



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

APLICACIÓN DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Alumno: Diego Hurtado Ruiz

Junio, 2020



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

APLICACIÓN DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Alumno: Diego Hurtado Ruiz

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser "Diego", con trazos fluidos y entrelazados.

Junio, 2020

INDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Enfermedad de Alzheimer	4
2.2. Enfermedad de Parkinson	7
2.3. Ictus cerebral	10
2.4. Tipos de nanopartículas	16
2.4.1. <i>Nanopartículas poliméricas</i>	17
2.4.2. <i>Liposomas</i>	18
2.4.3. <i>Dendrímeros</i>	20
2.4.4. <i>Micelas</i>	22
2.4.5. <i>Nanopartículas de oro</i>	23
2.4.6. <i>Nanopartículas de sílice</i>	25
3. OBJETIVO	27
4. METODOLOGÍA	27
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
6. CONCLUSIONES	32
7. BIBLIOGRAFÍA	32
8. ANEXOS	40
8.1. Anexo 1	40
8.2. Anexo 2	40
8.3. Anexo 3	41

1. RESUMEN

En este trabajo se analiza el papel que tiene la nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y en las enfermedades vasculares como el ictus. En primer lugar, se consideran dichas patologías, sus tratamientos actuales convencionales, así como su epidemiología, tras lo cual se examina el papel de la barrera hematoencefálica como principal barrera biológica que dificulta el uso de los tratamientos actuales. Posteriormente se comentan los métodos para hacer llegar diversos fármacos al cerebro y se analizan los distintos tipos de nanomateriales, sus propiedades y sus usos en este campo. Finalmente, se discute si la nanotecnología puede ser válida para tratar estas enfermedades.

ABSTRACT

This paper will analyse the role of nanotechnology in the diagnosis and treatment of neurodegenerative disorders, particularly Alzheimer's disease and Parkinson's disease, and vascular diseases such as stroke. Firstly, this research will examine these pathologies, their current conventional treatment, and their epidemiology. Secondly, the role of the blood-brain barrier as the main biological impediment of current treatment use will be appraised. Furthermore, this paper will assess the methods to facilitate drug delivery into the brain, as well as the different types of nanomaterials, their properties, and their uses in this field. Finally, this paper will evaluate the validity of nanotechnology to treat these diseases.

2. INTRODUCCIÓN

El término *nanotecnología* hace referencia a la capacidad de estudio, diseño y manipulación de materiales a nivel atómico, molecular y supramolecular, es decir, de un tamaño comprendido entre 1 y 100 nanómetros, para entender, crear y desarrollar estructuras y sistemas con funciones específicas atribuibles al tamaño, debido a su elevada relación superficie/volumen.

La nanotecnología lidera uno de los métodos más innovadores de la medicina, dada la gran variedad de procesos biológicos que ocurren a escala nanométrica. Sus aplicaciones en la detección, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades están llamadas a revolucionar la medicina, creando un campo emergente conocido como *nanomedicina*.

Los principales campos, señalados a continuación, y en los que la nanomedicina puede actuar entre otros, son la distribución de fármacos, la medicina regenerativa y las técnicas diagnósticas (Boulaiz y col., 2011):

- Distribución de fármacos: la nanotecnología permite desarrollar nuevos fármacos con una mayor especificidad celular y nuevos sistemas de distribución de estos, de manera que actúen selectivamente en lugares específicos. Esto evita la degradación del fármaco durante su distribución, maximiza los efectos con una dosis menor del compuesto y minimiza los posibles efectos secundarios.
- Medicina regenerativa: el objetivo de la nanotecnología en este campo es proveer de herramientas al cuerpo para que se cure a sí mismo y pueda autorregenerarse. La nanotecnología, en este sentido, puede acelerar el progreso en ingeniería de tejidos y órganos.
- Técnicas diagnósticas: la nanotecnología ofrece una sensibilidad y una asistencia mayor a la detección temprana de la

enfermedad, permitiendo un diagnóstico mejor y un tratamiento con mayores posibilidades de tener éxito.

Estas aplicaciones permiten a todas las especialidades médicas verse beneficiadas por la nanotecnología. Algunas de estas aplicaciones son la terapia génica, el desarrollo de nuevas terapias frente al cáncer, el desarrollo de vacunas más eficientes, etc. Pero, sin duda, se verían especialmente beneficiados los tratamientos de la neurología.

El tratamiento de las patologías del sistema nervioso central (SNC) supone un reto para la medicina debido a la complejidad fisiológica y relativa inaccesibilidad farmacológica dada la estructura y características de la barrera hematoencefálica.

Uno de los principales problemas de la neuromedicina son las enfermedades neurodegenerativas, entre las que se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el ictus o la esclerosis múltiple, que afectan a más de 10 millones de personas en todo el mundo, y de las que se espera un crecimiento del 56% en las próximas dos décadas (OECD, 2017). Dichos trastornos tienen en común la pérdida progresiva de la estructura, número y función neuronal, llevando asociada normalmente la muerte de poblaciones neuronales, lo que conlleva el deterioro cognitivo que caracteriza de manera particular a estas patologías. Esta afectación de las poblaciones neuronales en estas patologías, junto a otros elementos determinantes, desencadenan los signos celulares, moleculares y clínicos de las enfermedades neurodegenerativas (World Health Organization, 2015). Concretamente:

2.1. Enfermedad de Alzheimer

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un síndrome caracterizado por el deterioro de la función cognitiva que afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de

aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El deterioro suele ir acompañado por el deterioro del control emocional, el comportamiento social o la motivación.

En la enfermedad de Alzheimer, se produce también el atrofiamiento de diversas partes del cerebro a medida que se produce la muerte neuronal (Fig. 1)

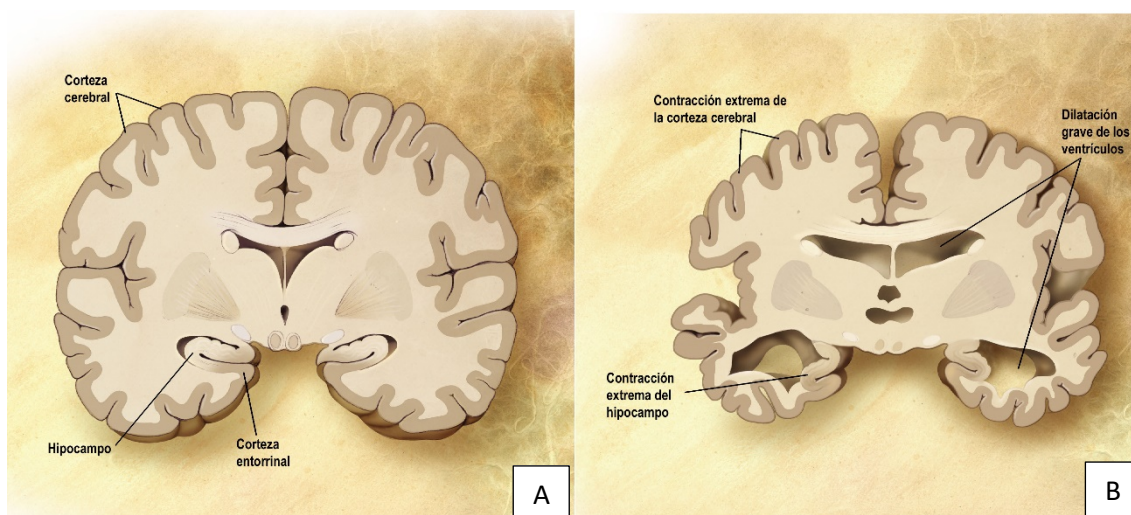


Fig. 1. Corte frontal de un cerebro sano (A) y un cerebro con Alzheimer (B). Imagen tomada de Wikipedia (https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Cerebro_corte_frontal_Alzheimer.jpg)

Si bien la demencia afecta de forma distinta a cada persona ya que depende del impacto de la enfermedad y de la personalidad del paciente antes de que dicha dolencia aparezca, los síntomas clínicos se pueden clasificar en tres etapas: una **etapa temprana**, que suele pasar desapercibida y cuyos síntomas incluyen tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo y de la orientación espacial; una **etapa intermedia**, en la que los síntomas se van haciendo cada vez más evidentes, que se caracteriza porque las personas tienen cada vez más dificultades para comunicarse, empiezan a olvidar acontecimientos recientes y nombres y sufren cambios de comportamiento repentinos; y, por último, la **etapa tardía**, en la que el paciente es totalmente dependiente, las alteraciones de la memoria son graves y los síntomas y signos físicos se hacen cada vez más evidentes (Fundación Alzheimer España, 2017).

En 2015, la demencia afectaba a más de 47 millones de personas en todo el mundo y se espera que afecte a 75 millones de personas en 2030 y se triplique en 2050 (World Health Organization, 2015). La enfermedad del Alzheimer representa entre un 60% y un 70% de los casos de demencia, siendo la forma

más común de esta (World Health Organization, 2017). En cuanto a la prevalencia, un meta-análisis demostró que aparece con mayor frecuencia en mujeres, representado un 7,13% de los casos, siendo del 3,31% en hombres (Niu y col., 2017).

En relación a los factores bioquímicos que causan la aparición de la enfermedad del Alzheimer, no se conocen totalmente, ya que solo entre un 1% y un 5% son de origen genético (Reitz y Mayeux, 2014). Sin embargo, son tres las hipótesis principales que explican el origen de esta enfermedad: el déficit de acetilcolina o hipótesis colinérgica, en la que se produce un déficit de este neurotransmisor; la acumulación de proteínas como la β -amiloide, formando las denominadas placas seniles (Fig. 2); y la proteína tau (Fig. 3), en la que se cree que primero precipita la proteína β -amiloide y se genera la propagación de la proteína tau por el organismo (Mudher y Lovestone, 2002); y, por último, los trastornos metabólicos, ya que algunos estudios (Biessels y Kappelle, 2005; Pasquier, Boulogne, Leys, y Fontaine, 2006; Reed y col., 2007; Stewart y Liolitsa, 1999) relacionan la enfermedad del Alzheimer y, por tanto, la demencia, con algunos desórdenes metabólicos tales como la hiperglicemia y la resistencia a la insulina.

