhibidores de la colinesterasa y antagonistas NMDA (como la memantina), solo ofrecen alivio sintomático sin detener la progresión de la enfermedad. Esta limitación, junto con la dificultad de los fármacos para atravesar la BHE, resalta la necesidad de enfoques terapéuticos innovadores. Aquí es donde **la nanotecnología**, un campo en rápida expansión, ofrece un potencial transformador. Las nanopartículas, pueden mejorar la biodisponibilidad, la especificidad y la entrega de fármacos al cerebro, superando obstáculos como la BHE, gracias a su tamaño nanométrico y propiedades personalizables (11,12). En este sentido, esta Revisión tiene como objetivo revisar el estado de la nanoterapia en el tratamiento de la EA destacando su relevancia, los tipos de nanopartículas investigadas, sus mecanismos de acción y los desafíos pendientes.

### **Tipos de nanopartículas investigadas para el tratamiento de la EA**

Gracias a las propiedades únicas que presentan las nanopartículas, estas están siendo investigadas para el tratamiento de la EA, aprovechándolas para abordar diferentes aspectos de la enfermedad.

Tipos	Composición	Características	Aplicaciones y ventajas en la EA
<b>Liposomas</b> (12)	Vesículas esféricas de bicapa de fosfolípidos	Pueden encapsular fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos; superficie modificable con ligandos	Fácil modificación para mejorar la penetración de la BHE y direccionamiento; liberación del fármaco controlada por pH, enzimas, etc.; mejora el perfil farmacocinético con polietilenglicol (PEG)
<b>Nanopartículas Poliméricas</b> (12)	Polímeros biodegradables como nanopartículas de quitosano, nanopartículas de polilactida (PLGA).	Tamaño de <70 nm (quitosano) y pueden recubrirse con tensioactivos (PLGA con Polisorbato-80).	El quitosano y el PLGA presentan una buena biocompatibilidad, biodegradabilidad, fácil modificación para administración dirigida, mejorando así la penetración de la BHE.
<b>Dendrimeros</b> (12,13)	Nanoestructuras ramificadas con núcleo, ramas y grupos funcionales en superficie.	Tamaño fijo; menor viscosidad y mayor solubilidad en agua en comparación con los polímeros lineales.	Su estructura y funcionalidad superficial permiten una carga y direccionamiento de fármacos precisos, mejorando su eficacia y reduciendo su toxicidad; los dendrímeros PAMAM y PEL, por ejemplo, presentan una buena biocompatibilidad y flexibilidad.
<b>Nanopartículas de Oro (AuNPs)</b> (12,13)	Átomos de oro conjugados	Presentan propiedades ópticas únicas, estabilidad química, biocompatibilidad y actividad catalítica; poseen gran superficie y capacidad de unión a proteínas.	Inhiben la agregación de A $\beta$ y se conjugan con anticuerpos para detectar biomarcadores, y presentan potencial para aplicaciones diagnósticas basadas en sus propiedades ópticas.

<b>Puntos Cuánticos (QDs) (12,13)</b>	Átomos de Carbono.	Tamaño pequeño (2-10 nm) y mínima citotoxicidad	Suprimen placas A $\beta$ y protegen células de oligómeros A $\beta$ ; detección temprana de EA (seguimiento de agregación A $\beta$ ); sondas fluorescentes para imagenología; detección electroquímica de biomarcadores (ApoE); actividad de eliminación de ROS.
<b>Otras Nanopartículas (12,13)</b>	Nanopartículas Magnéticas (MNPs) u Óxido de hierro superparamagnéticas (SPIONs); Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs); Nanopartículas Biomiméticas (de albúmina, HDL, exosomas).	Los MNPs y SPIONs presentan mayor biocompatibilidad y solubilidad en comparación con el gadolino Las NPs biomiméticas contienen NPs de albúmina.	Detección de placas de amiloides (MNPs/SPIONs); diversas formulaciones (SLNs) para la mejora de eficacia y memoria; las NPs biomiméticas mejoran la biocompatibilidad y el direccionamiento.

Tabla 1. Tipos de NPs.

### Atravesar la barrera Hematoencefálica

La BHE es el mayor obstáculo en el tratamiento de la EA, ya que limita el paso de la mayoría de los fármacos al cerebro (14). La nanoterapia aborda este desafío mediante varias estrategias:

- 
**Modificación Superficial de las nanopartículas con ligandos específicos:** Ligandos como la transferrina atacan el receptor de transferrina o liposomas recubiertos con apolipoproteína E (ApoE) se une a receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR), estos receptores se encuentran en la superficie de las células endoteliales de la BHE, facilitando la transcitosis mediada por receptor, mediante el cual, la nanopartícula es englobada por la célula y transportada a través de la barrera al cerebro (12).
- 
**Uso de nanopartículas con una carga superficial específica:** La BHE posee una carga superficial negativa, por lo que las nanopartículas con carga positiva (como las de quitosano) pueden interactuar

electrostáticamente con ella, lo que potencialmente mejora su absorción, transcitosis y agregación A $\beta$  (12).

- 🌟 **Encapsulación de fármacos en nanopartículas:** La encapsulación proporciona estabilidad en los experimentos *in vitro* e *in vivo*, protege al fármaco de la degradación en el torrente sanguíneo y facilita su paso a través de la BHE interactuando con los sistemas de transporte (13,15).
- 🌟 **Vías alternativas:** Aquí podemos encontrar la vía intranasal, que ofrece una ruta no invasiva y evita la circulación sistémica de las nanopartículas, permitiendo que lleguen directamente al cerebro a lo largo de las vías nerviosas olfatoria y trigémino. Se ha demostrado la eficacia de este tipo de transporte de fármacos al cerebro y la alta penetración de la BHE con nanopartículas de quitosano (12).



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **Hipótesis**

La aplicación de la nanoterapia en la EA podría resultar esperanzadora para conseguir mejorar el tratamiento de esta patología. Frente a tratamientos convencionales, la encapsulación de fármacos anti-Alzheimer en NPs podría incrementar, entre otros aspectos, su concentración cerebral y permitir reducir los niveles de A $\beta$  así como la citotoxicidad sistémica.

### **Objetivo principal**

Realizar una revisión de la literatura científica en diferentes bases de datos (2020-2025), para evaluar el potencial de mejora a través del uso de nanopartículas en cuanto a biodisponibilidad cerebral y reducción de niveles A $\beta$  y proteína tau hiperfosforilada.

### **Objetivos específicos**

1. Estudio del potencial de las nanopartículas como terapia prometedora, clasificando los tipos que hay y sus mecanismos de transporte a través de la BHE.
2. Comparar la eficacia de las formulaciones con NPs con respecto al fármaco libre en modelos animales de EA.
3. Describir los resultados en base a los parámetros observados en los diferentes ensayos clínicos y revisiones.

## METODOLOGÍA

### Diseño

Este trabajo de fin de grado constituye un análisis exhaustivo de la literatura acerca de la efectividad, seguridad y visión de futuro de las nanopartículas para la mejora del transporte de fármacos al cerebro que pueden atravesar la BHE en el tratamiento de la EA hasta la fecha. Se realizaron búsquedas en diversas bases de datos para llevar una revisión bibliográfica.

### Recopilación de datos

La consulta para la recopilación de información actualizada se realizó a través de bases de datos biomédicas, que avalan una fiabilidad por el gran contenido de artículos en ciencias de la salud, como son Medline (a través de PudMed) y ScienceDirect.

### Estrategia de búsqueda

Se formuló según la metodología PIR a la hora de diseñar la estrategia de búsqueda. Esta metodología se basa en la jerarquización de la pregunta en la base de datos:

- 🌐 **Población (P):** pacientes con Alzheimer.
- 🌐 **Intervención (I):** nanoterapia en I Alzheimer.
- 🌐 **Resultados (R):** efectividad y ventajas del tratamiento respecto a los tradicionales.

Pregunta de búsqueda: ¿Qué efectividad y ventajas presenta la nanoterapia en el abordaje terapéutico de la enfermedad del Alzheimer?

Se siguió planteando los Descriptores de la Ciencia de la Salud (DeCS) y los correspondientes Medical Subject Heading (MeSH) a partir de las palabras clave.

PIR	Palabras clave	DeCS	MeSH
<b>Población</b>	Alzheimer	Alzheimer	Alzheimer Disease
<b>Intervención</b>	Nanoterapia	Nanomedicine Nanoparticles	Nanomedicine Nanoparticles
<b>Resultados</b>	Efectividad y ventajas	Tratamiento	Treatment

Tabla 2. DeCS y MeSH utilizados de búsqueda.

