

Alternativas terapéuticas actuales con nanopartículas poliméricas para el tratamiento de Alzheimer y Parkinson

C. Debernardo-Hurtado*, P. Kuribreña-Morales, A. Ibarra-Zamora, I. Cervantes-Díaz-Barriga, M. Talavera-Paulin.

Universidad Anáhuac México. Facultad de Ciencias de la Salud. Centro de Investigación en Ciencias de la Salud. Avenida Universidad Anáhuac No. 46. Colonia Lomas Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México.

*Autor para correspondencia camila.debernardohu@anahuac.mx

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas han significado un gran desafío para el desarrollo de nuevos tratamientos debido a la gran dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica. A raíz de esto, con el paso de los años se han buscado nuevas tecnologías que puedan resolver este problema y el uso de nanotecnología parece ser una opción. Esta revisión se centra en recopilar información sobre el uso de las nanopartículas poliméricas (NPPs) en dos de las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia en el mundo: Alzheimer y Párkinson. El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la presencia de placas seniles provocadas por la acumulación de beta amiloide. Por otra parte, el Párkinson ha sido relacionada con los "PARK Genes"; éstos causan alteraciones en la homeostasis mitocondrial y a su vez en el aparato locomotor gracias a la deficiencia de dopamina en el sistema nigroestriado, la pérdida de pigmentación oscura del cerebro y con el, los cuerpos de Lewy. Además, se abordan diversas NPPs que en estudios *in vitro* e *in vivo*, han presentado alta biodisponibilidad, baja toxicidad, transporte eficaz a través de la barrera hematoencefálica (BHE), mejorando en algunos casos la motricidad, niveles de dopamina, desagregación de fibrillas amiloides, entre otros. Las NPPs representan un área de oportunidad para el desarrollo de nuevos tratamientos para Alzheimer, Párkinson e incluso otras enfermedades neurodegenerativas sin solución o tratamiento aparente.

Palabras clave: Nanopartículas, Alzheimer, Parkinson, nanomedicina.

Abstract

Neurodegenerative diseases have been a great challenge for the development of new treatments due to the great difficulty of crossing the blood-brain barrier. As a result, over the years new technologies have been sought to solve this problem and the use of nanotechnology seems to be an option. This review focuses on gathering information on the use of polymeric nanoparticles (NPPs) in two of the most prevalent neurodegenerative diseases in the world: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Alzheimer's is a neurodegenerative disease characterized by the presence of senile plaques caused by the accumulation of beta-amyloid. On the other hand, Parkinson's has been related to "PARK Genes"; these cause alterations in mitochondrial homeostasis and in turn in the locomotor system due to dopamine deficiency in the nigrostriatal system, loss of dark pigmentation of the brain and with it, Lewy bodies. In addition, several NPPs that in *in vitro* and *in vivo* studies have shown high bioavailability, low toxicity, efficient transport across the blood-brain barrier (BBB), improving in some cases motor function, dopamine levels, amyloid fibril disaggregation, among others, are discussed. NPPs represent an area of opportunity for the development of new treatments for Alzheimer's, Parkinson's and even other neurodegenerative diseases with no apparent solution or treatment.

Key words: Nanoparticles, Alzheimer, Parkinson, nanomedicina

Introducción

La “Nanociencia” es la disciplina que “*estudia los fenómenos y el manejo de materiales a escala nanométrica*” de acuerdo con Gómez (2018). De ella deriva la nanotecnología, una herramienta que permite la manipulación, desarrollo y aplicación de productos y procesos a nano escala. Una definición más amplia de este término, mencionada por Kantuta (2010), es “*disciplina centrada en el estudio, diseño, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales, mediante el control de la materia y la explotación de fenómenos y propiedades de la materia a nano escala*”.

Dentro de los múltiples desarrollos nanotecnológicos se encuentran las nanopartículas (NPs), las cuales se componen de diferentes materiales con tamaños que oscilan en un rango de entre 1 a 100 nm, como lo indica Najahí *et al.* (2021). Gracias a que las NPs pueden estar constituidas por diversos materiales, pueden presentar diversas estructuras entre las cuales las más comunes son nanotubos de carbono, nanocristales, puntos cuánticos, nanofibras, filtros nanoporosos, nanohilos, nanopartículas de óxidos metálicos, nanocapilares, dispersión de nanopartículas, películas de nanopines, nanocompuestos de polímero, entre otros (Oropesa, 2012). Esta diversidad de materiales ha permitido su uso en múltiples áreas como la industria textil (Navarro, 2018) y (Villa, 2018); la agricultura (Saldívar, 2018); generación de energía (Jaime, 2018); ahorro de agua (Medina, 2015); informática (Medina, 2015). Además, de manera especial el desarrollo de sistemas de administración de medicamentos en el área de la nanomedicina (Hernández, 2016). Sin embargo, a pesar del gran interés y usos explorados de las NPs, su producción todavía no cuenta con una reglamentación específica de las técnicas debido a la novedad relativa del área (Medina, 2015).

Igualmente, la gran superficie de contacto de las NPs, pese al tamaño, ha sido una de las características más importantes para los investigadores, ya que les confiere mayor

capacidad de funcionalización. Otra propiedad importante, gracias a su menor tamaño, es la capacidad que algunas NPs han demostrado para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Dicha barrera es una bicapa lipídica que aísla al cerebro del contacto directo con la sangre, confiriendo una protección contra compuestos y moléculas. De igual manera la BHE permite el transporte selectivo entre la sangre y el cerebro (Hernández, 2016).

Aplicación de las NPs para el transporte y liberación de medicamentos

Una de las ventajas que poseen las NPs, como menciona Bao, G *et al.* (2018), es su capacidad de encapsular medicamentos y su liberación posterior en la zona requerida. Gracias a la gran estabilidad que presentan, han resultado ideales para la experimentación *in vitro* e *in vivo*. Por lo tanto, su uso como transportadores de fármacos, es una de las aplicaciones más importantes en la nanomedicina, ya que mejora la selectividad del tratamiento, permite una localización más rápida en el sitio de acción donde debe liberarse el agente terapéutico, permitiendo así una eficacia de tan solo segundos. En cambio, los fármacos tradicionales pueden demorar el inicio de su efecto después de 10 o 15 minutos según lo reportado por Gómez (2018). De igual manera, la técnica brinda la opción de mejorar la vida útil de los medicamentos gracias a la protección que les confiere contra la degradación química y enzimática y permite además una velocidad específica de liberación en el órgano blanco de acuerdo con Aparicio *et al.* (2018). Aunque hay diferentes tipos de NPs que se pueden utilizar para este propósito, las más utilizadas e investigadas hoy en día son las nanopartículas poliméricas (NPPs). Bao, G *et al.* (2018) menciona que esto se debe principalmente a las propiedades fisicoquímicas que le confieren los materiales orgánicos de los que están constituidas.

Esta revisión se centra en las NPPs debido a las ventajas que ofrecen, entre ellas, su

sistema de liberación controlada del fármaco que les permiten llegar a la diana terapéutica con mayor facilidad y aumentar su eficacia. Además, ofrecen una protección al fármaco de los agentes atmosféricos mejorando la farmacodinamia, reduciendo la degradación del principio activo y sus efectos tóxicos, mejorando el tiempo de circulación del fármaco en el organismo y su velocidad de disolución y aumento de la biodisponibilidad (García, 2016). Finalmente, como menciona Cayero (2018), las NPPs, brindan la ventaja de interiorizarse a lugares no accesibles para los fármacos tradicionales debido al pequeño tamaño que poseen además de tener la capacidad de biodegradarse en un tiempo óptimo.