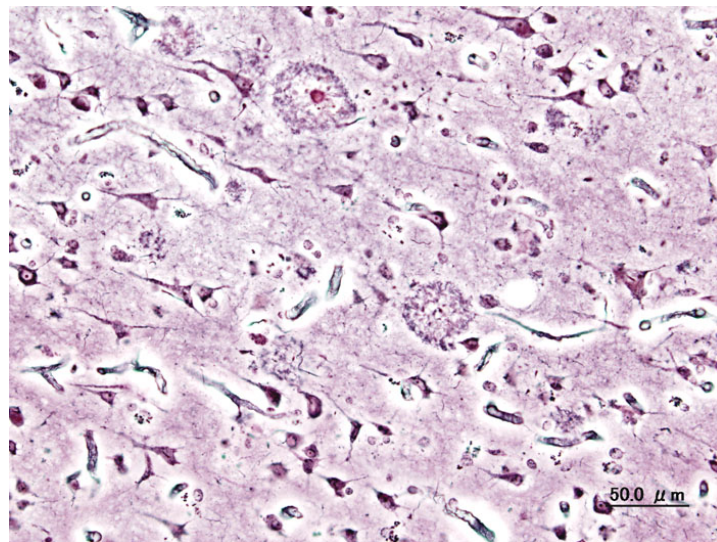


Fig. 2. Placas seniles (redondeadas) en un corte de un cerebro con Alzheimer. Imagen tomada de Wikipedia ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alzheimer_dementia_\(3\)_presenile_onset.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alzheimer_dementia_(3)_presenile_onset.jpg))

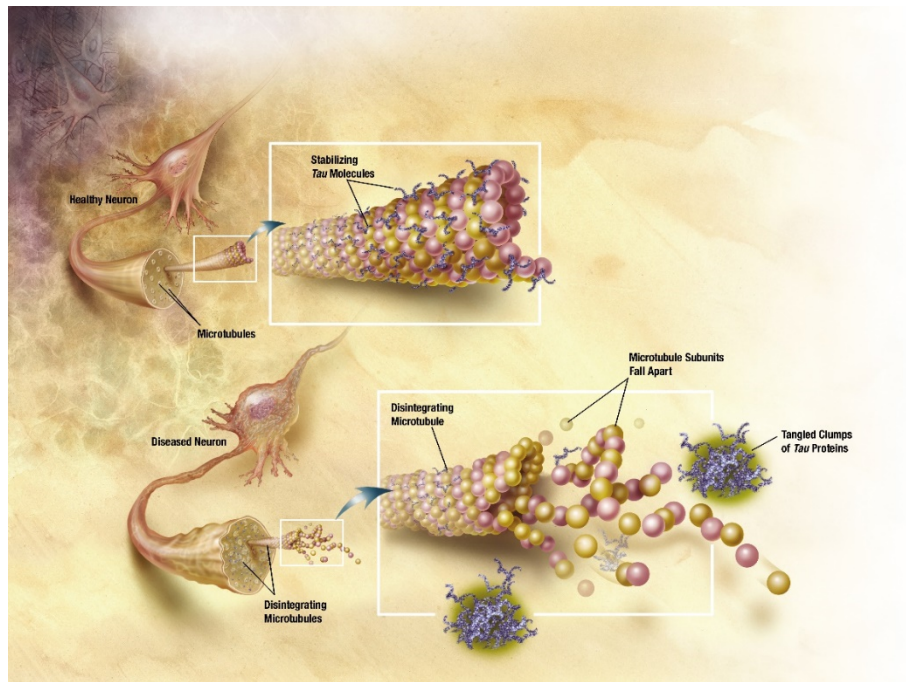


Fig. 3. Cambios en la proteína tau llevan a la desintegración de los microtúbulos en las neuronas. Imagen tomada de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TANGLES_HIGH-es.jpg)

2.2. Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica que causa rigidez, temblor, bradicinesia o movimiento lento y pérdida del control postural (Fig. 4).



Fig. 4. Postura y síntomas propios de una persona con la enfermedad de Parkinson. Imagen tomada de Onmeda.es (<https://www.onmeda.es/enfermedades/parkinson-sintomas-1472-4.html>)

Además, afecta también a la función cognitiva y puede causar depresión y dolor, entre otros síntomas. A medida que avanza, las personas con Parkinson suelen desarrollar también algún otro tipo de demencia (Sveinbjornsdottir, 2016).

Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas en la sustancia negra del cerebro (Fig. 5), por lo que se produce un déficit en la producción de dopamina del organismo, que es un neurotransmisor clave en el control del movimiento, la cognición, el sueño, el humor y la recompensa, entre otros. La fórmula estructural de la dopamina puede verse en la Fig. 6.

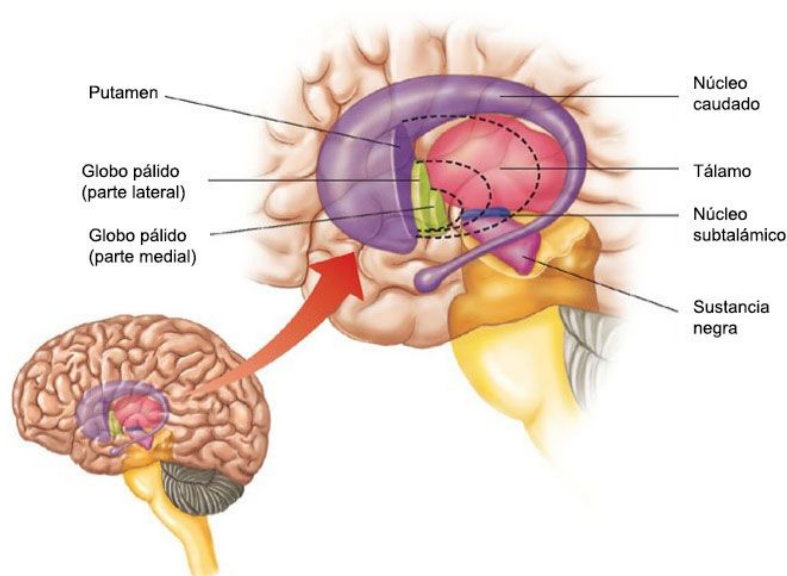


Fig. 5. Imagen de los ganglios basales en los que se encuentra la sustancia negra. Imagen tomada de Psicoactiva.com (<https://www.psicoactiva.com/blog/la-sustancia-negra-del-cerebro-anatomia-funcion-relacion-parkinson/>)

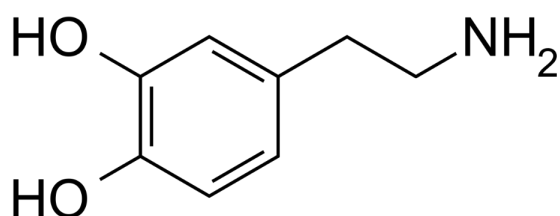


Fig. 6. Fórmula desarrollada de la dopamina. Imagen tomada de Wikipedia (<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopamine.svg>)

De esta forma y según (Sveinbjornsdottir, 2016) la falta de dopamina provoca alteraciones en el control del movimiento, dando lugar a los síntomas típicos evidentes de la enfermedad del Parkinson, tales como el temblor en reposo o la rigidez. Pese a que la restitución en el organismo de la dopamina podría revertir los síntomas de esta enfermedad, este método no resulta eficaz, ya que la dopamina no sobrepasa convencionalmente el torrente sanguíneo. Por ello, los tratamientos usan otras vías para restituir la dopamina en el organismo, como son la levodopa que, por su estructura, sí puede atravesar el torrente sanguíneo (Connolly y Lang, 2014; Zhang y Chew-Seng Tan, 2016). La fórmula desarrollada de la levodopa puede verse en la Fig. 7.

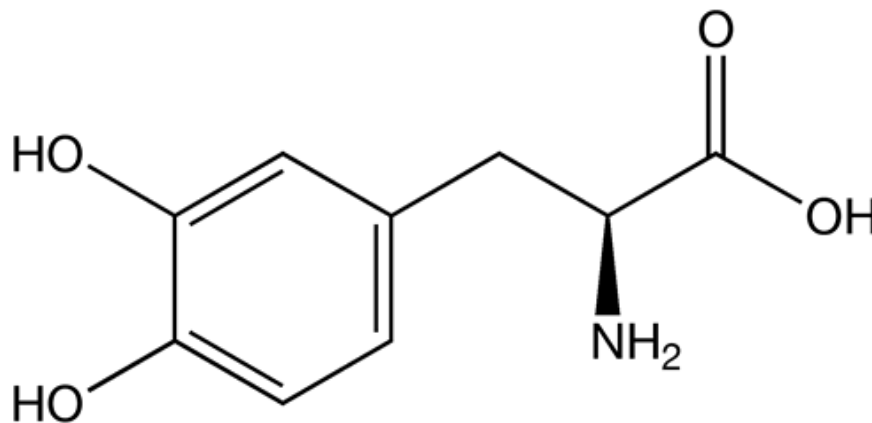


Fig. 7. Fórmula desarrollada de la levodopa. Imagen tomada de Wikipedia ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin_\(Levodopa\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin_(Levodopa).svg))

Una forma esquematizada de los tratamientos farmacológicos de la enfermedad de Parkinson puede verse en la Fig. 8.

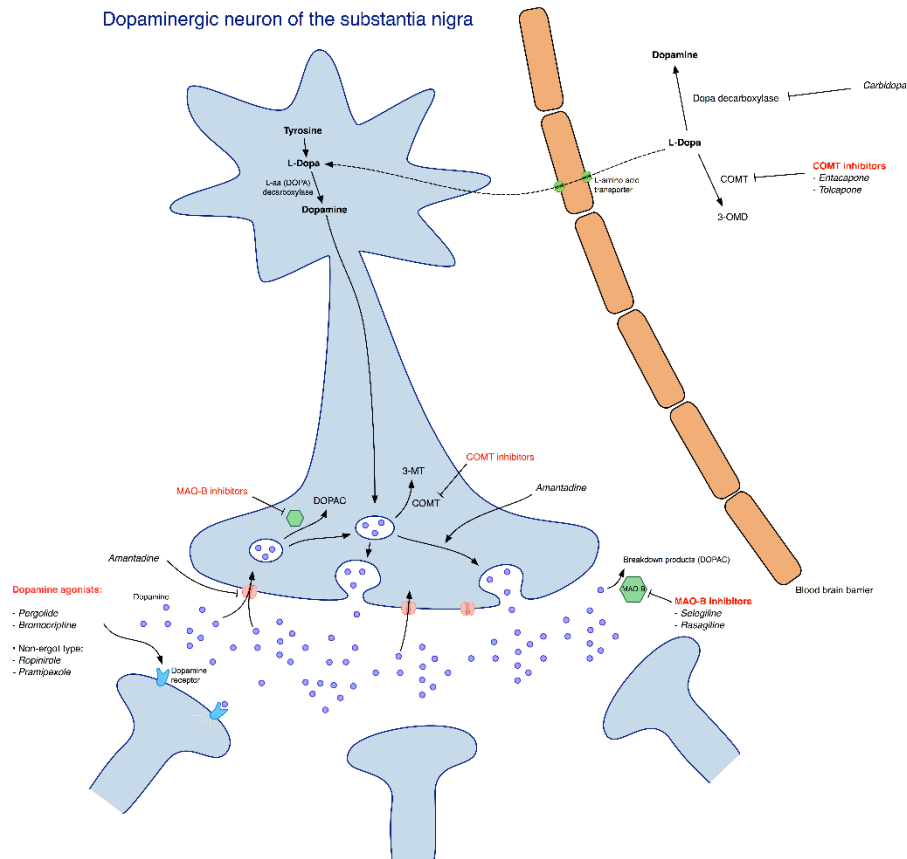


Fig. 8. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson. Imagen tomada de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pharmacological_treatment_of_Parkinson%27s_disease.png)

Actualmente se desconoce la causa exacta de la enfermedad de Parkinson, pero todo parece indicar que se trata de una combinación de ciertos factores ambientales, genéticos, el daño oxidativo (Blesa y *col.*, 2015) y el proceso normal de envejecimiento (Gan-Or y *col.*, 2015), con un probable papel fundamental de la conexión intestino-cerebro (Klingelhoefer y Reichmann, 2015).

2.3. Ictus cerebral

Un ictus ocurre cuando se produce un bloqueo en el suministro de sangre rica en oxígeno a una región del cerebro. Una hemorragia repentina en el cerebro también puede causar un ictus si daña a las neuronas. Sin oxígeno, se produce

la muerte neuronal después de unos minutos. El ictus es una condición médica seria, cuyos síntomas incluyen debilidad repentina, parálisis o entumecimiento de la cara, brazos o piernas, problemas en el habla o en la visión, entre otros, y puede causar daño cerebral duradero, discapacidad a largo plazo e incluso la muerte.

Existen dos tipos de ictus cerebral: el ictus hemorrágico o derrame cerebral y el ictus isquémico o infarto cerebral, siendo este último el más frecuente, representando entre un 80-85% del total de los casos. El ictus isquémico, cuya representación puede verse en la Fig. 9, es causado por un coágulo o por el estrechamiento de un vaso sanguíneo, lo que provoca una interrupción del flujo sanguíneo, bloqueando el suministro de oxígeno y nutrientes a la zona en la que se ha producido el infarto (Peralta y col., 2019) . A su vez, existen dos tipos de ictus isquémico: el ictus trombótico, donde el coágulo o trombo se forma en una arteria que suministra sangre al cerebro, y el ictus embólico, donde el coágulo y otra sustancia (como una plaqueta o material lipídico) viaja a través del torrente sanguíneo hasta una arteria en el cerebro. El ictus cerebral es una de las principales causas de muerte y de discapacidad a largo plazo en todo el mundo, siendo la mayor causa de mortalidad en Europa.