Con la ayuda de los términos MeSH anteriormente descritos, se procede a realizar una búsqueda exhaustiva en las bases de datos, obteniendo las siguientes ecuaciones de búsqueda:

- 🌐 **Medline:** ("Alzheimer Disease"[MeSH Terms] OR alzheimer\*[Title/Abstract] OR "Alzheimer's"[Title/Abstract]) AND ("Nanomedicine"[MeSH Terms] OR "Nanoparticles"[MeSH Terms] OR nanotherap\*[Title/Abstract] OR nanoparticul\*[Title/Abstract] OR nanocarrier\*[Title/Abstract]) AND (therap\*[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR intervention[Title/Abstract] OR drug delivery[Title/Abstract])
- 🌐 **ScienceDirect:** 'alzheimer disease'/exp AND ('nanoparticle'/exp OR 'nanomedicine'/exp) AND ('nanotherapy'/exp OR 'nanocarrier'/exp OR 'treatment'/exp) AND [2020-2025]/py

### **Selección de artículos y estudios**

Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para poder asegurar la calidad y la relevancia de las fuentes utilizadas en la realización de este trabajo. Los criterios previstos han sido aplicados para garantizar artículos y estudios actuales o de gran relevancia, asegurándose el buen desarrollo del trabajo.

#### ***Criterios de inclusión***

- 🌐 Literatura de los últimos 5 años (2020-2025).
- 🌐 Artículos en inglés o en español.
- 🌐 Artículos que se centren en la EA y traten de abordar la enfermedad con la ayuda de nanoterapia/nanomedicina, por medio de nanotransportadores.
- 🌐 Ensayos clínicos y revisiones (narrativas o sistemáticas).

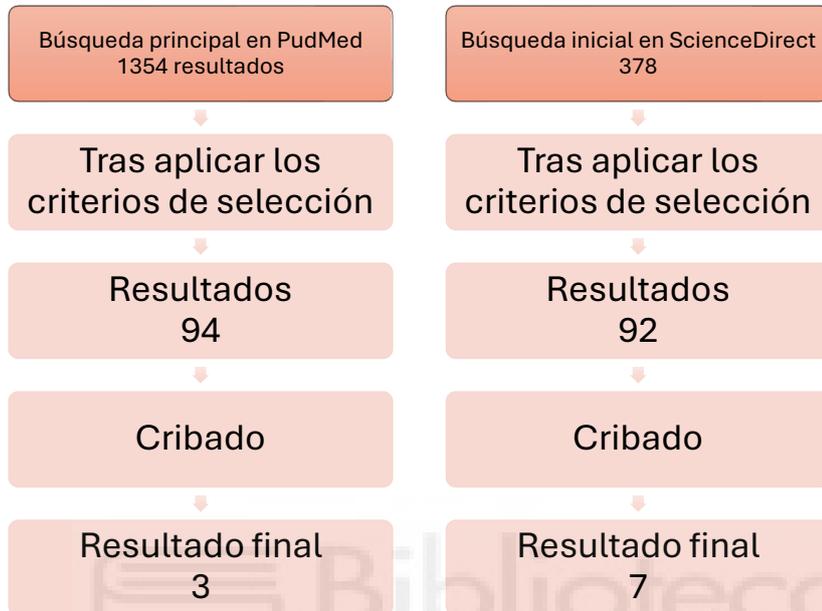
#### ***Criterios de exclusión***

- 🌐 Idioma distinto del inglés o español.
- 🌐 Estudios sin resultados.
- 🌐 Artículos que no sean open Access o no estén disponibles a través del acceso de la UMH.
- 🌐 Otros tipos de tratamientos o artículos generales enfocados al sistema nervioso central (SNC).

 Artículos repetidos.

### **Diagrama de flujo**

Se muestra en la siguiente tabla el proceso de selección y análisis de los artículos y estudios revisados:



*Ilustración 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de Artículos Revisados.*

## RESULTADOS

### Estrategias Basadas en Nanopartículas Lipídicas

En el ámbito de las nanopartículas lipídicas (LNPs) se han desarrollado diversos sistemas como son los liposomas, SLNs, nanoemulsiones, etc. Y representan uno de los sistemas más prometedores para el tratamiento de la EA.

Estudios como el de **Ahmed (2024)** (21) destaca el potencial de las LNPs como vehículos para la administración de ARNip en la terapia de interferencia de ARN (ARNi) para la EA. Al verse limitadas las alternativas terapéuticas en el tratamiento de la EA, esta estrategia busca superar el principal inconveniente a la hora de tratar dicha enfermedad, superar la BHE.

Este proceso se dirige selectivamente a genes implicados en los procesos patológicos de la enfermedad, como la producción de A $\beta$  y la fosforilación de la proteína tau, lo que representa un avance significativo, gracias a la capacidad del ARNip como herramienta reguladora de la expresión génica en la EA.

El mecanismo de acción empleado consiste en el transporte eficaz del ARNip a través de la BHE, dirigiéndose como comentamos a genes clave asociados a esta patología como son APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, APOE, CLU, TREM, SORL1 y BIN1.

Las LNPs pueden ofrecer una terapia potencialmente eficaz para la neuroinflamación cerebral, uno de los principales síntomas del Alzheimer.

Mencionar también las nanopartículas lipídicas sólidas (SLNPs), que mostraron mejorar la entrega de compuestos anti-Alzheimer. Se destaca, por ejemplo, que formulaciones de SLNPs con donepezilo administradas por vía intranasal logran mayor permeación y concentración cerebral que las formulaciones convencionales, reduciendo así los efectos secundarios sistémicos.

**Maisto and Mango (2024)** (18) buscaron atravesar la BHE con moléculas naturales, ya que muchos muestran ser prometedores para la neuroprotección, pero se encuentran con la dificultad de llegar al cerebro. Desarrollan de este modo una estrategia que combina sistemas de nanovesículas lipídicas (liposomas y niosomas) con la administración nariz-cerebro (NtB) como ruta

directa. Con el objetivo de mejorar el transporte de fármacos al cerebro mediante el uso de sistemas coloidales a través de la nariz.

Los liposomas son estructuras formadas por bicapas de fosfolípidos y colesterol, similares a las membranas biológicas. Puede modificarse su superficie con ligandos o polímeros para dirigirse a regiones específicas del SNC y proteger el fármaco de la degradación enzimática.

Los niosomas, son similares a los liposomas, pero por surfactantes no iónicos. Presentan mayor estabilidad física y menor coste, y permiten modificaciones de superficie con por ejemplo el Tween 80 o poloxámeros, para mejorar la permeabilidad a través de la mucosa nasal y el transporte al cerebro consiguiendo una liberación controlada.

La combinación de estas NPs con la administración vía intranasal consigue una conexión directa con el SNC a través de las vías olfatorias y trigéminas, a diferencia del 98% de las moléculas que, de otro modo, no atraviesan la BHE. Con esta estrategia se evita así el metabolismo de primer paso hepático reduciendo la citotoxicidad sistémica. La modificación superficial con polímeros mucoadhesivos mejora la interacción con la mucina, prolongando el contacto entre el fármaco y la mucosa nasal. La combinación con geles termolábiles permite una liberación controlada y mantenida, optimizando la absorción a través de la mucosa nasal.

En la EA es muy importante la plasticidad sináptica, que es la capacidad del cerebro para modificar las conexiones neuronales, y en esta revisión se hace énfasis en ella, ya que la EA se caracteriza por una disminución de la memoria y la función cognitiva.

Se hace mención de que los compuestos naturales podrían ayudar a restaurar la plasticidad sináptica en la EA. Se discuten los posibles beneficios y los desafíos relacionados con su biodisponibilidad con la utilización de compuestos como la curcumina que ha mostrado en estudios rescatar los efectos perjudiciales de A $\beta$  in vitro y mejorar la memoria en modelos animales de EA; la vitamina C que ha demostrado actividad neuroprotectora en varios estudios de enfermedades neurológicas con estrés oxidativo macado, actúa también sobre la neurotransmisión, con participación en la sinapsis, liberación y captación de

monoaminas y catecolaminas, mostrando también actividad directa en la plasticidad sináptica; el resveratrol presenta varias actividades, especialmente la actividad neuroprotectora a través de su actividad inhibitoria sobre la  $\beta$ -secretasa, la generación de intermediarios reactivos de oxígeno y la agregación del péptido A $\beta$ , mejorando el deterioro de la memoria y el aprendizaje espacial inducido por A $\beta$  en ratas.

En general, la revisión muestra ventajas de la combinación de NPs cargadas con compuestos naturales administradas por vía intranasal, destacando que es una estrategia no invasiva que permitiría una mejor adherencia al paciente, consiguiendo mayor biodisponibilidad cerebral, cosa que han demostrado estudios preclínicos en modelos de Alzheimer, mostrando mejoras significativas en tareas de memoria y plasticidad sináptica al usar formulaciones coloidales intranasales frente a formulaciones convencionales por vía oral o parenteral.

Sustancias como la vitamina C o el resveratrol, mencionadas antes, son muy sensibles al calor, la luz y oxígeno, mantienen su actividad antioxidante cuando están encapsuladas en nanovesículas.