Entre las nanopartículas poliméricas que se utilizan para la administración de fármacos se encuentran principalmente dos tipos: las hidrófobas e hidrófilas. Algunos ejemplos de NPPs hidrófobas son: el ácido poliácido (PLA), el cual ya se ha empleado para la administración de dexametasona, como comenta Ruy, C. R *et al.* (2003); la poliε-caprolactona que hoy en día es utilizada con fármacos que inhiben la histona desacetilasa como tratamiento para el cáncer, según datos de Tu, B. *et al.* (2020); el uso de polianhídridos para el tratamiento de gliosarcoma Scott, A *et al.* (2011). En cambio, dentro de las NPPs hidrófilas se encuentran ejemplos como el poli-etilenglicol (POG), el cual actualmente se estudia por su uso potencial para tratamiento de cáncer de piel, según lo descrito por Gallo Ramírez, J. P *et al.* (2019). Además, Almeida, M *et al.* (2018) menciona que el poli-óxido de propileno PPO está en proceso de investigación para sus aplicaciones en tratamientos para el cáncer. Por otra parte, también se ha observado la gran utilidad de las NPPs como biosensores para la detección de anomalías en pacientes con infecciones microbianas y en desordenes moleculares, según lo reportado por Gómez (2018). La función de las NPPs es actuar como acarreadores de moléculas que faciliten el reconocimiento de las células y los tejidos en el cuerpo. Debido a que las aplicaciones requieren que las NPPs permanezcan un tiempo determinado en el cuerpo del paciente, se ha observado que es de suma importancia, como nos comenta Aparicio (2018), el tamaño

de la partícula. Si su escala supera los 100 nm las NPPs son eliminadas por torrente sanguíneo, mientras que, si se encuentran por debajo de 10 nm, se excretan por medio de la orina y las que están basadas en algún metal pueden ser fácilmente filtradas por los riñones, según datos de Zheng (2018), causando que el tiempo de exposición de las células blanco a las NPPs se vea afectado.

Asimismo, en diferentes estudios se plantea el uso de NPPs para enfermedades específicas de alta prevalencia como la osteoporosis, Sinha (2021). Dicho estudio muestra cómo las NPPs también tienen la capacidad de ser promotoras del crecimiento de tejido óseo, siendo dicha característica diferenciadora la clave para el tratamiento de osteoporosis. De igual manera, se ha investigado el empleo de NPPs especialmente para el tratamiento de cáncer. Las Nanopartículas de oro (AuNPPs) han recibido, en esta área, un mayor peso ya que pueden usarse como agentes antineoplásicos que, según señala Fundora (2021), tienen gran eficacia citotóxica que puede ser potenciada con la ayuda de algunos agentes estabilizadores. Al mismo tiempo, hoy en día se cuentan con varias NPPs que se pueden encontrar en productos comerciales clínicamente aprobados como Doxil® (usado en quimioterapias), Abraxane (medicamento contra el cáncer), y AmBisome (tratamiento antifúngico) de acuerdo con datos de Baetke *et al.* (2015).

Como indica Aparicio *et al.* (2018), gracias a que las NPPs tienen la característica de poder atravesar la barrera hematoencefálica, surge la posibilidad de la aplicación de tecnología a nano escala en tratamientos para enfermedades neurodegenerativas. Las nuevas técnicas se basan en la administración de fármacos dirigidos a regiones específicas del cerebro, causando que la disponibilidad del agente terapéutico en el sistema nervioso mejore y la toxicidad causada por distribución a otros órganos disminuya.

¿Qué son las enfermedades neurodegenerativas?

Las enfermedades neurodegenerativas, según Torrel *et al.* (2015) son un grupo de enfermedades caracterizadas por una

considerable pérdida de neuronas a lo largo del tiempo en áreas concretas del cerebro o en sistemas anatomofuncionales. Hay más de 100 enfermedades neurodegenerativas existentes, sin embargo, en esta revisión, se hará hincapié en los dos tipos más comunes y sus tratamientos con NPPs, Alzheimer y Parkinson.

Debido a la importancia que tienen estas enfermedades en el panorama mundial, se han desarrollado diversas terapias y tratamientos aplicados a éstas, sin embargo, se han encontrado tres principales desafíos que detienen su avance. El primero de estos desafíos es la llegada de los fármacos al cerebro ya que cuenta con barreras anatómicas difíciles de cruzar por cualquier molécula siendo una de éstas la BHE que, como menciona Gárate (2018), ayuda a mantener la homeostasis cerebral siendo casi impermeable, limitando el paso de fármacos y su absorción, lo que convierte al cerebro en un órgano diana casi imposible de alcanzar. El segundo desafío es la vía de administración ya que la vía local es altamente invasiva y las vías sistémicas como la oral y la parenteral pueden resultar en un cambio de las propiedades del fármaco debido a los procesos de degradación a los que este está sometido antes de llegar al cerebro (Cunha *et al.*, 2017). Sin embargo, hay autores como Muntimadugu *et al.* (2016), que hablan del uso de la vía intranasal para administración de NPPs-fármacos con beneficios como alta vascularización, permeabilidad en la mucosa a través del bulbo olfatorio creando un camino directo de nariz a cerebro y administración fácil e indolora. Finalmente, el último desafío se encuentra en seleccionar un modelo animal que sea capaz de simular las enfermedades neurodegenerativas posibilitando así escalar el tratamiento de animales a humanos de forma segura ya que el modelo tradicional, el ratón, no es capaz de adquirir la patología de Alzheimer de forma natural por lo que esta enfermedad se tiene que inducir de manera genética provocando un aumento de costo (Steffen *et al.*, 2016); el segundo modelo usado en estas enfermedades es el primate *Cercopithecus* verdes (*Chlorocebus pygerythrus*) pero los estudios con este modelo animal se han visto restringidos

gracias a las diversas implicaciones éticas (Toledano *et al.*, 2011).

Alzheimer y aplicación de nanopartículas poliméricas.

El Alzheimer según Matthew *et al.* (2016) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la formación de placas seniles que ocasiona la muerte neuronal y sinapsis deficientes. Es una enfermedad autosómica dominante que, según Cannavo *et al.* (2019), se caracteriza por la presencia de una mutación en el cromosoma 21 y en el gen que codifica para la proteína integral de membrana denominada proteína precursora de amiloide (APP), la cual también se encuentra en células no neuronales con distintas isoformas, sin embargo, se cree que tiene un papel importante durante regulación de la sinapsis neuronal.