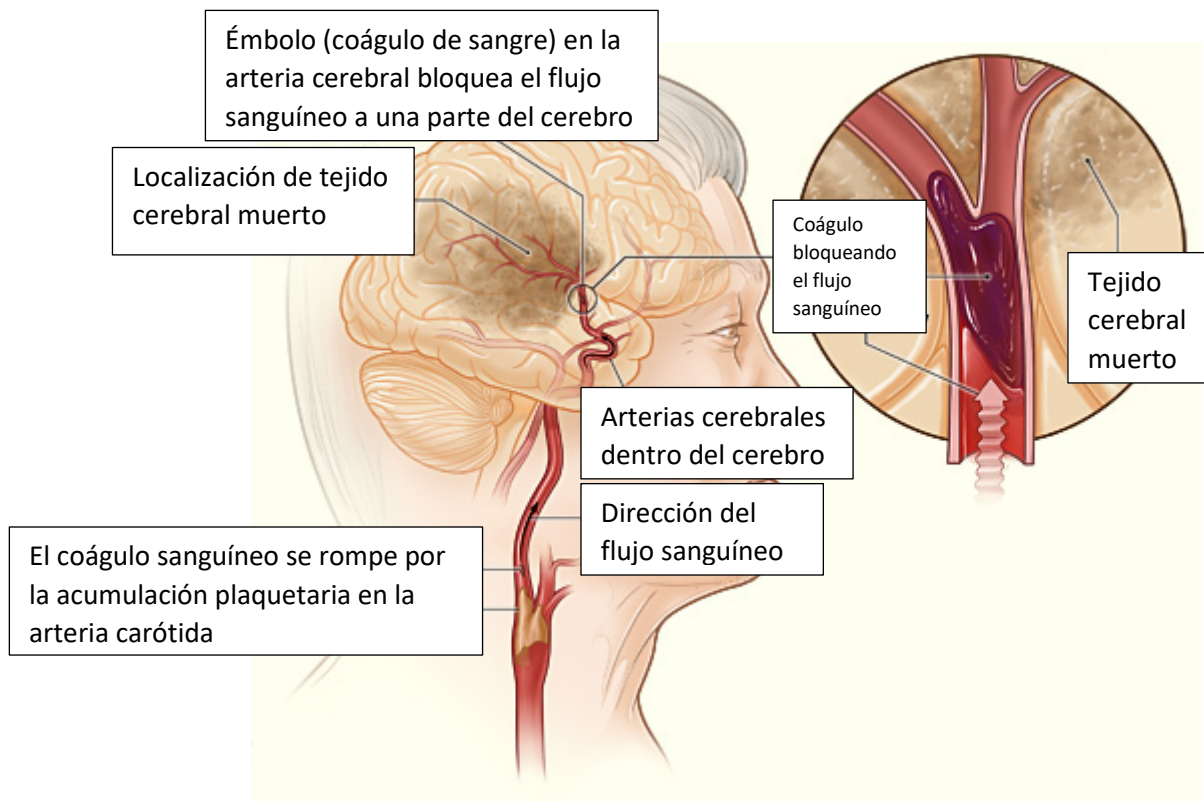


Fig. 9. Representación gráfica del ictus isquémico. Imagen modificada de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stroke_ischemic.jpg)

El ictus hemorrágico, cuya representación puede verse en la Fig. 10, ocurre cuando una arteria en el cerebro pierde sangre o se rompe. Una presión sanguínea alta y los aneurismas, protuberancias esféricas en una arteria que pueden tensarla y romperla, son ejemplos de condiciones que pueden llegar a causar ictus hemorrágicos. Existen, a su vez, dos tipos de ictus hemorrágico: el ictus hemorrágico intracerebral, en el que un vaso sanguíneo en el interior del cerebro pierde sangre o se rompe, y el ictus hemorrágico subaracnoideo, el que el vaso sanguíneo que pierde sangre se encuentra en la superficie del cerebro (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2014).

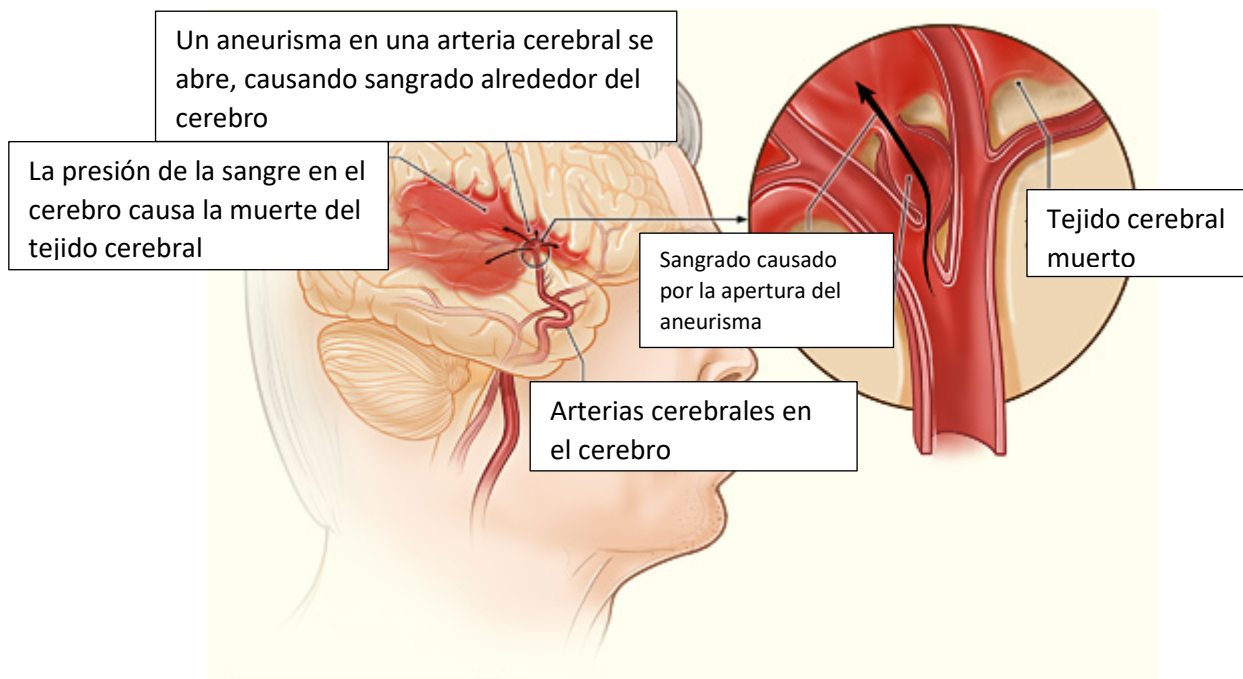


Fig. 10. Representación gráfica de un ictus hemorrágico. Imagen modificada de Wikipedia (https://es.m.wikipedia.org/wiki/Archivo:Stroke_hemorrhagic.jpg)

Si se compara este tipo de trastornos con afecciones relacionadas con otras patologías, el tratamiento de estos no suele ser exitoso debido a la complejidad del cerebro. Uno de los principales obstáculos en el tratamiento de estas enfermedades es la ya antes mencionada barrera hematoencefálica, que previene la penetración de la mayoría de fármacos al cerebro.

La barrera hematoencefálica es una barrera dinámica, física y biológica que existe entre el torrente sanguíneo y el SNC. Está formada por células endoteliales conectadas por uniones estrechas que restringen el paso transcelular (Re y col., 2011), como puede verse en la Fig. 11. Sus funciones principales son asegurar un ambiente óptimo para el normal funcionamiento de la red neuronal, lo que se consigue mediante el mantenimiento de la homeostasis cerebral; regular los flujos de entrada y salida al cerebro; y, finalmente, proteger a este frente a agentes externos mediante una combinación de factores celulares, vasculares e iónicos (Teleanu y col., 2018).

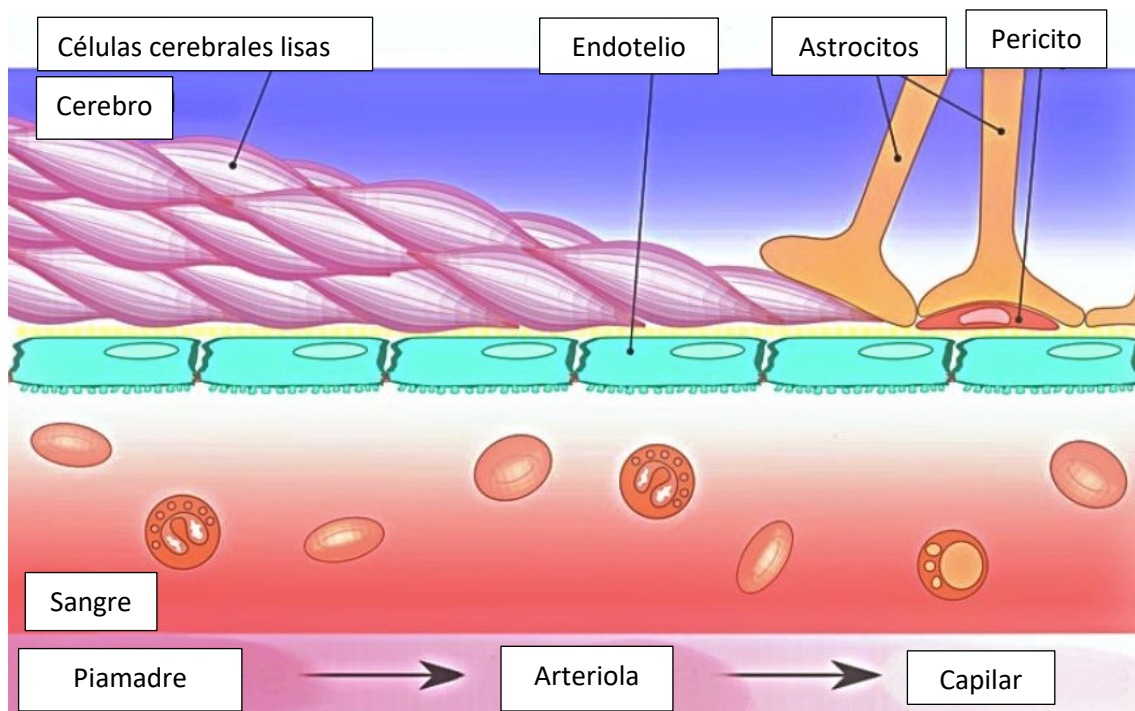


Fig. 11. Representación gráfica de la barrera hematoencefálica. Imagen modificada de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood_vessels_brain_english.jpg)

La barrera endotelial es especialmente estrecha en la interfase con los astrocitos cerebrales y solo puede ser cruzada en condiciones normales usando transportadores (endógenos, mediado por portador o receptor, o con flujo activo) (Spuch y col., 2012).

Hasta ahora se habían intentado diferentes vías de administración de fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Estas son, fundamentalmente, invasivas y no invasivas. Los métodos invasivos para la administración de fármacos se basan en la administración quirúrgica de estos directamente al interior del cerebro. Según (Wong y col., 2019), este tipo de enfoques se consigue mediante la apertura temporal de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica usando disoluciones de alta osmolaridad, inyectando los fármacos intracranealmente o guiando la administración mediante un catéter. Sin embargo, las estrategias invasivas son más peligrosas que las no invasivas, ya que existe riesgo de infección o de daño al tejido cerebral, así como una mala difusión del fármaco, es decir, de forma no controlada o sostenida, debido a que la concentración de la dosis depende de la zona de administración (Teleanu y col., 2018). Por ello, se prefieren las técnicas no invasivas sobre las

invasivas.