### **Estrategia Basadas en Nanopartículas Poliméricas (PLGA, quitosano)**

Las partículas poliméricas como, por ejemplo, las basadas en PLGA o PCL han mostrado liberación sostenida y mejora de parámetros cognitivos en modelos de EA.

**Tezel et al. (2024)** (19), prepararon NPs de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) como vehículos de administración dirigida y sostenida cargadas con memantina (MEM) un antagonista de los receptores NMDA aprobado para el tratamiento actual de la EA. Estas NPs atraviesan la BHE por carga superficial y con liberación controlada. Demostraron capacidad para disolver agregados amiloides *in vitro* y presentar efectos antioxidantes sin citotoxicidad significativa, aumentando la supervivencia celular.

Estudios *in vivo* muestran que NPs poliméricas de PLGA o quitosán cargadas con fármacos anticolinesterásicos (rivastigmina) o péptidos mejoran la entrega al SNC. Estos sistemas en comparación con las formulaciones libres consiguen una liberación controlada del compuesto, consiguiendo así retrasar la aparición del deterioro cognitivo en ratones transgénicos o en modelos inducidos de EA.

Las NPs poliméricas presentan según estudios una potencial biocompatibilidad como portadores en la EA. Pese a la BHE, estas NPs pueden ser funcionalizadas con ligandos que facilitan su paso al cerebro y dirigen los fármacos hacia dianas neuronales, mostrando en modelos experimentales reducciones en la deposición de A $\beta$  y mejora cognitiva.

Tezel et al., para la formulación de las NPs, usaron 2 surfactantes, TPGS (un derivado soluble de la vitamina E) y PVA. Mostraron mayor eficiencia de encapsulación y liberación del fármaco l formulación con TPGS en comparación con PVA. Además, el ensayo de citotoxicidad en células SH-SYY demuestra que las NPs no presentan toxicidad significativa.

**Monek et al. (2020)** (24) revisan NPs poliméricas basadas en quitosano, un biopolímero natural biodegradable y mucoadhesivo. Las NPs de quitosano formuladas por gelación iónica atraviesan la BHE que presenta carga negativa, por transporte por endocitosis mediada por adsorción.

Las NPs de quitosano no sólo sirven para transportar fármaco activo, sino que el propio quitosano presenta propiedades intrínsecas beneficiosas: actividad antioxidante, antiinflamatoria e incluso inhibidora de la agresión A $\beta$ .

Monek et al. desarrollaron ejemplos de combinación de fármacos con las NPs de quitosano, en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. Podemos destacar la rivastigmina un inhibidor de la colinesterasa encapsulada en NPs de quitosano, en estudios que muestran que la formulación con polisorbato 80 aumenta la concentración cerebral del fármaco en un 330% comparado con la administración de la rivastigmina libre, reduciendo así los inconvenientes que esta presenta como son los problemas gastrointestinales. Mostrando una vez más que la nanoencapsulación no solo mejora la eficacia, sino también el perfil de seguridad.

*Tabla 3. Descripción general de las nanopartículas basadas en quitosano desarrolladas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Tabla extraída del artículo de Monek et al. (2020) (24)*

API	Aditivo	Método De Síntesis NP	Tamaño NP (nm)	Morfología NP	Eficacia de encapsulación
rivastigmina	-	Gelación ionotrópica	154	Esférico	96%
	-	Gelación ionotrópica	44	Subsférico	85%
	-	Gelación ionotrópica	184	Esférico a subsférico	86%
	-	emulsificación espontánea	47	no especificado	74 %
galantamina	-	Gelación ionotrópica	182-190	Esférico a subsférico	23%
Tacrina	-	no especificado	no especificado	no especificado	no especificado
	-	Gelación ionotrópica	50	Sub-esférico	42-72 %
	-	emulsificación espontánea	41	Esférico	80%
	-	Gelación ionotrópica	90-100	no especificado	65%
curcumina	BSA	Conjugación basada en la interacción electrostática	145	Esférico	95 %
Piperina	-	Gelación ionotrópica	249	Esférico	82 %
timoquinona	-	Gelación ionotrópica	172	Esférico con superficie lisa	63 %
17 $\beta$ -estradiol	-	Gelación ionotrópica	270	no especificado	65%
Subfragmentos A $\beta$	-	emulsificación y reticulación combinadas	15	Esférico	79 %
sin carga	HA	Autoensamblaje inducido por interacción electrostática	67–698	no especificado	-

Se mencionan métodos para la síntesis de estas NPs, como la gelificación ionotrópica en NPs quitosano-galantamina, quitosano-rivastigmina, y el método de autoensamblaje electrostático. Sin embargo, existen ciertas limitaciones:

- La eficacia de la encapsulación oscila entre el 23% (glantamina) y 96% (rivastigmina), dependiendo del método y surfactante usado, lo que es una variabilidad en la carga de fármaco.
- Con respecto a la estabilidad a largo plazo, se cuestiona la variabilidad clínica al mostrar cierta inestabilidad, como es el caso de la galantamina al almacenarse a temperatura ambiente, que tiende a aumentar el tamaño de la NP produciendo fugas del fármaco. Presenta mayor estabilidad química y física a 4 °C. A diferencia de NPs cargadas con rivastigmina y tacrina, que conservan sus propiedades farmacéuticas a temperatura ambiente (15-20 °C), así como a temperaturas bajas (3-5 °C).
- El artículo menciona la importancia de examinar la toxicidad de las NPs antes de su aplicación clínica, prestando atención a la síntesis de estas sin el uso de aditivos tóxicos, surfactantes o solventes. Como es el caso de NPs de quitosano que se formaron por emulsificación en algunos estudios usando tolueno, que es una neurotoxina muy conocida que puede contribuir al deterioro cognitivo.

En este artículo se vuelve a mencionar la administración por vía intranasal, con el objetivo de evitar el metabolismo hepático y reducir los efectos secundarios. Al presentar el quitosano una mucoadhesividad, retrasa el aclaramiento mucociliar y abre uniones estrechas epiteliales, facilitando el transporte directo al SNC. Estudios confirmaron que las NPs se acumularon en el cerebro y no en hígado o el pulmón tras la administración intranasal. En el caso de las NPs de quitosano cargados con rivastigmina, se demostró una mejora en la administración nasal.

En la encapsulación de piperina en NPs de quitosano, permitió su administración intranasal enmascarando eficazmente la pungencia de la piperina y así esta no producir irritación en la mucosa.

Como mencionamos antes, y visto lo visto, el quitosano no solo es un transportador de alto potencial para la nanoencapsulación y la administración a través de la BHE, sino que también puede actuar como agente terapéutico por sí solo. Como, por ejemplo, las NPs de quitosano-ácido hialurónico inhiben la agregación de A $\beta$ 40 a pH fisiológico al interactuar electrostáticamente con fragmentos peptídicos, mostrando una eficacia del 95% en la viabilidad celular.

Esto sugiere que el quitosano podría usarse en estrategias multifuncionales, combinando liberación de fármacos y modulación de diferentes patologías que tienen en común un proceso neurodegenerativo.

En definitiva, comparando ambos estudios, vemos que las NPs de PLGA aportan liberación controlada y dirigida del fármaco, con alta biocompatibilidad y biodegradabilidad comprobadas (PLGA está aprobado por el FDA). Tezel et al. emplean el surfactante TPGS que mejora la solubilidad de memantina, reduciendo efectos secundarios sistémicos comunes en formulaciones convencionales. En comparación con los tratamientos convencionales, las NPs PLGA podrían superar limitaciones y ofrecer liberación prolongada.

Las NPs de quitosano presentan ventajas complementarias, al ser bioadhesivas, facilitan la administración por vía intranasal, aprovechando la ruta olfatoria para un transporte directo al cerebro. Esto evita el metabolismo del primer paso hepático y reduce la concentración sistémica del fármaco. Y como mencionamos anteriormente, estudios demuestran mejoras cuantitativas como, por ejemplo, la NP de quitosano recubierta con polisorbato 80 aumentó en un 330% la concentración cerebral de rivastigmina respecto a la forma libre.

A pesar de las ventajas que presentan ambas NPs poliméricas, estas también tienen ciertas limitaciones, los sistemas basados en PLGA requieren procesos de síntesis complejos (emulsión con disolventes orgánicos) y el uso de surfactantes adecuados. En las NPs de quitosano, el principal inconveniente es su limitada solubilidad en agua: la mayoría de formas de quitosano se disuelven en medios ácidos ( $\text{pH} < 6,5$ ), lo que complica la formulación farmacéutica.

### **Estrategias basadas en Nanopartículas Metálicas**

**Mun et al. (2025)** (20) buscan abordar la EA mediante la utilización de NPs de oro (AuNPs) cargadas con un compuesto natural, la afzelina, extraída de *Ribes Fasciculatum*, para así mejorar su administración, la permeabilidad, absorción y eficacia de la administración de los fitoquímicos.