La proteína APP, una vez colocada en la membrana celular como parte normal de su procesamiento, es escindida por la acción de la beta y gamma secretasas en los dominios extracelular y transmembranales formando así la proteína beta amiloide que se acumula extracelularmente formando las placas seniles que resultan neurotóxicas. Dichas placas tienen un proceso de formación complejo debido a que están formadas por 40 aminoácidos aproximadamente, según Menéndez *et al.* (2017), son derivadas de la glicoproteína transmembranal APP y tienen la tendencia a conglomerarse formando una gran cantidad de sábanas de beta plegada. La APP es de gran tamaño y tiene sitios de unión con la heparina y cobre funcionando como un transportador de metales y regulador del procesamiento proteolítico. Por lo tanto, si la proteína APP sufre una mutación, entonces habrá un aumento de beta amiloide y, a su vez, una mayor toxicidad en las neuronas provocando la aparición de esta enfermedad neurodegenerativa. Por otro lado, de manera simultánea en el citoplasma, la proteína tau, es encargada de regular la estabilidad del citoesqueleto por medio de los microtúbulos y la morfología axonal al generar cambios estructurales y conformacionales por medio de la fosforilación y desfosforilación. Datos de Pupo *et al.* (2017), mencionan que la proteína tau es hiperfosforilada por la proteína beta

Artículos

amiloide, a causa del estrés oxidativo ocasionado por ella. Como consecuencia, los microtúbulos neuronales pierden estabilidad y a su vez, ocasionan la formación de un ovillo a lo largo de la dendrita, provocando la muerte neuronal y con ella la demencia, según Deyan *et al.* (2015).

Al ser el tipo de demencia más común en personas de la tercera edad comprendiendo el 70% de todos los casos y un total de pacientes enfermos en el mundo de 46.8 millones según INNN (2017), es urgente encontrar un tratamiento útil y prometedor. Por todo esto, como se observa en la Tabla 1, en la última década se ha estudiado el uso de NPPs aplicadas a diferentes tratamientos aprovechando su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. En algunos casos, se realizaron diferentes modificaciones, siendo una de ellas, hibridaciones con otros compuestos como el quitosano (Hanafy *et al.*, 2016), o recubrimientos con polisorbato 80

para modificar su solubilidad (Wilson *et al.*, 2008). Los ensayos con estas NPPs se hicieron en modelos *in vitro* e *in vivo*. Para los estudios *in vitro* se utilizaron células HT22 (Fan *et al.*, 2018), células HaCaT (Madhu *et al.*, 2021), bolsa de diálisis (Madhu *et al.*, 2021), células PBCEC (Li, G. *et al.*, 2020) y células SH-SY5Y (Jha, A. *et al.*, 2019). Por otro lado, para los estudios *in vivo* los modelos animales fueron ratas Sprague-Dawley, las cuales fueron utilizadas en 5 estudios. Asimismo, también se utilizaron ratas Wistar (Hanafy *et al.*, 2016), ratones Balb/c (Kaur *et al.*, 2018), APP/PS1 (Fan *et al.*, 2018) y 3xTgAD (Yao *et al.*, 2011). Además de los modelos experimentales, se recalca la importancia de las vías de administración. La mayoría de los estudios utilizan la vía intranasal debido a la absorción por el bulbo olfatorio (figura 1). Sin embargo, hay dos estudios hechos por Mittal (2011) y Yao *et al.* (2011) en donde se usa exitosamente la administración oral (vía sistémica), optando así por una absorción en la barrera hematoencefálica.

Tabla 1. Diferentes NPPs en proceso de investigación o aprobación para el tratamiento de Alzheimer.

<u>Nanopartículas evaluadas</u>	<u>Modelo de estudio</u>	<u>Vía de administración y dosis</u>	<u>Principales hallazgos</u>	<u>Referencias</u>
Nanopartículas de poli(n-butil cianoacrilato) solas y recubiertas con polisorbato 80	<i>in vivo</i> : Ratas	Administración sistémica por inyección intravenosa dosis: 1 mg/kg	Mejora significativa en el transporte del fármaco.	(Wilson <i>et al.</i> , 2008)
Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) + estradiol y Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) + Tween 80.	<i>in vivo</i> : ratas macho Sprague-Dawley	vía oral Dosis: 100, 200 Y 400 µg por rata. vía intravenosa. Dosis: 100 µg por rata.	El recubrimiento de las NPPs con T-80 mostró ser estable durante su paso por el tracto gastrointestinal (GI). Vía oral igual de eficaz que vía intravenosa para reducir o prevenir	(Mittal, 2011)

Artículos

			el desarrollo de la enfermedad	
2-desoxi-D-glucosa (2-DG)	<i>In vivo</i> : Ratones 3xTgAD hembra de 6 meses de edad	Adicionado al alimento AIN-93G Dosis: 0.04% por dos semanas	Reducción del estrés oxidativo en mitocondrias del modelo <i>in vivo</i> . Disminución de la proteína precursora amiloidea y los oligómeros beta amiloide.	(Yao <i>et al</i> , 2011)
Nanopartículas de hidrobromuro de galantamina con quitosano (CX-NP2)	<i>In vivo</i> : Ratas Wistar	Vía intranasal Tamaño de la nanopartícula: 48.3 a 68.3 nm. Dosis <i>in vivo</i> : 3 mg/kg	Sencillez de preparación, costo relativamente bajo y aumentó la biodisponibilidad como reservorios de fármacos intracelulares	(Hanafy <i>et al</i> , 2016)
Nanopartículas de PGLA con tarenflurbil (TFB)	<i>in vivo</i> : Ratas Sprague-Dawley	Vía intranasal Tamaño de la nanopartícula: 247 nm. Dosis <i>in vivo</i> : 5 mg/kg	Desarrollo de sistemas de entrega eficientes para TFB. protección del fármaco contra la degradación química y biológica en la cavidad nasal	(Muntimadugu <i>et al</i> , 2016)
Nanopartículas PLGA-PEG-B6/Cur	<i>in vitro</i> : células HT22 <i>in vivo</i> : ratones (APP/PS1)	dosis <i>in vitro</i> : (50, 100, 200, y 500 µg/mL) Vía intraperitoneal Dosis <i>in vivo</i> : 25 mg/kg	Buena bioseguridad, alta biodisponibilidad y mejora de la eficiencia de transporte al cerebro.	(Fan <i>et al</i> , 2018)

Artículos

<p>Nanopartículas de PLGA- quitosanocon análogos de TRH antiepilépticos</p>	<p><i>In vivo:</i> ratas Sprague-Dawley y ratón Balb/c macho</p> <p><i>In vitro:</i> células HaCaT</p>	<p>Vía intranasal</p> <p>Tamaño de la nanopartícula: 163.6 ± 8 nm.</p> <p>Dosis <i>in vitro</i>: 51.5 µg/mL</p> <p>Dosis <i>in vivo</i>: 80 mg/kg</p>	<p>Aumentó la biodisponibilidad y mejoró el suministro del fármaco al cerebro brindando propiedades mucoadhesivas.</p>	<p>(Kaur <i>et al</i>, 2018)</p>
<p>Quitosano-PLGA</p>	<p><i>in vitro</i>: células SH-SY5Y</p>	<p>Dosis: 20 µg. /ml</p>	<p>Inhibición de la formación de amiloide <i>in vitro</i>, desagregación de los amiloides preformados e Inhibición de la formación de fibrillas amiloides.</p>	<p>(Jha <i>et al</i>, 2019)</p>
<p>PEG-polilactida (PLA) conjugadas con Lf (PPN) (Lf-PPN).</p>	<p><i>in vitro</i>: células endoteliales capilares de cerebro porcino (PBCEC).</p>	<p>Dosis de PBCEC: 1, 2 y 4 ng/mL</p>	<p>Buena encapsulación, mejora de suministro a través de la y tamaño de NPPs pequeño.</p>	<p>(Li <i>et al</i>, 2020)</p>
<p>Nanopartículas de PGLA con Withaferin-A</p>	<p><i>In vitro</i>: Bolsa de Diálisis</p>	<p>Tamaño de la nanopartícula: 121 ± 2 nm</p> <p>Dosis <i>in vitro</i>: 500 µg/ml</p>	<p>Nanoencapsulación de un fármaco antioxidante y su retención de actividad antioxidante a la hora de liberarse para prevenir la neurodegeneración en Alzheimer</p>	<p>(Madhu <i>et al</i>, 2021)</p>

Además del tipo de NPPs, del modelo animal y de la vía de administración, una de las cosas más importantes de las investigaciones son

los hallazgos encontrados. Los estudios mostraron buena bioseguridad y biodisponibilidad de las NPPs utilizadas (Fan

Artículos

et al., 2018), mejora en el suministro del fármaco al cerebro (Kaur *et al.*, 2018) y buena protección del fármaco al ser encapsulado en las NP, evitando así su degradación (Madhu *et al.*, 2021). Se destaca también la falta de seguimiento en los ensayos que utilizan la vía oral para la administración de las NP en los estudios de Mittal (2011) y Yao *et al.* (2011).