Por otro lado y, según Teleanu, las técnicas no invasivas “se basan en la estructura anatómica de los capilares cerebrales, células, y ambiente extracelular; y en la transferencia de fluidos a través del cerebro” (Teleanu y col., 2018). En este tipo de enfoques, los fármacos pueden administrarse a través de inyecciones intravenosas o de forma intranasal. Normalmente, la administración intravenosa es la elección más común, ya que la administración intranasal requiere de dosis mayores, está limitada por la pobre penetración del fármaco a través de la mucosa nasal y se podría dañar el sistema respiratorio (Teleanu y col., 2018; Wong y col., 2019). Además, Wong reporta un método no invasivo muy prometedor que hace uso del ultrasonido focalizado (FUS) para abrir de forma transitoria y reversible la barrera hematoencefálica. Esto podría servir para distribuir distintos agentes terapéuticos, incluyendo anticuerpos, nanopartículas y quimioterapias (Wong y col., 2019). En la Fig. 12 pueden verse distintos métodos de transporte a través de la barrera hematoencefálica.

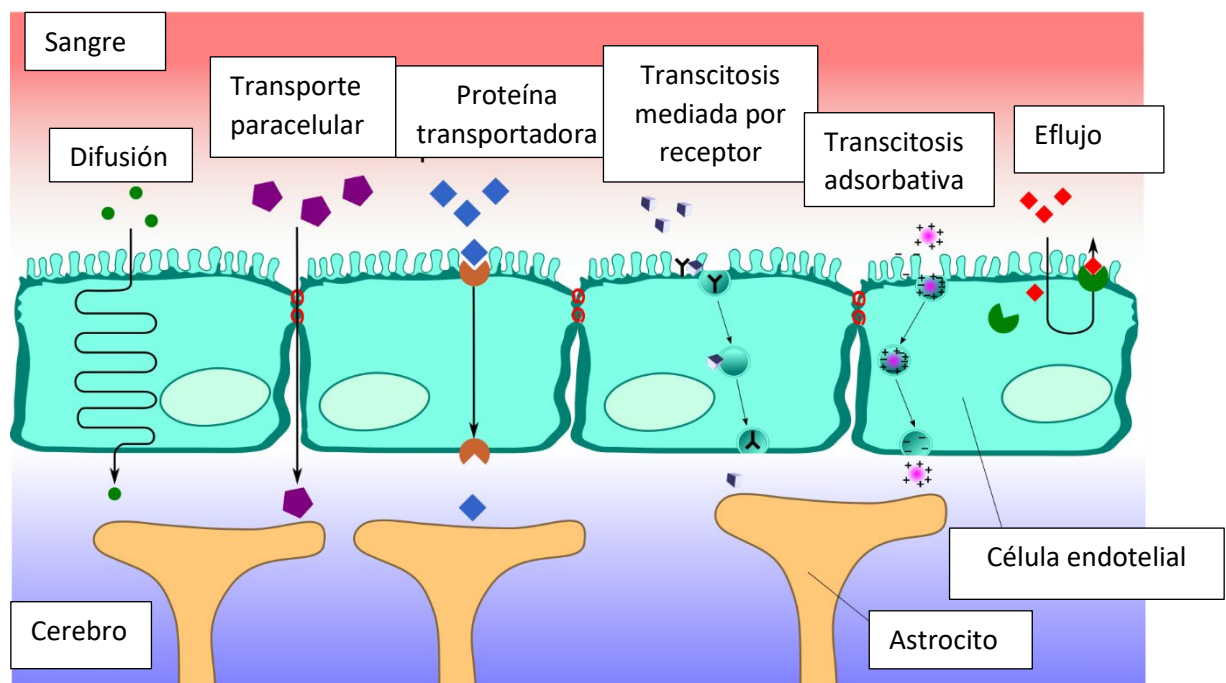


Fig. 12. Representación de los métodos de transporte a través de la barrera hematoencefálica. Imagen modificada de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blood-brain_barrier_transport_en.png)

Actualmente, las estrategias más prometedoras en el tratamiento de estas patologías se basan en diseñar nanomateriales que logren interactuar a nivel molecular con las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, aprovechando los mecanismos de transporte fisiológicos de dicha barrera para no interferir en su normal funcionamiento (Bhaskar y col., 2010).

2.4. Tipos de nanopartículas

La nanotecnología, como previamente se ha mencionado, representa un enfoque novedoso y prometedor en todas estas neuropatologías. Actualmente, existen varios tipos de nanomateriales, como nanofibras, nanopartículas o nanotubos, con distintas propiedades físico-químicas y aplicaciones, disponibles para uso biomédico. Los nanomateriales pueden cruzar la barrera hematoencefálica por sí mismos o pueden mejorar la entrada de fármacos al cerebro. Otras propiedades interesantes de los nanomateriales es su alta estabilidad química y biológica, su facilidad de incorporación tanto de moléculas hidrofóbicas como hidrofílicas y su versatilidad de administración (Re y col., 2011; Teleanu y col., 2018; Wong y col., 2019).

Las nanopartículas, en concreto, son las más utilizadas en la distribución de fármacos actualmente. Se definen como partículas estables con un gran potencial eléctrico que previene la degradación del medicamento y que, gracias a su naturaleza, tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica a través de las uniones estrechas de las células endoteliales (Bustos y col., 2017). Además, la gran ventaja de las nanopartículas es su enorme versatilidad, ya que pueden portar fármacos, controlar la liberación de estos y modificar su farmacocinética. Por último, las nanopartículas podrían incrementar la concentración farmacológica en la superficie de las células de la BBB, así como las probabilidades de que el medicamento cruce la barrera hematoencefálica incrementando el tiempo en circulación del fármaco en la sangre en comparación con otras formulaciones convencionales. Muy probablemente, cada tipo de

nanopartícula, como las nanopartículas basadas en lípidos, las poliméricas o las nanopartículas inorgánicas, tendría destinos diferentes, ya no solo por el tamaño de estas, sino por sus diferentes propiedades físico-químicas (Dong, 2018).

2.4.1. Nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas tienen un tamaño de entre 1 y 100 nm. Normalmente se componen de polímeros biodegradables y biocompatibles, y se pueden clasificar en dos categorías, nanoesferas y nanocápsulas, según la forma de cargar o portar las moléculas con fines terapéuticos de interés. En las nanoesferas, los fármacos se pueden encontrar tanto dispersos en la matriz polimérica como en la superficie de esta, mientras que en las nanocápsulas el fármaco se rodea por un armazón polimérico. (Patel y Patel, 2017). Una representación gráfica del uso de nanopartículas para llevar fármacos al cerebro puede verse en la Fig. 13.

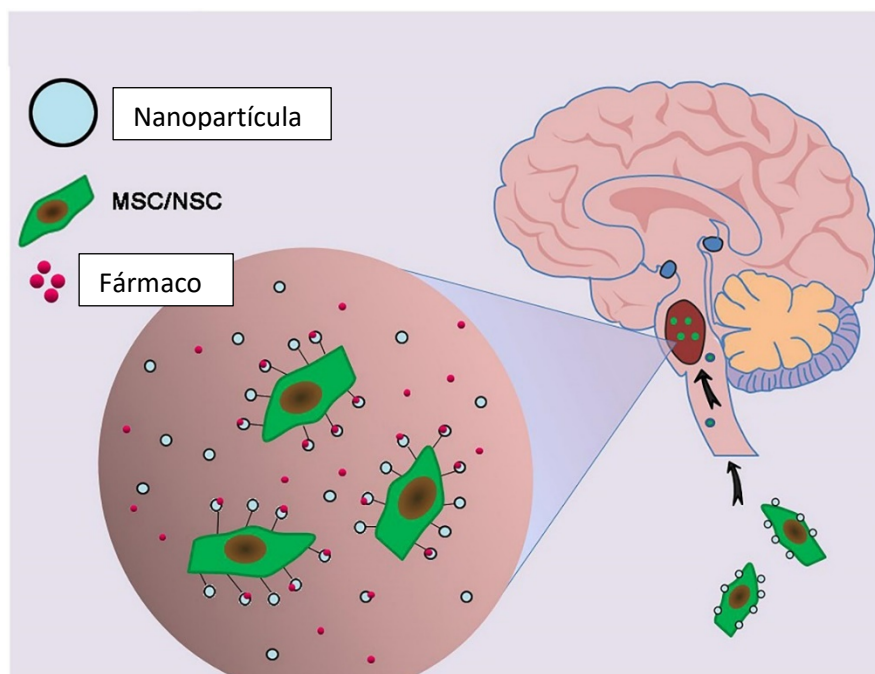


Fig. 13. Representación gráfica del uso combinado de células madre genéticamente modificadas y la nanotecnología en el tratamiento del glioma. Imagen modificada de Wikipedia ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drug_delivery_to_diffuse_intrinsic_pontine_glioma_\(DIPG\)_-_Fphar-08-00495-g004.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Drug_delivery_to_diffuse_intrinsic_pontine_glioma_(DIPG)_-_Fphar-08-00495-g004.jpg))

Ajustando distintos parámetros, como el ratio fármaco-polímero, y cubriendo su superficie de agentes surfactantes, péptidos de penetración celular o anticuerpos, se pueden controlar propiedades determinantes para el tránsito efectivo de las nanopartículas a través de la barrera hematoencefálica, como son el tamaño de partícula, el potencial zeta, el tiempo de circulación en sangre, el porcentaje de liberación farmacológica y los sitios a los que posteriormente se dirigirán (Wong y col., 2019).

En las enfermedades neurodegenerativas, las nanopartículas poliméricas se han investigado ampliamente como sistemas de liberación de fármacos para tratar de controlar el desarrollo del Alzheimer y del Parkinson (Gordillo y col., 2017). Ya se conocen nanopartículas poliméricas biodegradables aptas para la distribución de agentes terapéuticos en este tipo de trastornos, fabricadas modificando su superficie. Los estudios más recientes se han centrado en el uso del ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) como material para la síntesis de nanopartículas para encapsular fármacos (Teleanu y col., 2018). Otros polímeros usados para la síntesis de nanopartículas poliméricas son el ácido poliláctico (PLA) y el poli(butilcianoacrilato) (PBCA), los cuales se degradan en el cuerpo mediante hidrólisis generando sus correspondientes monómeros y siendo expulsados, posteriormente, a través de diferentes mecanismos naturales (Wong y col., 2019).

2.4.2. Liposomas

Los liposomas son vesículas esféricas formadas por una doble membrana fosfolipídica y un núcleo acuoso en su interior que se puede usar para encapsular a moléculas terapéuticas, incluyendo fármacos, vacunas, ácidos nucleicos y proteínas (Teleanu y col., 2018), como puede verse en la Fig. 14. Tienen un tamaño que oscila entre 30 nm y varios μm .