Las AuNPs presentan propiedades únicas (estabilidad química y física y biocompatibilidad), funcionalización superficial relativamente fácil con agentes terapéuticos, fármacos, moléculas biológicas y materiales orgánicos, presentando propiedades antiinflamatorias y propiedades ópticas.

Las pruebas de la eficacia de AuNPs-afzelina se realizaron en modelos de ratones macho de EA inducida por escopolamina y los resultados fueron prometedores. Demostrando mejoras significativas en la cognición y memoria, así como efectos neuroprotectores en comparación con la afzelina libre.

En el estudio se realizaron diferentes pruebas para demostrar el potencial de las AuNPs como herramienta para mejorar la eficacia de los compuestos naturales en el tratamiento de la EA.

### **Nanopartículas TPP-FF Multifuncionales**

**Xia et al. (2025)** (17) desarrollaron NPs multifuncionales llamadas TPP-FF, que combinan fenilalanina-fenilalanina con porfina, con el objetivo de frenar el daño provocado por los complejos de péptidos A $\beta$  unidos al cobre (Cu), donde sus complejos pueden catalizar la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) produciendo a su vez muerte neuronal. Estas NPs cumplen múltiples funciones: impiden la aglomeración de monómeros de A $\beta$ , deshacen las fibrillas formadas bajo luz, bloquean la generación de especies reactiva de oxígeno (ROS) generada por Cu $^{2+}$ , y actúan como nanoportadores para la detección del oligómero A $\beta$  (A $\beta$ O).

Desarrollaron la combinación de varias técnicas para monitorear el ensamblaje y desensamblaje de A $\beta$ , entre ellas el ensayo de fluorescencia basada en tioflavina T(ThT) y la microscopía de fuerza atómica. Demostraron el potencial de las NPs TPP-FF para interferir en la agregación de A $\beta$  y para desensamblar las fibrillas de A $\beta$  bajo la incidencia de la luz, mostrando también reducir la producción de radicales libres producidos por A $\beta$ /Cu $^{2+}$ , aplicando así un efecto protector contra uno de los mecanismos patológicos clave de la EA.

Demostraron que las NPs TPP-FF tenían una fuerte capacidad de extinción de fluorescencia hacia el aptámero FAM-ADN unidos a TPP-FF. Esta era una estrategia de fluorescencia para la detección de A $\beta$ O, viendo así una herramienta prometedora para el diagnóstico de la EA.

Este sistema presenta ventajas como la multifuncionalidad, combinando diagnóstico (detección ultrasensible de A $\beta$ O) y terapia (inhibición, degradación y control de ROS) en una sola NPs, mientras que fármacos convencionales aprobados solo ofrecen alivio sintomático y presentan baja permeabilidad de la

BHE y alta toxicidad sistémica. La porfina ofrece un poder quelante superior al de muchos ligandos peptídicos o pequeñas moléculas, atenuando eficazmente el estrés oxidativo.

El estudio se limita a ensayos *in vitro*, lo que supone un factor limitante, faltando información sobre farmacocinética, biodistribución, permeabilidad a través de la BHE y toxicidad crónica en modelos animales.

### **Estrategias basadas en Dendrímeros**

**Mroziak et al. (2024)** (25) encontramos que los dendrímeros han sido empleados como nanotransportadores multifuncionales. Estos autores presentaron el uso de los dendrímeros como estrategia para el tratamiento de la EA frente a las limitaciones actuales que presentan los fármacos aprobados (como donepezilo o memantina) que solo palian síntomas, y alternativas como lecanemab, conllevan riesgos como edemas cerebrales. Ante esto, el uso de los dendrímeros, que son nanoestructuras ramificadas como transportadores terapéuticos o incluso fármacos en sí es prometedor, recuerda al artículo anterior con el quitosano [Monek et al. (24)].

En estudios *in vitro*, que emplean dendrímeros de poliamida PAMAM conjugados con curcumina, se aumentó la solubilidad de este compuesto y se redujo la agregación de A $\beta$  en cultivos neuronales, ejerciendo además un efecto antioxidante sin citotoxicidad adicional.

La administración conjunta de PAMAM con fármacos inhibidores de la colinesterasa (como la tacrina) en modelos animales, mantuvo la actividad terapéutica sobre la acetilcolinesterasa, pero redujo significativamente la toxicidad hepática asociada a la tacrina libre, obteniendo así un perfil farmacológico más favorable. La reducción de la citotoxicidad se consiguió gracias a la administración de generaciones más bajas (G3-G4) de dendrímeros, ya que así se reduce significativamente el número de cargas positivas y se limita la toxicidad.

En ensayos *in vivo*, dendrímeros cargados con péptidos neuroprotectores han logrado cruzar la BHE y modular expresiones génicas neuronales. Estas NPs inhibieron la producción de A $\beta$  en cerebros de roedores y se tradujeron en mejoras en pruebas de aprendizaje espacial.

Estas nanoestructuras presentan una doble función: por un lado, el transporte de medicamentos mejorando su biodisponibilidad, como por ejemplo la tacrina, que fue el primer inhibidor de la AChE registrado por la FDA para el tratamiento de la EA y es el más eficaz. Por otro lado, actúa directamente inhibiendo la formación de placas amiloides. Con esto vemos como que un solo sistema puede atacar múltiples frentes de la enfermedad, algo que los tratamientos convencionales no logran.

La síntesis de dendrímeros se realiza por métodos como la estrategia divergente o convergente, modificando propiedades como carga superficial o hidrofobicidad.

Aquí también se hace mención sobre la administración por vía intranasal para sortear la BHE. Se necesitan más estudios para ver cómo evitar la irritación tras aplicaciones repetidas en humanos, ya que por lo menos en ratones, se observó buena tolerancia.

### **Estrategias Basadas en Nanopartículas Biomiméticas**

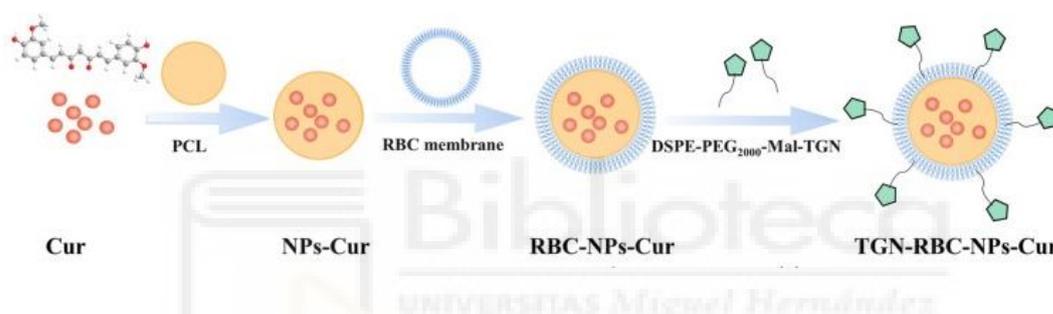
Se han desarrollado también NPs recubiertas con membranas celulares (por ejemplo, de glóbulos rojos) para camuflar el nanofármaco ante el sistema inmune.

**Gu et al. (2024)** (16) aprovecharon la biodisponibilidad y la baja inmunogenicidad de los GR en su ensayo para lograr mejorar la eficacia de transporte de fármacos en el tratamiento de la EA. Para mejorar aún más la eficacia, se modificaron con péptido TGN, que es una molécula que facilita el transporte a través de la BHE. Estas NPs biomiméticas cargadas de fármacos anti-Alzheimer mostraron prolongación del tiempo de circulación y mejor penetración cerebral, potenciando la acumulación de fármaco en las regiones lesionadas.

Gu et al. (2024) (16) realizaron investigación tanto *in vitro* como *in vivo*, motivada por la dificultad de los tratamientos actuales para la EA de atravesar la BHE para así permitir la llegada de fármacos al cerebro. Con este fin han ingeniado una forma prometedora de administración de fármacos utilizando NPs recubiertas de glóbulos rojos (GR) para entregar curcumina (Cur) a través de la BHE. El acondicionamiento de las nanopartículas consistió en la utilización de membranas de GR para recubrirlas, aprovechando la biodisponibilidad y la baja inmunogenicidad de los GR, actuando estos como mensajeros silenciosos para

así mejorar la eficacia del sistema de administración. Para mejorar aún más el sistema, se modificaron las NPs con péptido TGN, que es una molécula que facilita el transporte a través de la BHE.