Estos estudios demostraron resultados muy buenos, sin embargo, no continuaron tomando en cuenta esta vía de administración, ya que se optaron por vías intranasales. El cambio de enfoque se puede deber a un acceso más facilitado al cerebro sin exponer al fármaco a altos procesos de degradación (figura 1).

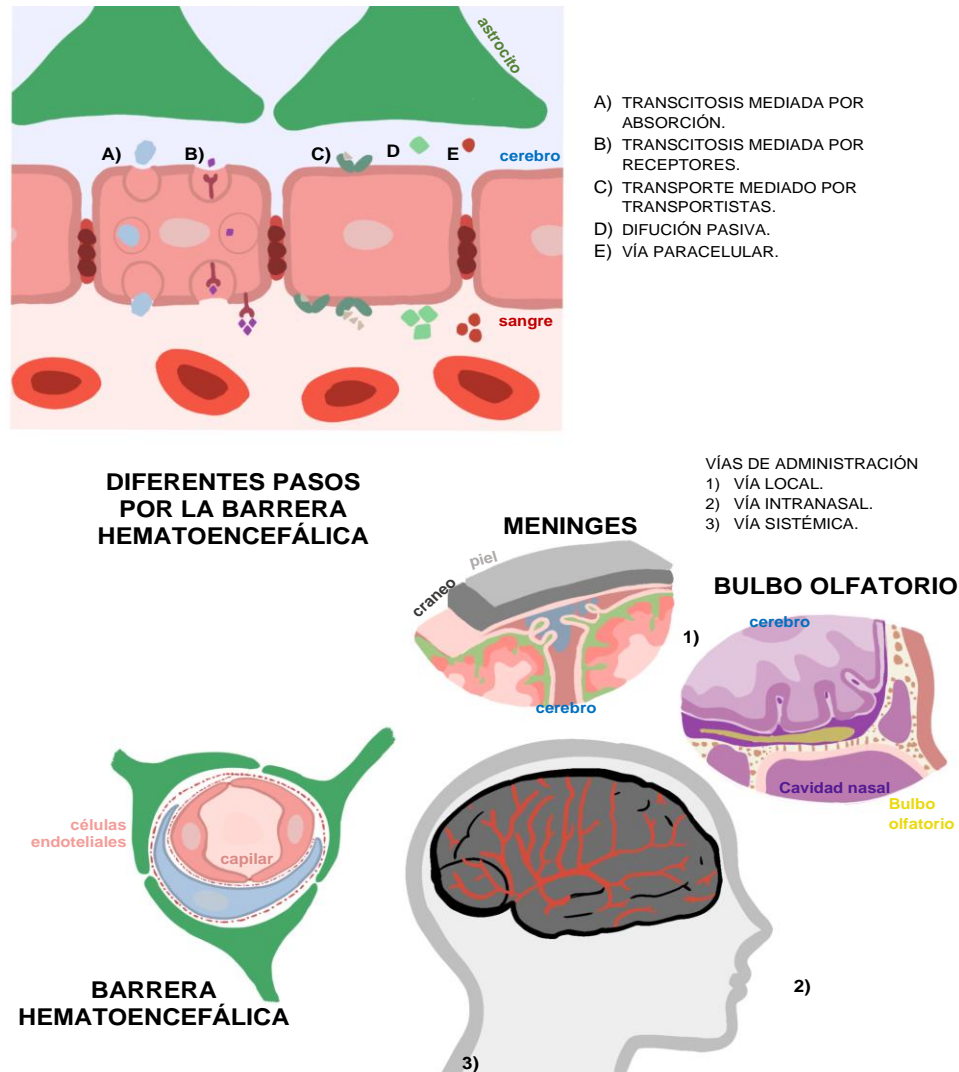


Figura 1. Vías de transporte de las NPPs y su llegada al cerebro. Se pueden observar las diferentes vías de administración y las partes del cerebro en las que se absorben. 1) Administración por vía local y absorción por meninges. 2) Administración por vía intranasal y absorción por bulbo olfatorio. 3) Administración por vía sistémica y absorción por la barrera hematoencefálica. En los apartados A), B), C), D) y E) se muestran diferentes tipos de transporte a través de la barrera hematoencefálica.

Parkinson y aplicación de nanopartículas poliméricas.

La enfermedad de Parkinson (PD) está clasificada como un desorden neurodegenerativo, el cual puede ser progresivo o crónico dependiendo del paciente. Según Dexter & Jenner (2013), ocupa el segundo lugar en prevalencia de enfermedades neurodegenerativas en países industrializados, siendo el género femenino el más afectado. Aunque no se conoce con certeza la causa de PD, Kouli *et al.* (2018) mencionan la influencia de ciertos factores que propician la enfermedad. La edad es el factor de riesgo más importante ya que la prevalencia a los 60 años es de 0.5-1%, teniendo un aumento a 1-3% en la edad de 80 años.

Datos de Schulte & Gasser (2011) mencionan la presencia de aproximadamente 23 genes relacionados con PD los cuales han sido denominados como "PARK Genes". Dentro de los genes autosómicos dominantes, se han encontrado mutaciones puntuales en SNCA (gen de alfa-sinucleína) y LRRK2 (quinasa rica en repeticiones de leucina 2). Este último gen ha sido confirmado como patogénico por Healy *et al.* (2008), debido a las implicaciones que puede tener en el paciente. Por otra parte, los genes autosómicos recesivos PRKN, PINK1 y DJ-1 han sido relacionados con alteraciones en la homeostasis mitocondrial en un estudio realizado por Pickrell & Youle (2015). Además, PARK14, PARK17 y PARK20 han sido descritos como genes que han influido en el desarrollo de Parkinson atípico.

A medida que avanza la enfermedad, el paciente puede presentar síntomas que afectan o no al aparato locomotor. Los síntomas motrices causados por PD pueden ser bradicinesia, hipocinesia, acinesia, rigidez en el cuerpo e inestabilidad en la postura. Kouli *et al.* (2018) han reportado que dichos síntomas se pueden comenzar a presentar de 12-14 años antes del diagnóstico de PD. Balestrino & Schapira (2020) mencionan que en la patología de PD hay una deficiencia de dopamina en el sistema nigroestriado.

Además, Sonne *et al.* (2021) observaron una pérdida de pigmentación en la sustancia oscura del cerebro, específicamente en la parte compacta. En dicha estructura, se localizan las neuronas dopaminérgicas, responsables de la producción de dopamina en el cerebro. Dennis (2012) indica que la pérdida de pigmentación en la parte compacta se da por la muerte de neuronas dopaminérgicas, las cuales contienen un pigmento llamado neuro-melanina.