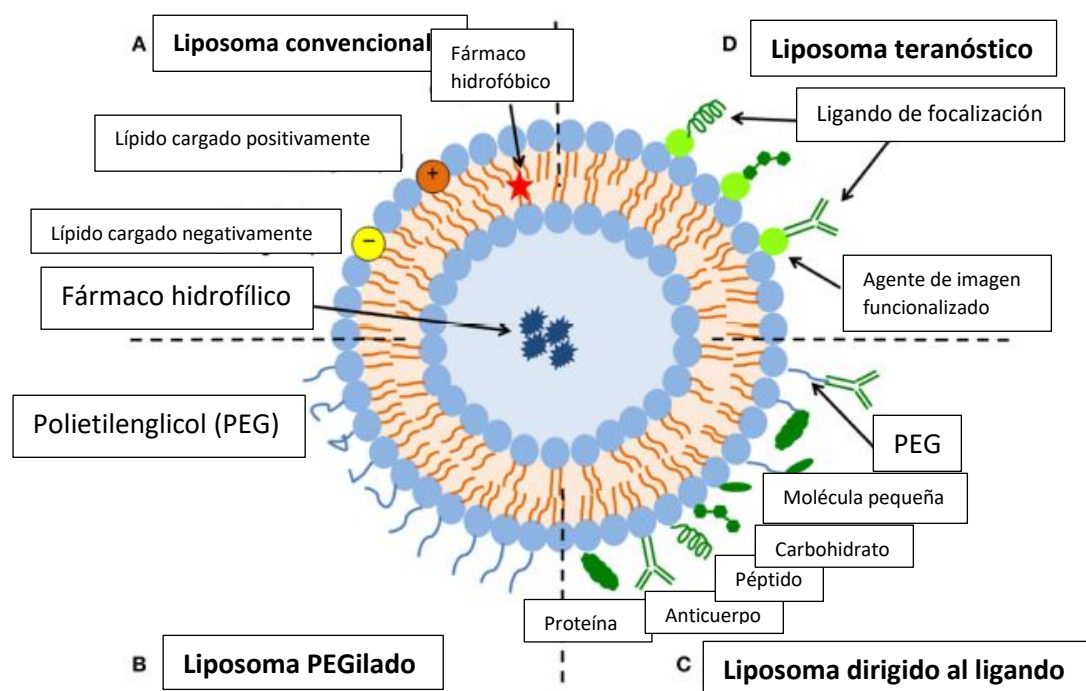


Fig. 14. Representación gráfica de los distintos tipos de sistemas de liberación de fármacos basados en liposomas. Imagen modificada de (Sercombe y col., 2015)

Los liposomas tienen unas características que los hacen excelentes sistemas de distribución farmacológica (DDS), incluyendo su biocompatibilidad y un tamaño de carga modulables en función de los fosfolípidos usados (Villegas y col., 2018), así como otras propiedades tales como el potencial zeta y la rigidez (Wong y col., 2019).

Los liposomas pueden ser funcionalizados usando algunos poliéteres, proteínas funcionales y péptidos de penetración celular que ayudan al reconocimiento específico del fármaco a través a través de la barrera hematoencefálica (Karthivashan y col., 2018).

La PEGilación de los liposomas, que consiste en la unión de cadenas de polietilenglicol (PEG) sobre la superficie lipídica, puede mejorar la farmacocinética y la farmacodinámica de las biomoléculas. Además, la PEGilación sirve también para solucionar la opsonización de los liposomas por parte del sistema fagocítico nuclear (MPS), aumentando su tiempo de circulación en el torrente sanguíneo. Esta habilidad del polietilenglicol para evitar la respuesta inmunológica es debida al impedimento estérico que genera una vez

unido a la superficie de los liposomas, ya que aumenta considerablemente el volumen hidrodinámico del sistema (Villegas y col., 2018).

Como ya se ha mencionado anteriormente, la composición de los fosfolípidos que forman la bicapa de los liposomas determina las características de estos. Por ejemplo, el uso de liposomas catiónicos facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica mediante transcitosis mediada por un receptor, gracias a la interacción con los fosfolípidos aniónicos de la membrana celular de la barrera hematoencefálica (Villegas y col., 2018; Wong y col., 2019). Sin embargo, estudios *in vivo* muestran que los liposomas catiónicos presentan una estabilidad baja en presencia de proteínas séricas, además de producir una cierta toxicidad debida a apoptosis (Du y col., 2011; Villegas y col., 2018). A pesar de que los liposomas neutros han demostrado tener cierta habilidad para poder entrar en el interior de las células, a menudo la carga proteica queda atrapada dentro de los lisosomas y acaba siendo digerida por estos, dada su pobre capacidad de escapar de los endosomas (Villegas y col., 2018).

2.4.3. Dendrímeros

Los dendrímeros son un tipo de macromoléculas sintéticas que tienen una estructura tridimensional muy ramificada, caracterizados por unos pesos moleculares definidos y unas propiedades específicas de encapsulación. Se componen de un núcleo central, un armazón interior de unidades de repetición (brazos o ramas) y una cubierta externa de grupos terminales funcionales (Faustino y col., 2017), como se puede ver en la Fig. 15.

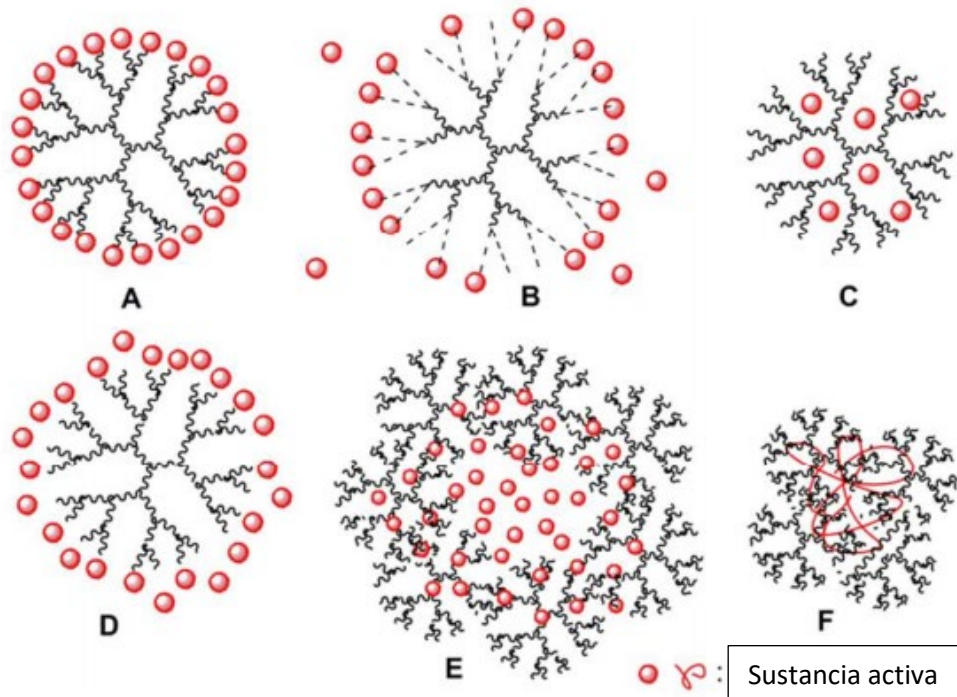


Fig. 15. Representación de los dendrímeros unidos a sustancias activas mediante: (A) enlace covalente fuerte, (B) enlace escindible, (C) interacción no covalente del fármaco con la parte interna, (D) interacción con la parte externa, (E y F) interacción entre dendrímeros asociados. Imagen modificada de (Caminade y Turrin, 2014).

Los dendrímeros se han usado normalmente en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, el ictus, la neuroinflamación y el paro circulatorio, ya que son unos nanoportadores muy versátiles debido a su pequeño tamaño (menos de 100 nm), su multifuncionalidad y su alta capacidad para portar moléculas en su cavidad interna, principalmente fármacos (Faustino y col., 2017; Teleanu y col., 2018). La síntesis progresiva de los dendrímeros permite la elección de los grupos funcionales de la superficie, el tamaño, la carga y el patrón de ramificación, aumentando de forma geométrica con la generación el número de ramificaciones y de grupos terminales (Yu y col, 2016). Por otro lado, la liberación controlada de las moléculas cargadas es más difícil de lograr debido a la gran variedad de mecanismos de liberación de fármacos que tienen los sistemas de distribución de fármacos (DDSs) basados en dendrímeros.

Los dendrímeros más estudiados son los dendrímeros de poliamidoamina (PANAM) y están también entre los más usados en el tratamiento de enfermedades cerebrales, a pesar de que se conoce que pueden producir

citotoxicidad debido a su acumulación en el hígado debida a la alta densidad de grupos amino policatiónicos terminales (Faustino y col., 2017). Además, la poliamidoamina a escala nanométrica interacciona con componentes celulares tales como las mitocondrias, el núcleo y los endosomas (Sur y col., 2019). Sin embargo, esta citotoxicidad normalmente depende de la concentración, por lo que la manipulación química de los grupos terminales puede mejorar la biocompatibilidad. Uno de los pasos más importantes para ello consiste en neutralizar o reemplazar los grupos catiónicos con grupos aniónicos. Esto mejora la farmacocinética y la biodistribución respecto al PANAM normal. Por ejemplo, la PEGilación, la hidroxilación o la carboxilación (Faustino y col., 2017; Teleanu y col., 2018). Así, modificar los dendrímeros de poliamidoamina es muy importante para eliminar esta toxicidad.

De esta forma es como surgen los dendrímeros de poliamidoamina PEGilados, una versión modificada de los dendrímeros de PANAM en los que se modifica la superficie con cadenas de polietilenglicol (PEG) para reducir la citotoxicidad y la toxicidad hepática. Los dendrímeros de polietilenglicol conjugados con poliamidoamina son unos de los sistemas de distribución de fármacos basados en la nanotecnología más efectivos y se usan también en la reducción de coágulos de sangre en el tratamiento del ictus isquémico (Sur y col., 2019; Teleanu y col., 2018).

2.4.4. Micelas

Atendiendo a la definición que hace la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), las micelas son “un autoensamblaje organizado formado en un líquido y compuesto de macromoléculas anfifílicas”. Básicamente son un sistema coloidal esférico de entre 10 y 100 nm compuesto por un núcleo hidrofóbico y una superficie hidrofílica. La superficie hidrofílica normalmente está hecha de polietilenglicol (PEG); mientras que el núcleo hidrofóbico puede estar hecho de óxido de polipropileno (PPO), policaprolactona (PCL) o de ácido poliláctico (PLA). Como se ha mencionado previamente para el resto de nanopartículas, también para las micelas poliméricas se pueden variar sus

propiedades fisicoquímicas atendiendo al tipo de polímeros constituyentes. Así, propiedades tales como el tamaño, la estabilidad química y física, la capacidad de cargar determinadas moléculas o el perfil de liberación farmacológica pueden variarse en función del tipo de experimento o de propósito para el que se empleen (Faustino y col., 2017). Debido a estas propiedades, las micelas poliméricas pueden ser unos buenos sistemas de distribución de fármacos, como puede verse en la Fig. 16. De hecho, estudios recientes se han centrado en la distribución de curcumina para el tratamiento del Alzheimer (Desai y Patravale, 2018) y del ictus isquémico (Shiraishi y col, 2017) usando micelas como nanoportadores (Teleanu y col., 2018).

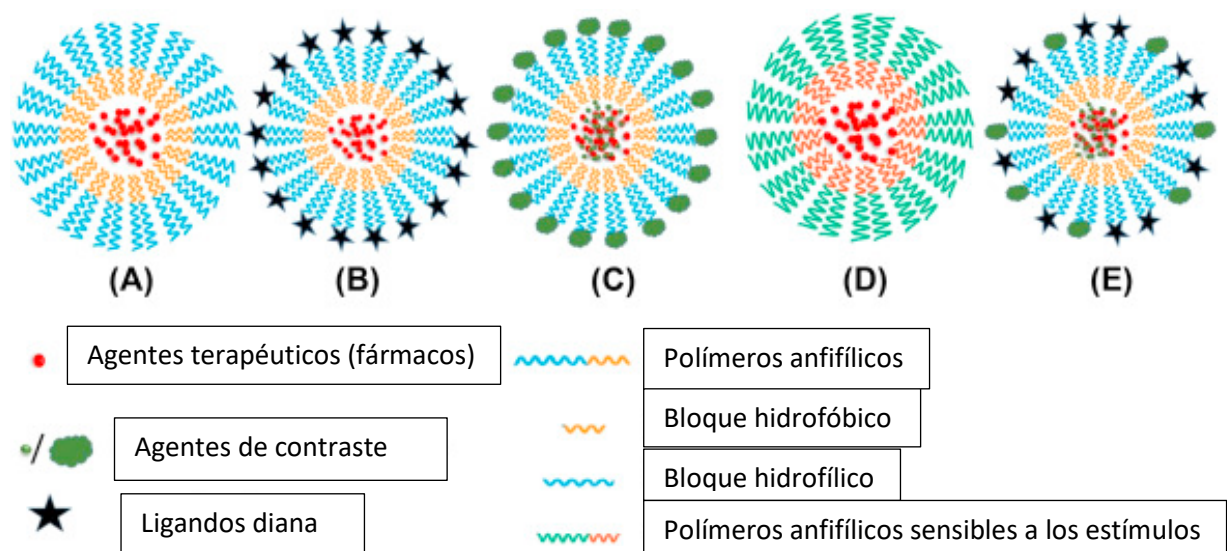


Fig. 16. Representación esquemática de (A) nanomicela polimérica, (B) nanomicela conjugada con ligandos diana, (C) nanomicela con agentes de contraste, (D) nanomicela polimérica sensible a estímulos (temperatura, pH, luz, ultrasonidos), (E) nanomicela multifuncional con ligandos de reconocimiento, agentes de contraste e imagen y agentes terapéuticos. Imagen modificada de (Trinh, Joseph, Cholkar, Mitra, y Mitra, 2017).