El esquema de preparación de TGN-RBC-NPs-Cur se ilustra en la **figura 1**. Donde primero se obtuvieron utilizando el tratamiento hipotónico y el método de doble emulsión las membranas de RBC (capa externa) y las Nos-Cur (núcleo interno). Para mejorar la eficacia de focalización del nanosistema de administración de fármacos, un conjugado funcional sintetizado, DSPE-PEG<sub>2000</sub>-Mal-TGN, se vinculó a la modificación de superficie RBC-NPs-Cur a través de una reacción de sustitución nucleófila ente el grupo maleimida de PEG y el grupo sulfhidrilo del péptido TGN.

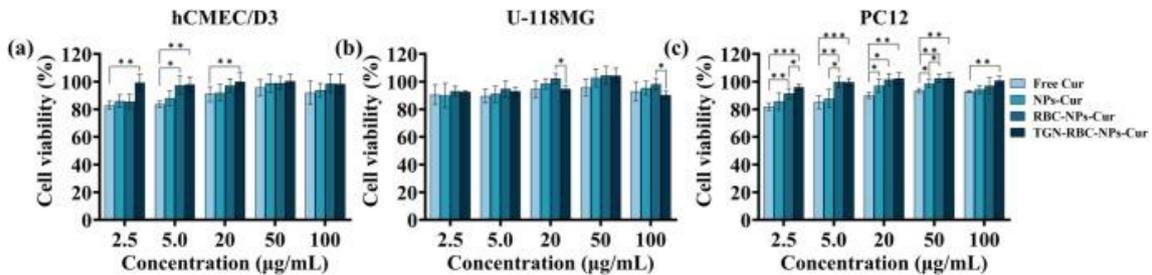


**Figura 1.** Proceso de formación del sistema TGN-RBC-NPs-Cur. Extraído del artículo Gu et al. (2024) (16).

En primer lugar, *in vitro*, se utilizó un modelo de co-cultivo de la BHE, un sistema que imita la BHE, comparando NPs con y sin TGN, con el objetivo de analizar las propiedades de liberación del fármaco. En lugar de soltarla de golpe como haría el fármaco libre, el sistema TGN-GR-NPs-Cur actúa realizando una liberación controlada, ayudando a que no se pierda fármaco durante la administración *in vivo*, consiguiendo así una mayor acumulación del fármaco en el punto diana. Además, tanto las NPs con TGN como sin este mostraron un perfil de liberación similar, lo que nos dice que añadir el péptido no modifica la forma en que la Cur se va soltando.

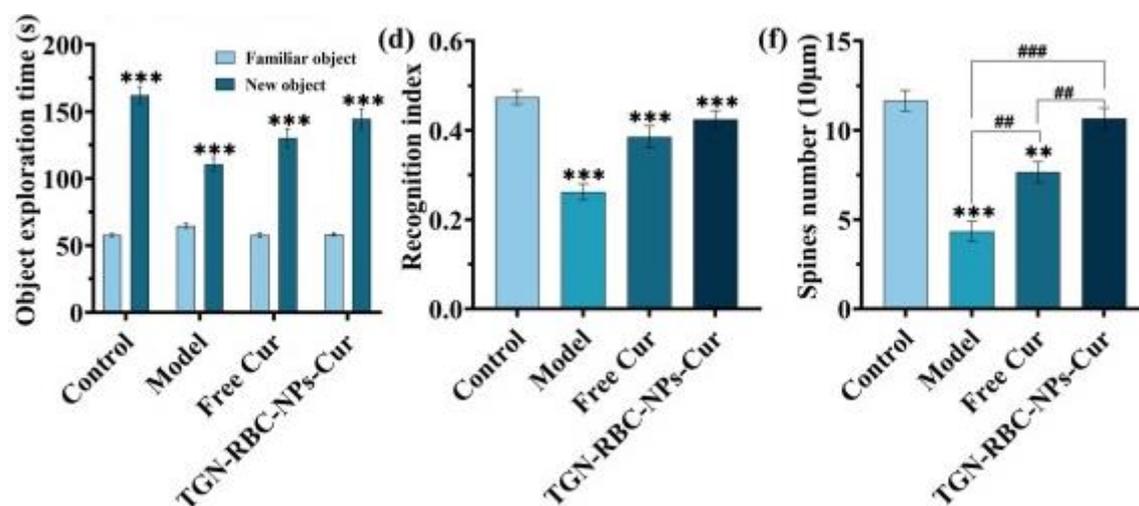
Por otro lado, como se muestra en la **figura 2**, se evaluó el perfil de toxicidad, y se realizó mediante la prueba MTT en tres líneas celulares: hCMEC/D3, U-118MG y PC12. Mostraron prácticamente inocuidad, en comparación con la Cur libre, que en las células endoteliales y PC13 causó mayor inhibición,

especialmente a altas dosis. Eso es posible gracias a que las NPs dosifican la Cur poco a poco, y no de forma pasiva como haría el fármaco libre en la célula.



**Figura 2.** Comparación del perfil de toxicidad. Extraído del artículo Gu et al. (2024) (16).

En segundo lugar, *in vivo*, se llevó el estudio en ratones que tenían síntomas parecidos a la EA, y los resultados fueron prometedores. Las NPs modificadas con TGN consiguieron entregar la cumarina al cerebro sin dificultad, mostrando una mayor concentración en el cerebro en comparación a la Cur libre, así como efectos neuroprotectores en los ratones, además de ralentizar el avance de la EA y mejorar déficits de la memoria. Esto se confirmó gracias a que el tiempo de exploración de diferentes ratones para un nuevo objeto se incrementó significativamente en comparación con el objeto familiar como nos muestra la **figura 3**.



**Figura 3.** Tiempo de exploración de objetos de diferentes ratones (s), índice de reconocimiento de objetos nuevos de diferentes ratones (d) y cuantificación de la densidad de espinas dendríticas (f). Extraído del artículo Gu et al. (2024) (16).

**Almehdi et al. (2025)** (23) realizan una revisión sobre NPs biogénicas de extractos vegetales como estrategia para superar limitaciones en el tratamiento de la EA, asegurando así una reducción en la toxicidad del uso de NPs, punto mencionado en el artículo [Mazahir et al. (2024) (22)]. La elección de extractos vegetales no solo reduce la toxicidad ocasionada al usar reactivos tóxicos para la síntesis de NPs (de óxido de zinc o hierro), sino que aprovecha metabolitos secundarios (flavonoides, terpenos) que actúan como agentes reductores y estabilizantes, haciendo mención para darle peso a hallazgos recientes como compuestos del té verde que mejoraron la estabilidad y biocompatibilidad de las NPs (epigallocatequina-3-galato).

Y por otro lado se comentan las ventajas de los fitocompuestos como potentes agentes terapéuticos, ya que estos han mostrado un gran potencial anti-EA, y se ven limitados tras su administración por vía oral por su baja solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad. Se mencionan compuestos como la curcumina que se encuentra en la cúrcuma, el EGCG que se encuentra en el té verde, el resveratrol que se encuentra en las uvas y la quercetina que se encuentra en las cebollas rojas.

A pesar de las grandes ventajas que presentan los fitocompuestos como la de provenir de fuentes naturales, poseer fuertes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y los efectos neuroprotectores, pueden presentar también desventajas como la biodisponibilidad limitada, la interacción con otros fármacos y la falta de una estandarización o control de calidad.

En la revisión se hace una llamada a la acción para el desarrollo de procesos no tóxicos y ecológicos para la síntesis de NPs, debido a las numerosas desventajas que presentan los métodos convencionales. Este nuevo método es conocido como enfoque biogénico, que utiliza plantas medicinales para la producción de sustancias químicas útiles para el tratamiento de la EA.

Los principales beneficios de la síntesis biogénica son la velocidad, eficacia, seguridad y capacidad para producir NPs con morfología y tamaños distintos. El artículo destaca el papel de las NPs en la modulación de las vías como PI3/Akt, promoviendo la depuración A $\beta$  regulando así la supervivencia neuronal y la degradación amiloide. También reduce el estrés oxidativo modulando Nrf2/eap1,

regulando la respuesta antioxidante. Como por ejemplo NPs de PLGA cargadas con memantina muestran reducción de las placas amiloides en modelos animales [Tezel et al. (2024) (19)].

Viendo esto, el artículo propone la combinación de NPs con fitocompuestos para potenciar los efectos neuroprotectores. Como por ejemplo estudios demuestran que AgNPs biosintetizadas con *Kickxia elatine* poseen actividad anti-amiloidogénica y antioxidante sin citotoxicidad en líneas SH-SY5Y (26).

Con esto se concluye la necesidad de más estudios para potenciar este campo de la investigación y poder realizar más ensayos in vivo.

### **Estrategias de Administración para Atravesar la BHE**

El tipo de NP utilizada no es lo único que nos asegura una mejor eficacia a la hora de querer abordar la EA. Entra también en juego la vía de administración empleada, ya que influye directamente sobre la biodisponibilidad cerebral, el perfil farmacocinético y los posibles efectos adversos sistémicos.