Una de las posibles causas de la deficiencia de dopamina es producto de la falla fisiológica en la zona subventricular del cerebro. Li *et al.* (2019) ha descrito que dicha área tiene un papel muy importante, ya que es el origen de la neurogénesis de las células productoras de dopamina. El neurotransmisor descrito es clave en los ganglios basales, ya que tiene la tarea de intensificar las señales nerviosas que son enviadas a los músculos. Debido a ello, se ha relacionado la pérdida de dopamina con los síntomas relacionados a afectaciones en el sistema locomotor de personas que padecen la enfermedad en cuestión.

Por otra parte, Brundin *et al.* (2017) menciona que en PD hay una acumulación de proteínas interneuronales, alfa-sinucleína principalmente, las cuales reciben el nombre de cuerpos de Lewy (LB). Las proteínas mencionadas tienden a presentar un mal plegamiento, lo cual afecta su estructura y la solubilidad que tienen. Debido a lo descrito anteriormente, se generan inclusiones proteicas las cuales pueden ser localizadas dentro de las neuronas. Sin embargo, autopsias realizadas por Rocha & Morrison (2021) han encontrado LB en el córtex cerebral, sustancia oscura e hipocampo. Por ende, se ha llevado a realizar modelos sobre la formación de LB y su movimiento a través del sistema nervioso. Braak *et al.* (2003) han propuesto un modelo en donde la presencia de LB comienza en el núcleo de los nervios vágales y glossofaríngeo, pasando al tronco encefálico y terminando en el córtex cerebral. Debido a que dichas inclusiones proteicas son encontradas a lo largo del sistema nervioso, Beach (2017) ha relacionado los LB con la demencia y otros desordenes relacionados con cuerpos de Lewy, al igual que nuevas terapias para ambas enfermedades.

Artículos

La enfermedad de Parkinson, al afectar la producción de dopamina en el sistema nervioso central, ha sido el blanco para el desarrollo de nuevos tratamientos. Al igual que con la enfermedad de Alzheimer, una limitante para nuevos tratamientos es el poder atravesar la barrera BHE y una correcta absorción por parte de las células diana. En consecuencia, se han ido estudiando nuevas formas de liberación de un compuesto activo con la capacidad de atravesar la BHE. Las NPPs, como es mencionado por Baskin *et al.* (2020), brindan la oportunidad de eliminar las limitantes farmacocinéticas debido a su tamaño y afinidad por su ligando. En estudios realizados por Paccione (2016), Hasdsri *et al.* (2009), Rashed *et al.* (2015) y Zhang *et al.* (2018) han demostrado que las NPPs estudiadas tienen la capacidad de atravesar la BHE, al igual que transportar de manera eficiente el compuesto activo. Dentro de los estudios, principalmente se han tomado como célula diana a las neuronas productoras de dopamina, aunque de igual manera se ha abordado para la alfa-sinucleína. Los tratamientos mencionados buscan disminuir la

pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro, al igual que aumentar la concentración de dopamina. Con ello, se quiere lograr una terapia contra el PD, la cual pueda revertir parcial o complemente los efectos adversos que promueve esta enfermedad.

En los últimos años se han realizado diversos estudios en los que se utilizan NPPs cargadas con diferentes compuestos, como se observa en la tabla 2. En estas investigaciones se utilizan modelos *in vitro* e *in vivo*; algunos de los modelos *in vitro* incluyeron células SH-SY5Y con MPP+ (Zhang *et al.*, 2018), HUVEC (Gan *et al.*, 2019), MBCK (Zhao *et al.*, 2020), BE (2)-M17 y HeLa (García *et al.*, 2021). Por otro lado, los estudios *in vivo* utilizan ratas Wistar (Gambaryan *et al.*, 2014) y Sprague-Dawley (Zhao *et al.*, 2020); ratones C57BL/6 (Wu *et al.*, 2020) y GAT1 knockout inducidos con Parkinson (Zhao *et al.*, 2020) y *Drosophila melanogaster* o mosca de la fruta (Fernández *et al.*, 2021) que destaca por ser uno de los modelos más recientes utilizados en esta enfermedad.

Tabla 2. Diferentes NPPs en proceso de investigación o aprobación para el tratamiento de Parkinson.

<u>Nanopartículas evaluadas</u>	<u>Modelo de estudio</u>	<u>Vía de administración y dosis</u>	<u>Principales hallazgos</u>	<u>Referencias</u>
Poli lactida-co-glicólida (PGA)	<i>In vivo</i> : Ratas Wistar	Administración intranasal Dosis: 0.35 mg/kg diariamente por 4 semanas.	Mayor biodisponibilidad y ruta de administración más eficaz. Recuperación motriz. El efecto duró una semana después de ser suspendido el tratamiento, lo cual	(Gambaryan <i>et al.</i> , 2014)

Artículos

			supone un tiempo de vida media mayor.	
nanogel de PVP/PAA cargado con dopamina	<i>in vivo</i> : ratas Wistar macho adultas	Implantación intratecal Dosis: 12 mg/kg	Mejora significativa en el estado de catalepsia y mejora en la función mitocondrial del cerebro.	(Rashed <i>et al</i> , 2015)
NPPs de quitosano cargadas de selegilina	<i>In vivo</i> : Ratas macho Sprague–Dawley	Vía intranasal Dosis: <i>In vivo</i> : 1 mg/kg	Mayor cruce de la BH, reducción de metabolismo de selegilina sistémico. Restauración de actividad antioxidante de catalasa y aumento de concentración de glutatión reducido, tras tratamiento. Niveles de dopamina significativamente más elevados tras administración de NPPs que con soluciones orales.	(Sridhar <i>et al</i> , 2018)
Cerasomas modificados con PS 80 cargados con curcumina (CPC)	<i>in vitro</i> : <i>neuroblastoma humano (SH-SY5Y) con MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina)</i>	Administración intravenosa Dosis: 15 mg de curcumina/kg	Mayor vida útil de circulación, mayor permeación, entrega eficiente de curcumina y	(Zhang <i>et al</i> , 2018)

Artículos

	<i>in vivo</i> : ratones C57BL/6		menos complicaciones no deseadas.	
NPPs cargadas con miRNA-124	<i>In vitro</i> : HUVEC (células endoteliales) y células microgliales BV2. <i>In vivo</i> : ratones C57BL/6 macho	Vía sistémica catéter. Dosis: 20 nM	No toxicidad, potencial para inhibir las vías de señalización proinflamatorias y mejorar la neuroprotección, disminución de 3 veces en la apoptosis en las células	(Gan <i>et al</i> , 2019)
GB encapsulado en PEG-PCL (GB-NP)	<i>in vitro</i> : células de riñón canino Madin-Darby (MBCK) y células de neuroblastoma SH-SY5Y <i>in vivo</i> : embriones y larvas de pez cebra, ratas Sprague-Dawley y ratón GAT1 knockout inducido por MPTP de Parkinson	Células MBCK: 1µg /ml células SH-SY5Y: 1, 5, 10 y 20 µM. pez cebra: Dosis: 50, 100, 200 ng/mL Ratas vía oral Dosis: 4 mg/kg. Ratones: vía oral Dosis: 5 mg/kg.	Mejorar en la absorción de GB, Mejora en transporte a través de barreras, reducción de déficits conductuales.	(Zhao <i>et al</i> , 2020)
Extracto de Ginkgo biloba -	<i>In vivo</i> : Ratones C57BL/6 macho	Inyección intraperitoneal	Restauración de la motricidad, disminución del daño	(Wu <i>et al</i> , 2020)