2.4.5. Nanopartículas de oro

Aunque el uso de nanopartículas de oro en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas esté menos extendido que el uso de las nanopartículas poliméricas, hay estudios que muestran su eficacia a la hora de atravesar la barrera hematoencefálica y dirigirse hacia sitios diana determinados. Estos estudios demuestran, por ejemplo, que el uso de nanopartículas de oro

para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer funcionalizadas con péptidos β -amiloidales (Ruff y col., 2017) o de la enfermedad del Parkinson mediante nanopartículas de oro funcionalizadas con L-DOPA (Gonzalez-Carter y col., 2019) muestran una mejoría en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en los modelos *in vitro*. Tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* se demostró que las nanopartículas y las nanovarillas de oro modificadas con transferrina podrían cruzar la barrera hematoencefálica (Wong y col., 2019). Además, se ha demostrado que las nanopartículas de oro funcionalizadas con curcumina (Palma y col., 2014) o con péptidos que puedan unirse selectivamente a las β -amiloidales (Araya y col., 2008) pueden inhibir la fibrilación β -amiloidal.

Se estudiaron los efectos que propiedades como el tamaño, la carga y la forma de las nanopartículas de oro tienen en la agregación β -amiloidal. Según (Kim y col., 2016), las nanopartículas de oro más grandes inducen agregados grandes y amorfos en la bicapa lipídica cerebral, mientras que las más pequeñas inducen estructuras protofibrilares β -amiloidales. También en lo referente al tamaño, el trabajo de (Teleanu y col., 2018) muestra que las nanopartículas de oro más pequeñas recubiertas de insulina presentan una mayor biodistribución y bioacumulación tras atravesar la barrera hematoencefálica. En relación a la carga, las nanopartículas de oro cargadas positivamente pueden atacar a las proteínas β -amiloidales con mayor fuerza que las cargadas negativamente. En cuanto a la forma, se estudiaron los efectos en la agregación β -amiloidal de nanovarillas y nanocubos de oro, y se comprobó que los péptidos β -amiloidales se unían preferentemente a los ejes largos de las nanovarillas y se formaban menos fibrillas. La Fig. 17 representa una nanopartícula de oro.

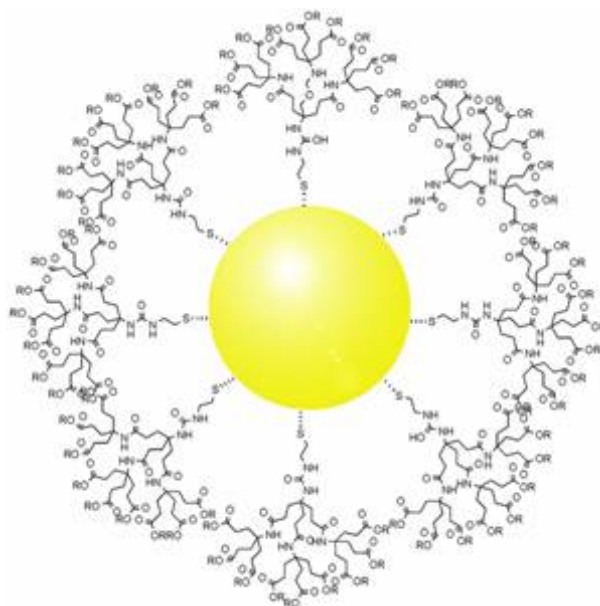


Fig. 17. Representación de una nanopartícula de oro. Imagen tomada de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gold_Nanoparticles.jpg)

2.4.6. Nanopartículas de sílice

Las nanopartículas de sílice y sus derivados, como las de sílice mesoporosa, han demostrado un enorme potencial como sistemas de distribución de fármacos debido a que tienen una gran área superficial y un tamaño de poro ajustable. Esto las hace ser capaces de portar una gran cantidad de agentes terapéuticos y de distribuir una enorme variedad de proteínas (Baeza y col., 2015).

La funcionalización o no de los poros de las nanopartículas favorece la interacción electrostática con proteínas con grupos cargados (Villegas y col., 2018). Por ejemplo, las células tratadas con proteosomas exógenos son capaces de degradar significativamente, en comparación con los proteosomas libres, los agregados de proteína Tau, un marcador patológico de la enfermedad del Alzheimer (Han y col., 2014).

En modelos *in vitro*, recubrir las nanopartículas mejora enormemente la captación celular de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, en los modelos *in vivo* no se mostró penetración de la barrera, lo cual estaría relacionado con las grandes dimensiones de las partículas, que se encuentran entre 50 y 240 nm (Baghirov y col., 2016). Un estudio *in vitro* en el que se conjugaban unas

nanopartículas de sílice mesoporosa recubiertas de ácido poliláctico con un péptido ligando de un receptor de lipoproteína de baja densidad para mejorar el proceso de la transcitosis a través de la barrera hematoencefálica para la distribución del resveratrol, mostró el potencial de las nanopartículas de 200 nm en las terapias basadas en antioxidantes para las enfermedades neurodegenerativas (Shen y col., 2018; Teleanu y col., 2018). Más recientemente, se diseñaron nanopartículas de sílice cuya superficie estaba recubierta de anticuerpos capaces de detectar a la proteína β -amiloide y unirse específicamente a ella, con lo que se conseguía una reducción significativa en la formación de las placas amiloidales, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* (Jung y col., 2020). La Fig. 18 es una imagen tomada mediante SEM de unas nanopartículas de sílice mesoporosa del tipo MCM-48.

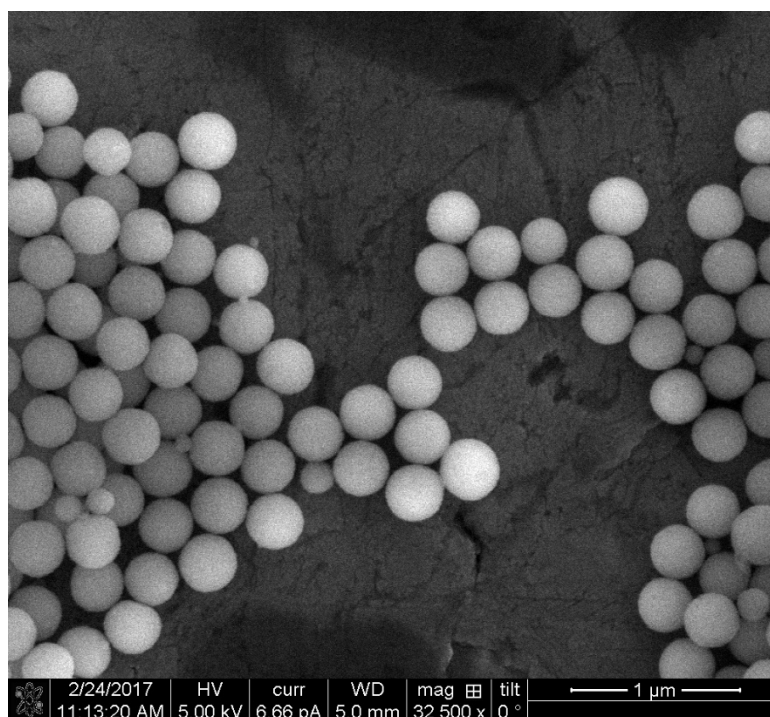


Fig. 18. Imagen SEM de nanopartículas de sílice mesoporosa MCM-48. Imagen tomada de Wikipedia ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MCM-48_Mesoporous_Silica_Nanoparticles_\(1\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MCM-48_Mesoporous_Silica_Nanoparticles_(1).jpg))

Se incluye una tabla resumen de los distintos tipos de nanopartículas en el Anexo 1.

3. OBJETIVO

Así, como ha quedado documentado ampliamente en la introducción, la aplicación de la nanomedicina es de especial interés en enfermedades neurodegenerativas ya que el cerebro es un órgano de elevada complejidad fisiológica y anatómica de difícil acceso farmacológico; con lo cual, el objetivo de este trabajo ha sido, realizar una revisión bibliográfica sobre la aplicación de la nanotecnología como vehículo terapéutico en las enfermedades neurodegenerativas seleccionadas.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos diferentes: PUBMED, Web Of Science, Medline y SCOPUS, limitando la búsqueda a reviews de los últimos 10 años. Se ha empleado una primera ecuación para buscar aplicaciones de la nanotecnología en neurología de forma general, una para las enfermedades neurodegenerativas en general, y una para cada tipo de trastorno en concreto. Las ecuaciones de búsqueda se recogen en el Anexo 2. En base a estos criterios y teniendo en cuenta los trabajos que incluyen ensayos clínicos, se han elegido 8 reviews en total.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En base al objetivo propuesto en este Trabajo Fin de Grado (TFG), se ha realizado el análisis del estado actual sobre la investigación en el uso de la nanotecnología como vehículo terapéutico en las enfermedades neurodegenerativas y en el ictus. Los resultados obtenidos de los artículos de revisión seleccionados en base a los criterios de búsqueda quedan recogidos en el Anexo 3.

De forma general, se ha comprobado que la nanotecnología es eficaz en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Si bien es cierto que existen diferencias fundamentales entre los tipos de nanomateriales usados y sus aplicaciones, debido a las particularidades de cada tipo de patología.

En relación al ictus, los nanomateriales pueden permitir la vectorización de un agente terapéutico o de contraste al núcleo de la patología con una mínima distribución sistémica, además de reducir los efectos no deseados. Los tratamientos difieren en función del tipo de trastorno, ya que se ha visto que los usados para el ictus isquémico pueden ser contraproducentes para el ictus hemorrágico, y viceversa. Por ejemplo, para el ictus isquémico los estudios se centran en mejorar la trombólisis, es decir, la disolución de un trombo sanguíneo. Esto se consigue convencionalmente mediante la administración de tPAs, que son activadores tisulares del plasminógeno, cuya eficacia se encuentra limitada, además de que suponen un riesgo mayor de transformación hemorrágica. Bonnard y colaboradores en 2019 señalan que los estudios más recientes de la nanomedicina proponen distintos tipos de enfoques para mejorar esta terapia, como son el uso exitoso de nanoportadores que reconozcan fibrina o plaquetas, ambos componentes mayoritarios de los trombos, para vectorizar estos activadores tisulares, ya que se vio una reducción sustancial de los efectos secundarios de sangrado y una mayor eficacia en la disolución de trombos ricos en plaquetas. Además, señala también que algunos de los estudios usan la trombosis en sí misma para mejorar la liberación de los activadores tisulares, otros usan un campo magnético externo en combinación con nanopartículas superparamagnéticas, así como muestra que hay estudios en los que se usan ultrasonidos.

Por otro lado, según señala (Bonnard y col., 2019), en el tratamiento del ictus hemorrágico los enfoques más prometedores son las nanopartículas poliméricas administrables por vía intravenosa, que reconocen plaquetas o fibrina. Tanto los estudios *in vitro* como *in vivo* del estudio demuestran que estos enfoques terapéuticos mejoran las funciones hemostáticas de las plaquetas naturales, reduciendo la pérdida de sangre.