**Mazahir et al. (2024) (22)**, realizan una revisión donde se discuten diferentes estrategias, modelos para poder atravesar la BHE tanto *in vitro* como *in vivo* y aspectos regulatorios para el desarrollo de NPs para el tratamiento de la EA.

Una vez más se hace mención del problema principal a la hora de administrar fármacos al cerebro, la BHE como principal obstáculo. Por esa razón entra el estudio de las NPs al presentar estas ventajas para el abordaje de esta enfermedad. Ventajas como que por su tamaño nanométrico permiten atravesar la BHE de diversas maneras, facilitando la funcionalización y carga de fármacos, permitiendo también controlar la liberación sostenida del fármaco, protegiéndolo también de su degradación antes de llegar al punto actuación.

En este artículo se detallan diferentes estrategias para atravesar la BHE:

#### ***Modificación Superficial con Ligandos Específicos***

Es una de las estrategias más efectivas, involucra la modificación superficial de NPs con ligandos específicos.

Ligandos como la transferrina se dirigen al receptor de transferrina, mientras que liposomas recubiertos con apolipoproteína E (ApoE) se unen a receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). Estos receptores, ubicados en la superficie de las células endoteliales de la BHE, facilitan la transcitosis mediada por receptor, donde la NP es incorporada por la célula y transportada a través de la barrera al cerebro.

### ***Interacción electrostática***

Transporte por endocitosis mediado por receptores: consiste en la funcionalización de la superficie de NPs con ligandos que se unen a receptores específicos de la BHE (receptores de insulina, folato, lipoproteína y transferrina).

**Gu et al. (2024)** (16) desarrollaron un sistema prometedor utilizando NPs recubiertas de GR para entregar curcumina a través de la BHE. Las NPs fueron modificadas con péptido TGN, una molécula que facilita el transporte a través de la BHE. El sistema TGN-GR-NPs-Cur actuó realizando una liberación controlada, ayudando a evitar la pérdida de fármaco durante la administración *in vivo* y consiguiendo acumulación en el punto diana.

### ***Utilización de carga Superficial***

Transporte por endocitosis mediada por adsorción: Se realiza utilizando la carga superficial de las NPs (carga positiva) para interactuar con la BHE (carga negativa).

La BHE posee una carga superficial negativa, por lo que las NPs con carga positiva (como las de quitosano) pueden interactuar electrostáticamente con ella, mejorando potencialmente su absorción y transcitosis. Las NPs de quitosano han demostrado alta penetración de la BHE con efectos beneficiosos en la agregación A $\beta$ .

### ***Administración Intranasal***

La vía intranasal se considera no invasiva. Por esta vía se evita el primer paso hepático y es un acceso directo al SNC. Obteniendo como resultado una mayor acumulación cerebral y menor toxicidad sistémica.

Múltiples estudios mencionan esta vía, como es el caso de la utilización de NPs de quitosano, mostrando alta penetración de la BHE.

Por otro lado, en la revisión de **Mazahir et al. (2024)** (22), también se menciona las limitaciones que pueden presentar las NPs debido a la seguridad o toxicidad de estas, subrayando la necesidad de una evaluación de la citotoxicidad, genotoxicidad, inmunogenicidad y toxicidad a largo plazo. Como por ejemplo las NPs de poliestireno causan disfunción mitocondrial derivada del estrés oxidativo.

Destacan la importancia de potenciar la investigación en los modelos *in vitro* e *in vivo* para evaluar la permeabilidad de la BHE por parte de las NPs, al ser estos modelos herramientas cruciales para predecir el avance de este tipo de estrategia en el tratamiento de la EA y así poder optimizar el diseño llevándolo a la clínica.

Y para poder llevarlo a la clínica se han de tener en cuenta los aspectos regulatorios para las NPs por las agencias reguladoras (FDA, EMA), que todavía están adaptando las directrices. Los estudios de toxicidad, control de fabricación y calidad, seguridad y eficacia, son aspectos a tener en cuenta a la hora de querer llevarlo a la clínica y, para ello, hay que evaluar de forma individualizada dada la diversidad de las NPs.



## Documentos que aportan Evidencia

**Tabla 5:** Tabla resumen de los estudios seleccionados e incluidos en la revisión y sus características relevantes.

<b>Estrategia</b>	<b>Título, año de publicación y autores</b>	<b>Tipo de publicación</b>	<b>Población/prueba</b>	<b>Intervención/Mecanismo</b>	<b>Resultados</b>
<b>Nanopartículas Lipídicas</b>	Administración de ARN interferente pequeño mediada por nanopartículas lipídicas como posible terapia para la enfermedad de Alzheimer, <b>2024</b> (21)  Tanvir Ahmed.	Revisión.	EA. <i>In vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Uso de pequeñas partículas de ARN de interferencia (ARNip) transportadas con nanopartículas lipídicas (LNPs).	El transporte de ARNip con LNPs han demostrado una mejora en la captación celular y protección de la degradación de ARNip. Varios estudios han demostrado la efectividad de ARNip mediada por LNPs para reducir los niveles A $\beta$ y mejorar la función cognitiva en los modelos animales de EA.
	SLNPs-Donepezilo intranasal (21)  Tanvir Ahmed.	Revisión.	EA. <i>In vivo</i> .	SLNPs recubiertas, administración intranasal para esquivar el metabolismo del primer paso hepático.	Formulaciones SLNPs con donepezilo lograron mayor concentración cerebral y menor toxicidad sistémica con respecto a los tratamientos convencionales.
	Estrategia de nariz a cerebro acoplada a un sistema nanovesicular para la administración de productos naturales: Enfoque en la plasticidad sináptica en la enfermedad de Alzheimer, <b>2024</b> (18)  Nunzia Maisto y Dalila Mango.	Revisión.	Modelos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> de la EA.	Estrategias en la administración de fármaco al cerebro; productos naturales que han demostrado efectos neuroprotectores; estrategia de combinar nanovesículas (liposomas, miosomas) con la vía de administración de nariz a cerebro para poder atravesar la BHE.	Las moléculas naturales presentan un mayor potencial si se administran de nariz al cerebro (NtB) acoplada a sistemas nanovesiculares, siendo segura y no invasiva para mejorar la biodisponibilidad cerebral, protegiendo estos sistemas a los fármacos de la degradación, mejorando la permeación a través de la mucosa nasal y facilitar su acumulación en el SNC.
<b>Nanopartículas Poliméricas</b>	Preparación y caracterización <i>in vitro</i> de nanopartículas de PLGA cargadas con clorhidrato de memantina para la enfermedad de Alzheimer, <b>2024</b> (19)  Gizem Tezel, Silla Ulutürk, Tuba Reçber Selin, Seda Timur, Emirhan Nemitlu, Güneş Esendağlı, Sıla Gülbağ Pınar, Hakan Eroğlu.	Estudio experimental preclínico.	Estudios <i>in vitro</i> utilizando células SH-SY5Y (una línea celular de neuroblastoma humano).	Desarrollo y caracterización de NPs de PLGA cargadas con memantina (MEM), que atraviesan la BHE por carga superficial.	Las NPs mostraron características favorables en términos de tamaño, morfología, eficacia de encapsulación y liberación <i>in vitro</i> del fármaco; la comparación de los tensioactivos (TPGS y PVA), demostró que los TPGS mejoraban la eficacia de encapsulación y liberación del fármaco; en los estudios citotóxicos <i>in vitro</i> en la línea células SH-SY5Y se mostró que las formulaciones podrían proporcionar una estrategia dirigida y sostenida del fármaco sin inducir efectos citotóxicos significativos.
	Uso de nanopartículas biodegradables basadas en quitosano en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, <b>2020</b> (24)  Manek, Ferenc Darvas, Georg A Petroianu.	Revisión.	Modelos <i>in vitro</i> : células neuroblastomas humanas (SH-SY5Y), células endoteliales de cerebro de rata RBE4.	NPs de quitosano recubiertos con polisorbato 80 cargadas con compuestos como la curcumina, piperina, galantamina.	Las NPs de quitosano presentan grandes promesas en el tratamiento de la EA, siendo estas no meras transportadoras sino también colaboran en la lucha contra esta enfermedad, su combinación con