Artículos

ácido protocatecuico		Dosis: 0.1 mL/10g de peso, por 21 días	en neuronas. Aumento en la expresión de tirosina hidroxilasa (TH) en la sustancia negra del mesencéfalo.	
Poli-butil-cianoacrilato con dopamina	<i>in vivo</i> : ratas Wistar macho adultas	Administración intravenosa Dosis: 4.95 de dopamina mg/kg	Liberación sostenida y reversión de déficits neuroconductuales	(Jahansooz et al, 2020)
NPPs de 1,4-bis(imidazol-1-ylmethyl) benceno (BIX) encapsulando dopamina (Inspiradas en neuromelanina)	<i>In vitro</i> : células BE(2)-M17 y HeLa <i>In vivo</i> : ratones hembra de 12 semanas, (tolerancia y MRI) ratas: Sprague-Dawley	Inyección intracerebroventricular Dosis: 200 µg Administración intranasal Dosis: 20 µL con dosis total equivalente de 50 µg de DA libre.	Las nanopartículas mostraron baja toxicidad <i>in vitro</i> , al igual que mayor retención intracelular de dopamina y lento metabolismo. La administración nasal mostró ser eficiente atenuando alteraciones motoras.	(García et al, 2021)
NPPs de polivinilpirrolidona (PVP) cargas de luteína	<i>In vivo</i> : <i>Drosophila melanogaster</i> (Moscas de la fruta)	vía oral Dosis: 6 µM de luteína.	Efectos de neuroprotección contra daño inducido por rotenona en sistema locomotor, permitiendo supervivencia celular,	Fernandes et al, 2021)

Artículos

			restauración de niveles de dopamina, la actividad enzimática de tirosina hidroxilasa, acetilcolinesterasa e indicadores de estrés oxidativo.	
--	--	--	--	--

Así mismo la importancia de los estudios mencionados radica en los resultados obtenidos, mostrando así una mayor biodisponibilidad de las NPPs (Jahansooz *et al.*, 2020), mejor cruce a través de la BHE (Sridhar *et al.*, 2018) y mayor vida útil de circulación de la curcumina (Zhang *et al.*, 2018). En cuanto a los efectos que tuvieron las NPPs, Rashed *et al.* (2015) reportó una mejora en la función mitocondrial del cerebro, mientras que Wu *et al.* (2020) y Fernández *et al.* (2021) pudieron disminuir el daño en las neuronas y brindar protección neuronal, respectivamente. Los estudios de toxicidad son de suma importancia en el desarrollo de terapias alternas para Parkinson, sin embargo, solo el estudio de García *et al.* (2021) reportó una baja toxicidad en los estudios *in vitro*.

Perspectiva actual

Analizando las diferentes terapias que han sido probadas durante muchos años, podemos darnos cuenta de que existen tres desafíos importantes a las que éstas se enfrentan y que se buscan superar constantemente. El primer desafío para combatir las enfermedades neurodegenerativas es atravesar la barrera BHE ya que limita el paso de fármacos y su absorción. Como segundo mayor desafío para combatir las enfermedades neurodegenerativas, se encuentra la vía de administración debido a que el cerebro es un órgano diana difícil para los fármacos. El tercer desafío consiste en encontrar el modelo animal ideal para simular las enfermedades neurodegenerativas y poder escalar el tratamiento de animales a humanos deteniendo el avance en el área.

Las NPs poliméricas demostraron un gran potencial para superar los primeros dos desafíos, no obstante, para el tercer desafío no hay suficiente bibliografía que respalde una nueva solución. Como se observó en las tablas 1 y 2, los estudios *in vivo* se suelen hacer en una mayor cantidad con modelos de estudio tradicionales, sin embargo, se han probado nuevos modelos como las moscas de la fruta y los peces cebras, siendo el más prometedor este último. El uso del pez cebra en las investigaciones realizadas por Saleem *et al.* (2018), y más recientemente por Zhao *et al.* (2020), brindan una nueva perspectiva al tercer desafío ya que el modelo no cuenta con las restricciones anteriormente mencionadas y cuenta con un gran parecido neurológico al humano en las vías neuroanatómicas, neuroquímicas y conductuales; además de que dicho modelo cuenta con un sistema nervioso relativamente simple y con una transparencia óptica de los embriones permitiendo imágenes neurológicas en tiempo real, mejorando así la comprensión de la actividad neuronal y la distrofia axonal de una manera no invasiva.

En conclusión, las NPPs han abierto muchas puertas en el área médica dando así la posibilidad de combinar diversos materiales para obtener mejores y más prometedores resultados, permitiendo así, encontrar una manera eficiente para el transporte y llegada de medicamentos a las células diana de enfermedades que antes parecían sin solución o sin tratamiento aparente, tal como las enfermedades neurodegenerativas.

Referencias

- Almeida, M., Magalhães, M., Veiga, F., & Figueiras, A. (2018). Poloxamers, poloxamines and polymeric micelles: Definition, structure and therapeutic applications in cancer. *Journal of Polymer Research*, 25(1), 1-14.
- Aparicio Blanco J. (2018). Development of lipid nanocapsules as a strategy to overcome the passage across the blood-brain barrier of drug substances acting on the central nervous system. Tesis Doctoral en Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. España Madrid. pp. 5-357
- Balestrino, R., & Schapira, A. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27–42.
- Bao, G., Mitragotri, S., & Tong, S. (2018). Multifunctional Nanoparticles for Drug Delivery and Molecular Imaging. *Annu Rev Biomed Eng*, 15: 253-282
- Baskin, J., Jeon, J. E., & Lewis, S. (2021). Nanoparticles for drug delivery in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 268(5), 1981–1994.
- Beach, T. G., Adler, C. H., Serrano, G., Sue, L. I., Walker, D. G., Dugger, B. N., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J. N., Intorcchia, A., Filon, J., Scott, S., Garcia, A., Hoffman, B., Belden, C. M., Davis, K. J., Sabbagh, M. N., & Arizona Parkinson's Disease Consortium (2016). Prevalence of Submandibular Gland Synucleinopathy in Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies and other Lewy Body Disorders. *Journal of Parkinson's disease*, 6(1), 153–163.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 24(2):197-211.
- Brier, M. R., Gordon, B., Friedrichsen, K., McCarthy, J., Stern, A., Christensen, J., ... & Ances, B. M. (2016). Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Science translational medicine*, 8(338), 338ra66-338ra66.
- Brundin, P., Ma, J., & Kordower, J. H. (2016). How strong is the evidence that Parkinson's disease is a prion disorder?. *Current opinion in neurology*, 29(4), 459–466.
- Cannavo, C., Tosh, J., Fisher, E. M., & Wiseman, F. K. (2020). Using mouse models to understand Alzheimer's disease mechanisms in the context of trisomy of chromosome 21. *Progress in brain research*, 251, 181-208.
- Cayero, M. (2018). NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA VEHICULIZAR ACTIVOS FARMACÉUTICOS AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Tesis Doctoral en Farmacia. Universidad de Sevilla. España Sevilla. pp. 2-146
- Cunha. (2017). Lipid Nanoparticles for Nasal/Intranasal Drug Delivery. *NIH*, 1, 257–282.
- Dennis W. Dickson. (2012). Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. Department of Neuroscience
- Dexter, D. & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *ELSEVIER*, 62:132-144.
- Fan, S., Zheng, Y., Liu, X., Fang, W., Chen, X., Liao, W., Jing, X., Lei, M., Tao, E., Ma, Q., Zhang, X., Guo, R., & Liu, J. (2018). Curcumin-loaded PLGA-PEG nanoparticles conjugated with B6 peptide for potential use in Alzheimer's disease. *Drug delivery*, 25(1), 1091–1102.
- Fernandes, E. J., Poetini, M. R., Barrientos, M. S., Bortolotto, V. C., Araujo, S. M., Santos Musachio, E. A., De Carvalho, A. S., Leimann, F. V., Gonçalves, O. H., Ramborger, B. P., Roehrs, R., Prigol, M., & Guerra, G. P. (2021). Exposure to lutein-loaded nanoparticles attenuates parkinson's model-induced damage in drosophila melanogaster: Restoration of dopaminergic and cholinergic system and oxidative stress indicators. *Chemico-Biological Interactions*, 340, 109431.
- Fundora, E. Z., Batista, C. A. L., & Pérez, M. J. (2021). Nanopartículas de oro como alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer. *Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García"*, 9(1), 5-7