Sin embargo, los trabajos de Bonnard y col. en 2019 y los de Kyle y Saha, de 2014, señalan que el uso de nanomateriales viene asociado a la producción

de sufrir un posible riesgo sustancial de toxicidad, ya que son fácilmente reconocidos como patógenos por el sistema inmunológico, siendo absorbidos por los macrófagos, en cuyo interior, podrían inhibir orgánulos tales como las mitocondrias o los lisosomas, causando de esta forma la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la liberación de mediadores proinflamatorios.

En modelos *in vivo* de células de rata, se evaluó la neurotoxicidad y se mostró que el daño cerebral fue causado por unos niveles elevados de ROS en respuesta a la exposición a las nanopartículas (Hussain y col., 2006; Kyle y Saha, 2014; Wong y col., 2012). A pesar de esto, (Kyle y Saha, 2014) señalan que se deberían usar células humanas en lugar de células de otras especies animales para predecir mejor la toxicidad en humanos. Por último, en cuanto a la aplicación de las nanopartículas en el tratamiento del ictus, ambos autores señalan que sería necesario poder realizar más ensayos clínicos en humanos para determinar su aplicación y minimizar los riesgos en el tratamiento.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, la nanotecnología puede actuar en la teragnosis de esta patología, es decir, en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, actuando como nanoportadores de una serie de compuestos que puedan cumplir dichos propósitos. Estos nanoportadores se pueden desarrollar a partir de una gran variedad de nanomateriales, como nanomateriales orgánicos e inorgánicos, nanopartículas poliméricas, nanocápsulas, nanoesferas, nanotubos de carbono, etc. En relación con su aplicación diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer, los trabajos de Ahmad y colaboradores en 2017 muestran que la nanotecnología puede usarse como portadora de biomarcadores solubles, mediante dos vías de identificación: bien como biomarcadores basados en la determinación de la proteína tau o en la concentración de proteína beta-amiloide en el fluido cerebroespinal o en el plasma, o bien mediante la determinación de la proteína tau fosforilada o en ligandos difusibles derivados de la beta-amiloide. En cuanto al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, estos mismos autores señalan que las investigaciones se centran tanto en el desarrollo de agentes neuroprotectores, es decir, fármacos que prevengan la progresión de la enfermedad mediante la disrupción de algunos mecanismos de esta patología; como en la reconstrucción del tejido dañado mediante agentes regenerativos conducidos a través de estos

nanomateriales.

En cuanto a los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* en esta patología (Gordillo y col., 2017; Jung y col., 2020; Karthivashan y col., 2018; Teleanu y col., 2018; Wong y col., 2019), se demuestra también la eficacia de las nanopartículas en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, son pocos los estudios *in vivo* que se han realizado con éxito, al igual que se ha mencionado previamente para el caso del ictus. Wong y colaboradores en 2019 señalan que, en algunos casos, los resultados de los estudios *in vitro* e *in vivo* pueden mostrar contradicciones debido a las variaciones entre los entornos del modelo experimental utilizado (Helms y col., 2015; Markoutsy y col., 2014).

En relación a los estudios *in vivo*, (Faustino y col., 2017) señalan que, en cultivos celulares y modelos animales, los nanosistemas de distribución de fármacos fueron capaces de distribuir efectivamente el factor de crecimiento nervioso (NGF), promoviendo el crecimiento neuronal, reduciendo la concentración de proteína beta-amiloidal y evitando la neurodegeneración colinérgica. Sin embargo, aún siguen presentes algunas dificultades antes de trasladar las nanomedicinas al ensayo clínico en humanos (Choi y col., 2015).

En este sentido, existen ciertas limitaciones que aún se están estudiando sobre el uso de la nanotecnología para la enfermedad de Alzheimer. Así, Karthivashan y colaboradores en 2018 señalan que un conjunto pequeño de nanopartículas puede actuar como un monómero y desencadenar la fibrilación beta-amiloidal, mientras que una agrupación de nanopartículas de gran tamaño posee una superficie lo bastante grande como para adsorber eficazmente las fibrillas libres e inhibir la fibrilación (Sercombe y col., 2015). Otros estudios señalan que las nanopartículas de pequeño tamaño y carga negativa se transportan a través de la barrera hematoencefálica y consiguen una mayor inhibición de los síntomas de la enfermedad (Mahmoudi y col., 2013).

Por último, en cuanto a la enfermedad del Parkinson, las estrategias se basan en la restitución de los niveles dopaminérgicos para tratar los síntomas derivados del déficit de este neurotransmisor. La nanotecnología, en este aspecto, es una solución prometedora para distribuir fármacos de manera más ventajosa que los métodos convencionales. Según Lafuente y colaboradores en

2019, durante los últimos años se ha visto como una estrategia prometedora la encapsulación de factores neurotróficos dentro de nanoesferas de PLGA, apoyándose dicha estrategia en los resultados *in vitro* e *in vivo* obtenidos, los cuales muestran que se consigue la liberación sostenida de los fármacos, se mejora la función motora y se incrementa el número de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. El autor divide los estudios en dos grandes categorías: la nanodistribución de tratamientos sustitutivos, en los que se distribuye levodopa o agonistas de la dopamina como el ropinirol, la bromocriptina y la apomorfina; y la nanodistribución de tratamientos restaurativos, en los que se distribuyen compuestos fitobioactivos como la curcumina o el resveratrol, y factores neurotróficos. Todas estas estrategias han demostrado ser las herramientas terapéuticas más prometedoras para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas (Gordillo y col., 2017; Lafuente y col., 2019; Torres-Ortega y col., 2019). En este sentido, los resultados obtenidos por estos autores, apoyan el uso de la nanotecnología como estrategia futura para mejorar el acceso al SNC de los fármacos utilizados de efectos neuroprotectores y neurorestauradores.

En cuanto a la toxicidad, los autores están de acuerdo en que falta una estandarización en las características de los nanomateriales para valorar su efecto nocivo. En este sentido, futuras investigaciones *in vivo* de las nanopartículas pueden revelar su eficacia de forma sistémica a largo plazo y analizar su potencial toxicidad sobre la salud. Esta toxicidad es uno de los mayores desafíos que tienen las nanopartículas, ya que a veces presentan degradación tóxica cuando el material residual asociado a ellas es tóxico, sobre todo en el caso de nanopartículas poliméricas y metálicas (Sur y col., 2019). La posible toxicidad asociada de las nanopartículas es de enorme importancia, más si cabe teniendo en cuenta que patologías como el Alzheimer o el Parkinson requieren tratamiento a largo plazo. Las nanopartículas, dependiendo de la naturaleza, tamaño y su ubicación intracelular, podrían generar estrés oxidativo, respuestas inflamatorias e inmunogénicas incontroladas, e incluso llegar a dañar el ADN (Vu y col., 2005; Faustino y col., 2017).

6. CONCLUSIONES

-Los estudios incluidos en el TFG muestran que los distintos tipos de nanomateriales empleados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y del ictus mejoran significativamente el desarrollo de las mismas.

-El uso de los nanomateriales como estrategia de diagnóstico y terapia en las patologías seleccionadas es recomendable y se basa en las características a escala nanométrica de las mismas y a la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, eliminando de esta forma una de las grandes limitaciones de los tratamientos convencionales utilizados.

-A día de hoy y para tener la seguridad total de su uso, es necesario continuar con el desarrollo de los ensayos de investigación para resolver las limitaciones y problemáticas actuales detectadas en ensayos *in vivo* e *in vitro*, sobre todo en cuanto a las cuestiones de toxicidad se refiere.

- El uso de la nanotecnología en el campo de la Biomedicina podría ser considerado en un futuro próximo como una estrategia diagnóstica y terapéutica de gran utilidad en la clínica.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad, J., Akhter, S., Rizwanullah, M., Khan, M. A., Pigeon, L., Addo, R. T., ... Kamal, M. A. (2017). Nanotechnology Based Theranostic Approaches in Alzheimer's Disease Management: Current Status and Future Perspective. *Current Alzheimer Research*, 14(11), 1164–1181. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170508121031>
- Araya, E., Olmedo, I., Bastus, N. G., Guerrero, S., Puentes, V. F., Giralt, E., & Kogan, M. J. (2008). Gold nanoparticles and microwave irradiation inhibit beta-amyloid amyloidogenesis. *Nanoscale Research Letters*, 3(11), 435–443. <https://doi.org/10.1007/s11671-008-9178-5>

- Baeza, A., Colilla, M., & Vallet-Regí, M. (2015). Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(2), 319–337. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.953051>
- Baghirov, H., Karaman, D., Viitala, T., Duchanoy, A., Lou, Y. R., Mamaeva, V., ... Rosenholm, J. M. (2016). Feasibility study of the permeability and uptake of mesoporous silica nanoparticles across the blood-brain barrier. *PLoS ONE*, 11(8), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160705>
- Bhaskar, S., Tian, F., Stoeger, T., Kreyling, W., de la Fuente, J. M., Grazú, V., ... Razansky, D. (2010, March 3). Multifunctional Nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier: Perspectives on tracking and neuroimaging. *Particle and Fibre Toxicology*, Vol. 7. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-3>
- Biessels, G. J., & Kappelle, L. J. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in type II diabetes: Insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochemical Society Transactions*, 33(5), 1041–1044. <https://doi.org/10.1042/BST20051041>
- Blesa, J., Trigo-Damas, I., Quiroga-Varela, A., & Jackson-Lewis, V. R. (2015). Oxidative stress and Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy*, 9(July), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00091>
- Bonnard, T., Gauberti, M., Martinez De Lizarrondo, S., Campos, F., & Vivien, D. (2019). Recent Advances in Nanomedicine for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Stroke*, 50(5), 1318–1324. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022744>
- Boulaiz, H., Alvarez, P. J., Ramirez, A., Marchal, J. A., Prados, J., Rodríguez-Serrano, F., ... Aranega, A. (2011). Nanomedicine: Application areas and development prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3303–3321. <https://doi.org/10.3390/ijms12053303>
- Bustos, H., Sanchez, M. Y., Andrea Dominguez Sánchez, M., Barreto, G. E., Helena Bustos Cruz, R., Sanchez, M. M., ... Reynolds, J. (2017). Nanotechnology in Neurosciences: An Approach. *Current Pharmaceutical*

- Design*, 23, 1–16. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170816115452>
- Caminade, A.-M., & Turrin, C.-O. (2014). Dendrimers for drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, 00(1–3), 1–12. <https://doi.org/10.1039/x0xx00000x>
- Choi, S. H., Kim, Y. H., Hebisch, M., Sliwinski, C., Lee, S., Avanzo, C. D., ... Kim, D. Y. (2015). *Alzheimer ' s disease*. 515(7526), 274–278. <https://doi.org/10.1038/nature13800.A>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311(16), 1670–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Desai, P. P., & Patravale, V. B. (2018). Curcumin Cocrystal Micelles—Multifunctional Nanocomposites for Management of Neurodegenerative Ailments. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(4), 1143–1156. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.11.014>
- Dong, X. (2018). Current strategies for brain drug delivery. *Theranostics*, 8(6), 1481–1493. <https://doi.org/10.7150/thno.21254>
- Du, J., Jin, J., Yan, M., & Lu, Y. (2011). Synthetic Nanocarriers for Intracellular Protein Delivery. *Current Drug Metabolism*, 13(1), 82–92. <https://doi.org/10.2174/138920012798356862>
- Faustino, C., Rijo, P., & Reis, C. P. (2017). Nanotechnological strategies for nerve growth factor delivery: Therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Pharmacological Research*, 120, 68–87. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.020>
- Gan-Or, Z., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2015). Genetic perspective on the role of the autophagy-lysosome pathway in Parkinson disease. *Autophagy*, 11(9), 1443–1457. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1067364>
- Gonzalez-Carter, D. A., Ong, Z. Y., McGilvery, C. M., Dunlop, I. E., Dexter, D. T., & Porter, A. E. (2019). L-DOPA functionalized, multi-branched gold nanoparticles as brain-targeted nano-vehicles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 15(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.08.011>