			Modelos <i>in vivo</i> : ratones transgénicos y ratas con EA inducida por escopolamina.		componentes como el polisorbato 80, aumenta la capacidad junto con el fármaco cargado en las NPs de reducir los avances de la EA.
<b>Nanopartículas Metálicas</b>	<p><i>Funciones cognitivas y de memoria mejoradas mediante la administración de afzelina mediada por nanopartículas de oro a través de vías de modulación sináptica en modelos murinos con enfermedad de Alzheimer, 2025 (20)</i></p> <p>Ju Hee Mun, Min Jun Jang, Won Seok Kim, Seong-Seop im, Bonggi Lee, Hyun Seon Moon, Soo-Jin Oh, Cheol-Hui Ryu, Kyung Su Park, Ik-Hyun Cho, Cyu-Sang Hong, Chun Whan Choi, Changhyuk Lee y Min Soo kim.</p>	Estudio experimental preclínico.	<i>In vivo</i> : Modelos de ratón de EA inducida por escopolamina.	Administración central de nanopartículas de oro (AuNPs) cargadas con afzalina (AuNPs-afzelina).	La administración de AuNPs-afzelina mejoró la cognición y la memoria en comparación con la administración de afzelina sola en ratones con EA inducida por escopolamina; también mostró efectos neuroprotectores superiores, rescatando células neuronales maduras y recuperando la disfunción colinérgica en comparación con la afzelina sola; este estudio demuestra el potencial de esta combinación como un enfoque terapéutico prometedor para el deterioro cognitivo.
<b>Nanopartículas Multifuncionales</b>	<p><i>Nanopartículas multifuncionales de fenilalanina-fenilalanina sustituidas con porfirina para aplicaciones diagnósticas y terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer, 2025 (17)</i></p> <p>Ning Xia, Yaliang Huang, Cancan He, Yadi Li, Suling Yang, Lin Liu.</p>	Estudio experimental <i>In vitro</i> .	<i>In vitro</i> : todo el estudio es realizado en ausencia de animales o ensayos clínicos.	Desarrollo de NPs de Fenilalanina-fenilalanina sustituidas con porfina (TPP-FF NPs).	Las NPs de TPP-FF demostraron inhibir la formación de A $\beta$ a partir de monómeros; limitaron eficazmente la generación de ROS catalizada por el complejo A $\beta$ /Cu $^{2+}$ ; mostraron poder usarse en la detección selectiva de A $\beta$ O.
<b>Dendrímeros</b>	<p><i>Dendrímeros: nuevos enfoques terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, 2024 (25)</i></p> <p>Magdalena Mroziak, Gracjan Kozłowski, Weronika Kołodziejczyk, Magdalena Pszczołowska, Kamil Walczak, Jan Aleksander Beszlej, Jerzy Leszek.</p>	Revisión.	Modelos <i>in vitro</i> y modelos <i>in vivo</i> .	Uso de dendrímeros como fármacos en sí o como sistema de administración de fármacos como la carbamazepina y tacrina, para el tratamiento de la EA, y también el uso de dendrímeros para transportar ARNi.	Los dendrímeros pueden ser potentes nanotransportadores, mostrando que mejoran la biodisponibilidad del fármaco y con eso reducir las concentraciones administradas y por ende la toxicidad, y también han demostrado tener por sí solos efectos potenciales en el tratamiento de la EA, actúa directamente inhibiendo la formación de placas amiloide.
<b>Nanopartículas Biomiméticas</b>	<p>Nanotransportadores recubiertos de membrana de eritrocitos modificados por TGN para la enfermedad de Alzheimer, 2024 (16).</p> <p>Jinlian Gu, Chang Yan, Shun Yin, Hao u, Chi Liu, Ao Xue, Xia Lei, Ning Zhang y Fang Geng.</p>	Estudio experimental Preclínico.	<i>In vitro</i> : células PC12 tratadas con A $\beta$ <sub>25-35</sub> .  <i>In vivo</i> : Modelos animales, ratas Sprague-Dawley hembra y ratones kunming macho con EA.	Creación de NPs de policarprolactina (PCL) cargadas con curcumina (Cur), recubiertas con membrana de eritrocitos (glóbulos rojos, RBC) y la superficie fue modificada funcionalmente con un péptido llamado TGN (TGNYKALHPHN).	TGN-RBC-NPs-Cur es una estrategia terapéutica prometedora para retrasar la progresión de la EA, al conseguir transportar eficazmente la Cur al cerebro.
	<p><i>Enfoques nanoterapéuticos inteligentes para combatir la enfermedad de Alzheimer y superar los obstáculos existentes: un nuevo enfoque ecológico, 2025 (23)</i></p> <p>Ahmed M Almehdi, Doha H Aboubaker, Rania Hamdy, Ali El-Keblawy.</p>	Revisión.	Modelos <i>in vitro</i> : células neuroblastomas humanas (SH-SY5Y), células PC12.  Modelos <i>in vivo</i> : ratones transgénicos y ratas inyectadas con A $\beta$ .	Combinación de NPs biogénicas de extractos vegetales con fármacos aprobados y NPs con fitocompuestos	Las NPs mostraron resultados prometedores, reduciendo la carga A $\beta$ en el cerebro y los marcadores de estrés oxidativo, y brindaron neuroprotección.

<p><b>Métodos para atravesar la BHE</b></p>	<p><i>Desarrollo de nanomedicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: razón de ser, estrategias, retos y aspectos regulatorios, 2024 (22)</i></p> <p><i>Farhan Mazahir, Md Imtiyaz Alam, Awesh Kumar Yadav</i></p>	<p>Revisión.</p>	<p>Análisis de retos y regulación FDA/EMA para la traslación clínica de NPs en EA. Destaca la vía intranasal y necesidad de estandarización.</p>	<p>Desarrollo de nanomedicina para el tratamiento de la EA, incluyendo estrategias para atravesar la BHE, tanto modelos in vitro e in vivo y como aspectos regulatorios.</p>	<p>Las NPs presentan un gran potencial en el tratamiento de la EA. Tienen sus ventajas, pero también presentan desventajas. Se menciona la administración vía nasal como estrategia prometedora. La FDA regula la calidad, seguridad y eficacia de las NPs.</p>
---	--	------------------	--	--	---



## DISCUSIÓN

Tras la revisión bibliográfica de la nanoterapia como estrategia prometedora en el abordaje de la EA en bases de datos bien reconocidas y fiables, se recuperaron un total de 10 documentos científicos entre revisiones y artículos originales.

Ante el complejo panorama de la EA, una enfermedad neurodegenerativa muy prevalente que sigue presentando desafíos a la medicina moderna y que se prevé vaya en aumento en las próximas décadas, llega la nanoterapia como una nueva esperanza ante las limitaciones de los tratamientos convencionales, como su incapacidad para modificar la progresión de la enfermedad y los efectos adversos derivados de su uso. Y es que, mientras fármacos como la memantina o los inhibidores de colinesterasa siguen siendo paliativos, las NPs buscan y han demostrado tener potencial para tratar la etiología del problema: la acumulación de A $\beta$ , los ovillos tau hiperfosforilado y la neuroinflamación.

Uno de los avances más significativos y que hemos mencionado en todos los artículos, es la capacidad de las NPs para cruzar la BHE. Estudios como el de Gu et al. (2024) demuestran que funcionalizar NPs con ligandos como el péptido TGN o recubiertas con membranas de eritrocitos no solo mejoraban el transporte del fármaco al cerebro, sino que reducía la toxicidad sistémica. Además, la forma de administración nasal como es el caso de la administración de NPs de oro cargadas con afzalina en modelos murinos, mostraron eficacia superior a la administración tradicional, acumulando hasta 330% más de fármaco en el cerebro. Estos descubrimientos dan peso a las esperanzas depositadas en las NPs.

Frente a los tratamientos convencionales, las NPs presentan ventajas que no podemos dejar pasar por alto: la estabilidad que brindan de las concentraciones terapéuticas que consiguen gracias a su capacidad de liberación controlada, aseguran protección ante la degradación de fármacos frágiles como la curcumina, consiguiendo así que llegue mayor concentración al cerebro, y la posibilidad de combinar múltiples agentes en una sola plataforma. Por ejemplo, los dendrímeros [Mroziak et al. (25)] no solo transportan tacrina, sino que también inhiben directamente la agregación de la proteína beta amiloide,

abordando dos frentes patológicos simultáneamente. Sin embargo, las NPs también presentan puntos flacos, como es la variabilidad en la encapsulación de los fármacos, oscilando entre el 23% y el 96%, y la posible neurotoxicidad de materiales como en el caso de las NPs metálicas.

Los desafíos técnicos y regulatorios siguen siendo enormes. La reproducibilidad en la fabricación de las NPs, la falta de modelos animales que repliquen fielmente la patología en humanos y la ausencia de protocolos estandarizados para evaluar su seguridad a largo plazo dificultan su traslación clínica. Por eso, las agencias como la FDA siguen adaptando las directrices para nanomedicamentos, lo que genera cierta incertidumbre en las aprobaciones de estos.

No obstante, las perspectivas son prometedoras como se ha ido repitiendo en diferentes secciones de esta revisión, pero no se puede todavía cantar victoria, ya que queda mucho camino por delante. Terapias multifuncionales, como las NPs de porfirina que combinan diagnóstico y tratamiento, podrían revolucionar el manejo de la EA. Además, cabe destacar que la administración intranasal es una estrategia muy prometedora que evita el primer paso hepático y facilita atravesar la BHE. Para más avances se necesita un marco regulatorio y como se ha mencionado anteriormente, la FDA todavía no tiene protocolos específicos para NPs.