- Gallo Ramírez, J. P., & Ossa Orozco, C. P. (2019). Fabrication and characterization of silver nanoparticles with potential use in the treatment of skin cancer. *Ingeniería y Desarrollo*, 37(1), 88-104.
- Gambaryan, P. Y., Kondrasheva, I. G., Severin, E. S., Guseva, A. A., & Kamensky, A. A. (2014, September 18). Increasing the efficiency of parkinson's disease treatment using a poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) based L-DOPA delivery system. *Experimental neurobiology*. (3): 246–252.
- Gan, L., Li, Z., Lv, Q., & Huang, W. (2019). Rabies virus glycoprotein (RVG29)-linked microRNA-124-loaded polymeric nanoparticles inhibit neuroinflammation in a parkinson's disease model. *International Journal of Pharmaceutics*, 567, 118449.
- García-Corvillo, M. (2016). Nanopartículas poliméricas de administración intranasal para la liberación de activos en el sistema nervioso central. *Ars Pharmaceutica*. 2340-9894
- García-Pardo, J., Novio, F., Nador, F., Cavaliere, I., Suárez-García, S., Lope-Piedrafita, S., Candiota, A. P., Romero-Gimenez, J., Rodríguez-Galván, B., Bové, J., Vila, M., Lorenzo, J., & Ruiz-Molina, D. (2021). Bioinspired theranostic coordination polymer nanoparticles for intranasal dopamine replacement in parkinson's disease. *ACS Nano*, 15(5), 8592–8609.
- Gómez Garzón, M. (2018). Nanomateriales, nanopartículas y síntesis verde. *Repertorio de medicina y cirugía*, 27, 75-80.
- Hanafy A, Farid R, Helmy M, ElGamal S. Pharmacological, toxicological and neuronal localization assessment of galantamine/chitosan complex nanoparticles in rats: future potential contribution in Alzheimer's disease management. *Drug Delivery*. (2016). 23(8):3111-3122.
- Hartl, N., Adams, F., & Merkel, O. M. (2021). From adsorption to covalent bonding: Apolipoprotein E functionalization of polymeric nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier. *Advanced therapeutics*, 4(1), 2000092.
- Healy, D. G., Falchi, M., O'Sullivan, S. S., Bonifati, V., Durr, A., Bressman, S., Brice, A., Aasly, J., Zabetian, C. P., Goldwurm, S., Ferreira, J. J., Tolosa, E., Kay, D. M., Klein, C., Williams, D. R., Marras, C., Lang, A. E. (2008). LRRK2in Parkinson's disease – drawing the curtain of penetrance: a commentary *BMC Med* 6, 33
- Horie, K., Barthélemy, N. R., Sato, C., & Bateman, R. J. (2021). CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 144(2), 515-527.
- INNN. (2017). ¿Qué es la Enfermedad de Alzheimer?. 21 de octubre del 2021, de Instituto Nacional de Neurología y ciencia. Disponible en: <http://www.innn.salud.gob.mx/interna/medica/padecimientos/alzheimer.html>
- Jahansooz, F., Hosseinzade, B. E., Zarmi, A. H., Hadi, F., Massood Hojjati, S. M., & Shahpasand, K. (2020). Dopamine-loaded poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles reverse behavioral deficits in Parkinson's animal models. *Therapeutic Delivery*, 11(6), 387-399.
- Jaime, R., & Klay, A. (2018). Síntesis y caracterización de nanopartículas PbS/SiO₂ para su implementación en una celda solar de heterounión. Tesis Doctoral en Física. Universidad de Sonora. México Sonora.
- Jha, A., Ghormade, V., Kolge, H., & Paknikar, K. M. (2019). Dual effect of chitosan-based nanoparticles on the inhibition of β -amyloid peptide aggregation and disintegration of the preformed fibrils. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(21), 3362-3373.
- Jie Zheng, Mengxiao Yu, Bujie Du. (2018). Transport and interactions of nanoparticles in the kidneys. *Nature Reviews Materials*, 3(10):1
- Kantuta, C., (2010) GN. NANOTECNOLOGIA CONCEPTOS GENERALES. Revista de Información, Tecnología y Sociedad.
- Kaur, S. Manhas, P. Swami, A. Bhandari, R. Sharma, K.K. Jain, R. Kumar, R. Pandey, S.K. Kuhad, A. Sharma, R.K. Wangoo. (2018). N. Bioengineered PLGA-chitosan nanoparticles for brain targeted intranasal delivery of

antiepileptic TRH analogues, *Chemical Engineering Journal*.

Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. NCBI

Li C, Cheol Kim J, Liu Y. (2012) Biruloquinone, an Acetylcholinesterase Inhibitor Produced by Lichen-Forming Fungus *Cladonia macilenta*. *JMB*, 23(2): 161-166

Li, G., Sun, X., Wan, X., & Wang, D. (2020). Lactoferrin-Loaded PEG/PLA Block Copolymer Targeted With Anti-Transferrin Receptor Antibodies for Alzheimer Disease. *Dose-Response*, 18(3), 1559325820917836.

Linda Hasdsri. (2009). Functional Protein Delivery into Neurons Using Polymeric Nanoparticles. *JBC*, 11, 10.

Lorena Gárate. (2018). Toxicidad de Nanopartículas Magnéticas en un Modelo in-vitro de Barrera Hematoencefálica. *IPICYT*, 1, 69.

Madhu, S., Komala, M. & Pandian, P. (2021). Formulation Development and Characterization of Withaferin-A Loaded Polymeric Nanoparticles for Alzheimer's Disease. *BioNanoSci.* 11, 559–566

Maia, J., Santos, T., Aday, S., Agasse, F., Cortes, L., Malva, J. O., Bernardino, L., & Ferreira, L. (2011). Controlling the neuronal differentiation of stem cells by the intracellular delivery of retinoic acid-loaded nanoparticles. *ACS nano*, 5(1), 97–106.

Medina, M. E., Galván, L. E., & Reyes, R. E. (2015). Las nanopartículas y el medio ambiente. *Universidad, Ciencia y Tecnología*, 19(74), 49-58.