- Gordillo, A., Del Pilar, C., Guerrero, M., Bustos, H., Trompetero, A., Carolina Del Pilar, M., ... Bustos Cruz, R. H. (2017). *Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Review of Current Treatment Adopting a Nanotechnology Approach*. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170828133059>
- Han, D. H., Na, H. K., Choi, W. H., Lee, J. H., Kim, Y. K., Won, C., ... Lee, M. J. (2014). Direct cellular delivery of human proteasomes to delay tau aggregation. *Nature Communications*, 5. <https://doi.org/10.1038/ncomms6633>
- Helms, H. C., Abbott, N. J., Burek, M., Cecchelli, R., Couraud, P. O., Deli, M. A., ... Brodin, B. (2015). In vitro models of the blood-brain barrier: An overview of commonly used brain endothelial cell culture models and guidelines for their use. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(5), 862–890. <https://doi.org/10.1177/0271678X16630991>
- Hussain, S. M., Javorina, A. K., Schrand, A. M., Duhart, H. M. H. M., Ali, S. F., & Schlager, J. J. (2006). The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicological Sciences*, 92(2), 456–463. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl020>
- Jung, H., Chung, Y. J., Wilton, R., Lee, C. H., Lee, B. II, Lim, J., ... Lee, J. (2020). Silica Nanodepletors: Targeting and Clearing Alzheimer's β -Amyloid Plaques. *Advanced Functional Materials*, 30(15), 1–11. <https://doi.org/10.1002/adfm.201910475>
- Karthivashan, G., Ganesan, P., Park, S. Y., Kim, J. S., & Choi, D. K. (2018). Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing alzheimer's disease. *Drug Delivery*, 25(1), 307–320. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1428243>
- Kim, Y., Park, J. H., Lee, H., & Nam, J. M. (2016). How Do the Size, Charge and Shape of Nanoparticles Affect Amyloid β Aggregation on Brain Lipid Bilayer? *Scientific Reports*, 6(November 2015), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep19548>
- Klingelhoefer, L., & Reichmann, H. (2015). Pathogenesis of Parkinson disease - The gut-brain axis and environmental factors. *Nature Reviews Neurology*,

- 11(11), 625–636. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.197>
- Kyle, S., & Saha, S. (2014). Nanotechnology for the Detection and Therapy of Stroke. *Advanced Healthcare Materials*, 3(11), 1703–1720. <https://doi.org/10.1002/adhm.201400009>
- Lafuente, J. V., Requejo, C., & Ugedo, L. (2019). Nanodelivery of therapeutic agents in Parkinson's disease. *Progress in Brain Research*, 245, 263–279. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.03.004>
- Mahmoudi, M., Quinlan-pluck, F., Monopoli, M. P., Sheibani, S., Vali, H., Dawson, K. A., & Lynch, I. (2013). *Influence of the Physiochemical Properties of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles on Amyloid β Protein Fibrillation in Solution*.
- Markoutsas, E., Papadia, K., Giannou, A. D., Spella, M., Cagnotto, A., Salmona, M., ... Antimisiaris, S. G. (2014). Mono and dually decorated nanoliposomes for brain targeting, in vitro and in vivo studies. *Pharmaceutical Research*, 31(5), 1275–1289. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1249-3>
- Mudher, A., & Lovestone, S. (2002). Alzheimer's disease - Do tauists and baptists finally shake hands? *Trends in Neurosciences*, 25(1), 22–26. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)02031-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)02031-2)
- Niu, S., Zhang, L. K., Zhang, L., Zhuang, S., Zhan, X., Chen, W. Y., ... Guan, Y. Q. (2017). Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease model. *Theranostics*, 7(2), 344–356. <https://doi.org/10.7150/thno.16562>
- OECD. (2017). Dementia prevalence. *Health at a Glance*, 204–205. https://doi.org/10.1787/health_glance-2017-en
- Palma, S., Maity, A. R., Singh, B. K., Basu, S., Jana, N. R., & Jana, N. R. (2014). Inhibition of amyloid fibril growth and dissolution of amyloid fibrils by curcumin-gold nanoparticles. *Chemistry - A European Journal*, 20(20), 6184–6191. <https://doi.org/10.1002/chem.201400079>
- Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D., & Fontaine, P. (2006). Diabetes Mellitus and Dementia. *Diabetes Metab*, 32, 403–414.

<https://doi.org/10.11477/mf.1416201286>

- Patel, M. M., & Patel, B. M. (2017). Crossing the Blood–Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. *CNS Drugs*, 31(2), 109–133. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0405-9>
- Peralta, S., Blanco, S., Hernández, R., Castán, H., Siles, E., Martínez-Lara, E., ... Ruiz, M. A. (2019). Synthesis and characterization of different sodium hyaluronate nanoparticles to transport large neurotherapeutic molecules through blood brain barrier after stroke. *European Polymer Journal*, 112(October 2018), 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.01.030>
- Re, F., Gregori, M., & Masserini, M. (2011). Re F, et al. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Maturitas*. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.015>
- Reed, B. R., Mungas, D. M., Kramer, J. H., Ellis, W., Vinters, H. V., Zarow, C., ... Chui, H. C. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*, 130(3), 731–739. <https://doi.org/10.1093/brain/awl385>
- Reitz, C., & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, RiskFactors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol.*, 88(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>.Alzheimer
- Ruff, J., Hüwel, S., Kogan, M. J., Simon, U., & Galla, H. J. (2017). The effects of gold nanoparticles functionalized with β -amyloid specific peptides on an in vitro model of blood–brain barrier. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 13(5), 1645–1652. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.02.013>
- Sercombe, L., Veerati, T., Moheimani, F., Wu, S. Y., Sood, A. K., & Hua, S. (2015). Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Frontiers in Pharmacology*, 6(DEC), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
- Shen, Y., Cao, B., Snyder, N. R., Woepel, K. M., Eles, J. R., & Cui, X. T. (2018). ROS responsive resveratrol delivery from LDLR peptide conjugated PLA-

- coated mesoporous silica nanoparticles across the blood-brain barrier. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0340-7>
- Shiraishi, K., Wang, Z., Kokuryo, D., Aoki, I., & Yokoyama, M. (2017). A polymeric micelle magnetic resonance imaging (MRI) contrast agent reveals blood–brain barrier (BBB) permeability for macromolecules in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Journal of Controlled Release*, 253, 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.020>
- Spuch, C., Saida, O., & Navarro, C. (2012). Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders Employing Nanoparticles. In *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* (Vol. 6).
- Stewart, R., & Liolitsa, D. (1999). Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabetic Medicine*, 16(2), 93–112. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00027.x>
- Sur, S., Rathore, A., Dave, V., Reddy, K. R., Chouhan, R. S., & Sadhu, V. (2019). Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system. *Nano-Structures and Nano-Objects*, 20, 100397. <https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2019.100397>
- Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Teleanu, D., Chircov, C., Grumezescu, A., Volceanov, A., & Teleanu, R. (2018). Blood-Brain Delivery Methods Using Nanotechnology. *Pharmaceutics*, 10(4), 269. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040269>
- Torres-Ortega, P. V., Saludas, L., Hanafy, A. S., Garbayo, E., & Blanco-Prieto, M. J. (2019). Micro- and nanotechnology approaches to improve Parkinson's disease therapy. *Journal of Controlled Release*, 295, 201–213. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.036>
- Trinh, H. M., Joseph, M., Cholkar, K., Mitra, R., & Mitra, A. K. (2017). Nanomicelles in Diagnosis and Drug Delivery. In *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices* (Vol. 1). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42978-8.00003-6>

- Villegas, M. R., Baeza, A., & Vallet-Regí, M. (2018). Nanotechnological strategies for protein delivery. *Molecules*, Vol. 23. <https://doi.org/10.3390/molecules23051008>
- Vu, T. Q., Maddipati, R., Blute, T. A., Nehilla, B. J., Nusblat, L., & Desai, T. A. (2005). *Peptide-Conjugated Quantum Dots Activate Neuronal Receptors and Initiate Downstream Signaling of Neurite Growth*.
- Wong, H. L., Wu, X. Y., & Bendayan, R. (2012). Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(7), 686–700. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.10.007>
- Wong, K., Riaz, M., Xie, Y., Zhang, X., Liu, Q., Chen, H., ... Yang, Z. (2019). Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 381. <https://doi.org/10.3390/ijms20020381>
- World Health Organization. (2017). Dementia. Retrieved February 3, 2020, from Dementia fact sheets website: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Yu, M., Wu, J., Shi, J., & Farokhzad, O. C. (2016). Nanotechnology for protein delivery: Overview and perspectives. *Journal of Controlled Release*, 240, 24–37. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.012>
- Zhang, J., & Chew-Seng Tan, L. (2016). Revisiting the Medical Management of Parkinson's Disease: Levodopa versus Dopamine Agonist. *Current Neuropharmacology*, 14(4), 356–363. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666151208114634>

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1

Nanoportador	Diámetro (nm)	Carga superficial (mV)	Captación celular (%)
NP PLGA	200-250	(-22)-(-13)	75
	120	-11.6	No hay datos
	114	-14.9	90
	143	-30.8	90
	115	-17.4	17.46
Liposomas	173.45-182.79	0.56-3.68	60-70
	105-110	(-5)-(-2)	70-90
	158.7-165.05	7.66	65.70
Dendrímeros de poliamidoamina	5.1-8.2	2.07-3.15	No hay datos
Dendrímeros de polipropileneimina	37.8-47.6	18.2	No hay datos
Micelas	11.7-24.9	-30-20	No hay datos
	74.2	-30.25	No hay datos
	28.79	-6.46	No hay datos
NP Oro	1.4-60.2	-64-56	No hay datos
NP Sílice	120-128	No hay datos	No hay datos

Tabla 1. Tabla adaptada de (Teleanu y col., 2018)

8.2. Anexo 2

Ecuación 1: ("Nanotechnology" AND "Neurology")

Ecuación 2: ("Nanotechnology" AND "Neurodegenerative Diseases")

Ecuación 2.1: ("Nanotechnology" AND "Alzheimer Disease")

Ecuación 2.2: ("Nanotechnology" AND "Parkinson Disease")

Ecuación 2.3: ("Nanotechnology" AND "Stroke")

8.3. Anexo 3

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda	Resultados
PUBMED	("Nanotechnology" AND "Neurology")	1
	("Nanotechnology" AND "Neurodegenerative Diseases")	93
	("Nanotechnology" AND "Alzheimer Disease")	40
	("Nanotechnology" AND "Parkinson Disease")	15
	("Nanotechnology" AND "Stroke")	14
Web of Science	("Nanotechnology" AND "Neurology")	243
	("Nanotechnology" AND "Neurodegenerative Diseases")	243
	("Nanotechnology" AND "Alzheimer Disease")	201
	("Nanotechnology" AND "Parkinson Disease")	114
	("Nanotechnology" AND "Stroke")	87
Medline	("Nanotechnology" AND "Neurology")	62
	("Nanotechnology" AND "Neurodegenerative Diseases")	173
	("Nanotechnology" AND "Alzheimer Disease")	151
	("Nanotechnology" AND "Parkinson Disease")	84
	("Nanotechnology" AND "Stroke")	67
SCOPUS	("Nanotechnology" AND "Neurology")	32
	("Nanotechnology" AND "Neurodegenerative Diseases")	189
	("Nanotechnology" AND "Alzheimer Disease")	217
	("Nanotechnology" AND "Parkinson Disease")	142
	("Nanotechnology" AND "Stroke")	80