En definitiva, esta revisión evidencia el potencial de las NPs y muestra los límites de esta aproximación actualmente. Así mismo, revisiones como la que elaboraron Almehdi et al. (2025) (23), propone la combinación de NPs con fitocompuestos para potenciar los efectos neuroprotectores, así como la síntesis de las NPs con moléculas naturales. Los estudios que se realizan durante los próximos años serán clave para delimitar el posicionamiento de este nuevo abordaje en el contexto del tratamiento de la EA.

## **CONCLUSIONES**

### **1. Eficacia de las NPs**

La nanoterapia ha demostrado eficacia considerable en modelos preclínicos *in vitro* e *in vivo* para abordar la EA. Las diferentes NPs (lipídicas, poliméricas, metálicas, biomiméticas y dendrímeros, han logrado encapsular y transportar fármacos, reduciendo la agregación del péptido A $\beta$  y la fosforilación de la proteína tau.

Cada una de las NPs presenta ventajas y resultados prometedores, pero hay que destacar las biomiméticas y las multifuncionales, donde las primeras permiten por su capacidad de imitar estructuras biológicas endógenas, evadir el sistema inmune, mientras que las segundas permiten combinar diagnóstico y terapia.

### **2. Seguridad y tolerancia**

Las NPs han demostrado mejorar notablemente el perfil de seguridad de los fármacos, protegiendo al principio activo de una degradación antes de llegar al lugar de acción y reducir la citotoxicidad sistémica. Sin embargo, la seguridad a largo plazo por la acumulación de NPs en el cerebro sigue siendo uno de los problemas por los que la traslación a la clínica sigue frenada.

### **3. Beneficios a largo plazo**

Con los estudios realizados, las NPs prometen modificar el curso de la enfermedad, a diferencia de los tratamientos convencionales que solo se limitan a paliar los síntomas. Estudios *in vivo* han mostrado resultados positivos en la función cognitiva y reducción de los marcadores patológicos.

### **4. Limitaciones actuales y desafíos**

A pesar de los resultados en la preclínica, existen importantes limitaciones. El principal es la traslación de los hallazgos preclínicos a la práctica clínica en humanos. La complejidad de la BHE sigue siendo un obstáculo, y la eficacia en modelos animales no siempre se replica en pacientes. Y también existe el factor económico como también las complicaciones relacionadas en la producción de

NPs a gran escala con características homogéneas y estables, así como establecer marcos regulatorios claros para la aprobación de estos compuestos.

### **5. Vías de administración y direccionamiento selectivo**

Se considera que una NPs es eficaz por su capacidad de llegar al SNC de forma selectiva sin afectación sistémica. Por eso se modifican superficialmente con ligandos específicos. Y destacar la vía intranasal, que se presenta como alternativa no invasiva y muy prometedora, ya que permite el transporte directo al cerebro a través de las vías olfatoria y trigeminal, evitando el paso del metabolismo de primer paso hepático.

### **6. Expectativas**

Se espera que las NPs multifuncionales sean capaces de combinar agentes anti-amiloides, anti-tau y antiinflamatorios en una única formulación.

El futuro de la nanoterapia es prometedor. Después de todo lo visto, se han de desarrollar más estudios e invertir más en investigación para lograr mejores resultados, esto dependerá de colaboraciones multidisciplinares. Y con eso, aumentar la esperanza de obtener terapias que ralenticen o incluso reviertan la EA.

## Bibliografía

1. Aguzzi CS, Anstey KJ, Atri A, Barbarino P, Benoist C, Brijnath B, et al. World Alzheimer Report 2024 Global changes in attitudes to dementia Contributors: Survey translators.
2. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 2021 Apr 24 [cited 2025 Feb 9];397(10284):1577. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8354300/>
3. Inicio [Internet]. [cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://www.sen.es/>
4. La enfermedad - CEAFA [Internet]. [cited 2025 Feb 10]. Available from: <https://www.ceafa.es/es/el-alzheimer/la-enfermedad-alzheimer>
5. Jansen IE, Savage JE, Watanabe K, Bryois J, Williams DM, Steinberg S, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet*. 2019 Mar 1;51(3):404–13.
6. Sims R, Hill M, Williams J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Mar 2];23(3):311–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112059/>
7. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* 2023, Vol 12, Page 1309 [Internet]. 2023 May 4 [cited 2025 Mar 3];12(9):1309. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/9/1309/htm>
8. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2025 Mar 31];14(4):388. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5909703/>
9. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Mar 31];23(22):13954. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9697769/>
10. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
11. En Farmacia G, En B, En N, Alzheimer EL, Joan D'alacant S, Molina N, et al. FACULTAD DE FARMACIA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS. 2020;
12. Mir Najib Ullah SN, Afzal O, Altamimi ASA, Ather H, Sultana S, Almalki WH, et al. Nanomedicine in the Management of Alzheimer's Disease: State-of-

- the-Art. *Biomedicines* 2023, Vol 11, Page 1752 [Internet]. 2023 Jun 18 [cited 2025 Apr 22];11(6):1752. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/6/1752/htm>
13. Hu L, Tao Y, Jiang Y, Qin F. Recent progress of nanomedicine in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 22];11:1228679. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10340527/>
  14. Zhou Z, Kihara AH, Puranik N, Yadav D, Song M. Advancements in the Application of Nanomedicine in Alzheimer's Disease: A Therapeutic Perspective. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 14044 [Internet]. 2023 Sep 13 [cited 2025 Apr 22];24(18):14044. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/18/14044/htm>
  15. Debernardo-Hurtado C, Kuribreña-Morales P, Ibarra-Zamora A, Cervantes-Díaz-Barriga I, Talavera-Paulin M. Alternativas terapéuticas actuales con nanopartículas poliméricas para el tratamiento de Alzheimer y Parkinson. Año. 2022(1).
  16. Gu J, Yan C, Yin S, Wu H, Liu C, Xue A, et al. Erythrocyte membrane-coated nanocarriers modified by TGN for Alzheimer's disease. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 May 6];366:448–59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365923008143#s0195>
  17. Xia N, Huang Y, He C, Li Y, Yang S, Liu L. Multifunctional porphyrin-substituted phenylalanine–phenylalanine nanoparticles for diagnostic and therapeutic applications in Alzheimer's disease. *Bioorg Chem* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 May 9];154:108065. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206824009702#s0010>
  18. Maisto N, Mango D. Nose to brain strategy coupled to nano vesicular system for natural products delivery: Focus on synaptic plasticity in Alzheimer's disease. *J Pharm Anal* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 May 9];14(12):101057. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177924001540?via%3Dihub#sec6>
  19. Tezel G, Ulutürk S, Reçber T, Timur SS, Nemutlu E, Esendağlı G, et al. Preparation and in vitro characterization of memantine HCl loaded PLGA nanoparticles for Alzheimer's disease. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 May 16];100:106142. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224724008116?via=ihub>
  20. Mun JH, Jang MJ, Kim WS, Kim SS, Lee B, Moon HS, et al. Enhanced Cognitive and Memory Functions via Gold Nanoparticle-Mediated Delivery

of Afzelin through Synaptic Modulation Pathways in Alzheimer's Disease Mouse Models. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2025 Mar 5 [cited 2025 May 16];16:843. Available from: /doi/pdf/10.1021/acchemneuro.4c00766

21. Ahmed T. Lipid nanoparticle mediated small interfering RNA delivery as a potential therapy for Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2025 May 17];59(11):2915–54. Available from: /doi/pdf/10.1111/ejn.16336
22. Mazahir F, Alam MI, Yadav AK. Development of nanomedicines for the treatment of Alzheimer's disease: Raison d'être, strategies, challenges and regulatory aspects. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 May 17];98:102318. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724001363?via%3Dihub>
23. Almehdi AM, Aboubaker DH, Hamdy R, El-Keblawy A. Nanotherapeutic smart approaches for combating Alzheimer's disease and overcoming existing obstacles: A novel eco-friendly green approach. *Toxicol Rep* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 May 17];14:101906. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11803169/>
24. Manek E, Darvas F, Petroianu GA. Use of biodegradable, chitosan-based nanoparticles in the treatment of alzheimer's disease. *Molecules* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 May 18];25(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096898/>
25. Mroziak M, Kozłowski G, Kołodziejczyk W, Pszczółowska M, Walczak K, Beszłej JA, et al. Dendrimers—Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 May 18];12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39200363/>
26. Huda NU, Ghneim HK, Fozia F, Ahmed M, Mushtaq N, Sher N, et al. Green synthesis of Kickxia elatine-induced silver nanoparticles and their role as anti-acetylcholinesterase in the treatment of Alzheimer's disease. *Green Processing and Synthesis* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 May 20];12(1). Available from: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/gps-2023-0060/html>