Méndez, G. M., García, C., Suárez-Sanmartín, E., Fernández, S., Álvarez-Escudero, R., & Blázquez, M. (2017). Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. *Biomedicina*, 2.

Mihov, D., Raja, E., & Spiess, M. (2015). Chondroitin Sulfate Accelerates Trans-Golgi-to-Surface Transport of Proteoglycan Amyloid Precursor Protein. *Traffic*, 16(8), 853-870.

Mittal, G., Carswell, H., Brett, R., Currie, S., & Kumar, M. R. (2011). Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology. *Journal of Controlled Release*, 150(2), 220-228.

Muntimadugu, E., Dhommaji, R., Jain, A., Challa, V. G. S., Shaheen, M., & Khan, W. (2016). Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer's disease. *European journal of pharmaceutical sciences*, 92, 224-234.

Muntimadugu, Eameema, Dhommaji, Raju, Jain, Anjali, Challa, Venu Gopala Swami, Shaheen, M., Khan, Wahid. (2016). Intranasal delivery of nanoparticle encapsulated tarenflurbil: A potential brain targeting strategy for Alzheimer's disease. *ELSEVIER*, 224-234.

Najahi-Missaoui, W., Arnold, R. D., & Cummings, B. S. (2021). Safe Nanoparticles: Are We There Yet?. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 385

Navarro-Tovar G, Martínez Castillo J. H, González Castillo M. C. (2018). La ropa inteligente, una importante aplicación de la nanotecnología. de *UNIVERSITARIOS POTOSINOS* Disponible en: <http://www.uaslp.mx/Comunicacion-Social/Documents/Divulgacion/Revista/Quincena/225/225-01.pdf>

Oropesa Nuñez R. Jáuregui Haza U. J. (2012). Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. *Nanoparticles as drug carriers: characteristics and perspectives. Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 43, 2-21.

Paccione Basmadji, N. (2016). Nanopartículas poliméricas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Tesis Doctoral en Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España Madrid.

Pickrell, A. M., & Youle, R. J. (2015). The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron*, 85(2), 257–273.

Rashed, E. R., Abd El-Rehim, H. A., & El-Ghazaly, M. A. (2015). Potential efficacy of dopamine loaded-PVP/PAA nanogel in

- experimental models of Parkinsonism: possible disease modifying activity. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 103(5), 1713–1720.
- Rocha Cabrero F, Morrison EH. Lewy Bodies. (2021). Treasure Island (FL) StatPearls 30725641.
- Ruy, C. R., Silvia, S., Rodrigo, J. F., Cecilia, B. M., Barcellos, I., & Funck, J. A. (2003). Nanoparticles containing dexamethasone: physicochemical properties and anti-inflammatory activity. *Acta Farm. Bonaerense*, 22(1), 11-5.
- S C Baetke, T Lammers, F Kiessling. (2015). Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *BJR*, 88(1054): 20150207.
- Saldivar, R. H. L., Argüello, B. M., Reyes, I. V., & De los Santos Villarreal, G. (2018). Agronanotecnología: una nueva herramienta para la agricultura moderna. *Revista de la Facultad de Ciencias Agrarias UNCuyo*, 50(2), 395-411.
- Saleem. (2018). Zebrafish: an emerging real-time model system to study Alzheimer's disease and neurospecific drug discovery. *Cell death Discovery*, 4.
- Schulte, C., & Gasser, T. (2011). Genetic basis of Parkinson's disease: inheritance, penetrance, and expression. *The application of clinical genetics*, 4, 67–80.
- Scott, A. W., Tyler, B. M., Masi, B. C., Upadhyay, U. M., Patta, Y. R., Grossman, R., ... & Cima, M. J. (2011). Intracranial microcapsule drug delivery device for the treatment of an experimental gliosarcoma model. *Biomaterials*, 32(10), 2532-2539.
- Sinha S.. (2021). Osteoporosis and Its Nanotechnology-Based Advanced Treatment. *J Biomed Nanotechnol*, 1.
- Sonne J, Reddy V, Beato MR. (2021) Neuroanatomy, Substantia Nigra. NCBI
- Sridhar, V., Gaud, R., Bajaj, A., & Wairkar, S. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in parkinson's disease. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 14(8), 2609–2618.
- Steffen, Markus Krohn, Kristin Paarmann, Christina Schwitlick, Thomas Brüning, Rita Marreiros, Andreas Müller-Schiffmann, Carsten Korth, Katharina Braun & Jens Pahnke . (2016). Revisiting rodent models: Octodon degus as Alzheimer's disease model?. *BMC*, 4.
- Toledano. (2011). ¿Existe la enfermedad de Alzheimer en todos los primates? *Patología Alzheimer en primates no humanos y sus implicaciones fisiopatológicas (II)*. ELSEVIER, 1, 1-11.
- Torrel G. (2015). Enfermedades neurodegenerativas. De AMF, Disponible en: https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1450
- Troncoso J. (2006). Lesiones precoces en la enfermedad de Alzheimer. *Medigraphic*
- Tu, B., Zhang, M., Liu, T., & Huang, Y. (2020). Nanotechnology-based histone deacetylase inhibitors for cancer therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 400.
- Viada Pupo, E., Gómez Robles, L., & Campaña Marrero, I. R. (2017). Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico*, 21(1), 171-186.
- Villa F. (2018). APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA TEXTIL. *UNED*, 1, 1-74. 24
- Wided Najahi-Missaoui, Robert D. Arnold, Brian S. Cummings. (2021). Safe Nanoparticles: Are We There Yet?. *MDPI*. 22(1): 385.
- Wilson, B., Samanta, M. K., Santhi, K., Kumar, K. P. S., Paramakrishnan, N., & Suresh, B. (2008). Poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. *Brain research*, 1200, 159-168.
- Wilson, B., Samanta, M. K., Santhi, K., Kumar, K. P., Paramakrishnan, N., & Suresh, B. (2008). Poly(N-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the

Artículos

brain to treat alzheimer's disease. *Brain Research*, 1200, 159-168.

Wszolek, Z. K., Berciano, J., Schapira, A. H., ... International LRRK2 Consortium (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 7(7), 583–590.

Wu, T., Fang, X., Xu, J., Jiang, Y., Cao, F., & Zhao, L. (2020, August 31). Synergistic effects of ginkgolide B and protocatechuic acid on the treatment of parkinson's disease. *NCBI*, 25(17): 3976.

Yao, J., Diaz, R., Cadenas, E., Mao, Z. Z., & Chen, S. (2011, July 1). 2-deoxy-D-glucose treatment induces ketogenesis,

sustains mitochondrial function, and reduces pathology in female mouse model of alzheimer's disease. *NIH*, 21747957

Zhang, N., Yan, F., Liang, X., Wu, M., Shen, Y., Chen, M., ... & Dai, Z. (2018). Localized delivery of curcumin into brain with polysorbate 80-modified cerasomes by ultrasound-targeted microbubble destruction for improved Parkinson's disease therapy. *Theranostics*, 8(8), 2264.

Zhao, Y., Xiong, S., Liu, P., Liu, W., Wang, Q., Liu, Y., Tan, H., Chen, X., Shi, X., Wang, Q., & Chen, T. (2020). Polymeric Nanoparticles-Based Brain Delivery with Improved Therapeutic Efficacy of Ginkgolide B in Parkinson's Disease. *International journal of nanomedicine*, 15, 10453–10467.