

GRADO EN MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO

Nanoterapias dirigidas al SNC. Problemática y alternativas.
CNS targeted nanotherapies. Problematic and alternatives

Autora: María Díaz Vázquez

Directoras:
Mónica López Fanarraga
Esperanza Padín González

Santander, Junio 2018

ÍNDICE:

ABSTRACT:.....	1
ABREVIATURAS:.....	2
1. INTRODUCCIÓN.	3
2. DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS AL SNC, EL CONFLICTO DE LA BHE.	4
2.1. Principales funciones de la BHE.	5
2.2. Estructura de la BHE.	5
3. MÉTODOS FISIOLÓGICOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA BHE.	6
3.1. Estrategias de introducción de fármacos al SNC.	8
4. NANOTERAPIA COMO ALTERNATIVA AL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SNC. 11	
4.1. Tipos de nanopartículas en nanoterapia al SNC:.....	13
4.1.1. LIPOSOMAS:.....	14
4.1.2. NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS LIPÍDICAS:	16
4.1.3. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS:	16
4.1.4. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS:	17
4.1.5. QUANTUM DOTS (PUNTOS CUÁNTICOS):.....	18
4.1.6. NANOTUBOS DE CARBONO	19
4.1.7. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE.....	19
5. EJEMPLOS DEL USO DE NANOTERAPIAS EN ENFERMEDADES DEL SNC.....	20
6. CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA:.....	24

ABSTRACT:

Las enfermedades neurológicas afectan a gran parte de la población. Los tratamientos actuales no son efectivos ya que los fármacos no logran alcanzar el sistema nervioso central, produciendo además efectos secundarios. La barrera hematoencefálica (BHE) sirve como protección y mantenimiento del entorno cerebral, pero también obstaculiza el paso de una gran cantidad de agentes diagnósticos y terapéuticos entre la sangre y el cerebro. Se han realizado muchos esfuerzos con el fin de mejorar el transporte de fármacos a través de la BHE, pero el éxito no ha sido del todo satisfactorio. En esta revisión se resumen las principales funciones y características estructurales de la BHE, el suministro de fármacos a través de ella y las diferentes formas de atravesarla, y se plantea la nanoterapia como posible alternativa en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Finalmente, se recogen algunos resultados satisfactorios y nuevos enfoques terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, el glioblastoma y metástasis cerebrales.

Palabras claves: sistema nervioso central, barrera hematoencefálica, sistema de liberación, nanoterapia, nanopartículas.

Neurological diseases affect a large part of the population. Current treatments are not effective because drugs cannot reach the central nervous system, producing additional side effects. The blood-brain barrier (BBB) serves as protection and maintenance of the brain microenvironment, but also hinders the passage of a large number of diagnostic and therapeutic agents between the blood and the brain. Many efforts have been made in order to improve the transport of drugs through the BBB, but the success has not been entirely satisfactory. This review summarizes the main functions and structural characteristics of BBB, the drugs delivery through and the different ways of crossing it, and considers nanotherapy as a possible alternative in the treatment of neurological diseases. Finally, excellent results and new therapeutic approaches were obtained in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and glioblastoma and brain metastasis.

Keywords: central nervous system, blood-brain barrier, drug delivery, nanotherapy, nanoparticle.

ABREVIATURAS:

BHE: BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

SNC: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

FUS: ULTRASONIDOS FOCALIZADO

NP(s): NANOPARTÍCULA(S)

PEG: POLIETILENGLICOL

1. INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades cerebrovasculares y las enfermedades neurodegenerativas, (Alzheimer, Parkinson o Huntington) se encuentran entre las principales causas de enfermedad y discapacidad en el mundo. Este tipo de enfermedades afectan cada vez a más personas debido al aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, haciéndose más frecuentes y suponiendo un gran impacto a nivel social y económico (1).

Las enfermedades neurodegenerativas influyen en la calidad de vida de las personas; la mayoría presentan cierta discapacidad y dependencia en comparación con el resto de la población sana. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que la tasa mundial de enfermedades neurológicas sea extremadamente alta en todo el mundo, lo cual equivaldría a una pérdida de 14 a 20 años de vida, con valores más altos en países con bajos ingresos (2).

En España, el Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente con una tasa de población con discapacidad, según la enfermedad por comunidad autónoma y sexo, del 3,97 por cada 1000 habitantes (cifras tomadas por el INE en 2017) (3). En segunda posición se encuentra la enfermedad de Parkinson, con unos 300.000 pacientes diagnosticados y al menos un nuevo caso por cada 10.000 habitantes al año (2,74 por cada 1000 habitantes según el INE en 2017). Además, en 2015 el coste medio anual de pacientes con alguna enfermedad neurodegenerativa en España fue de aproximadamente 23.500€ por persona (4).

Actualmente los tratamientos que existen para este tipo de enfermedades no son efectivos, debido en gran parte a la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta estructura, situada entre la sangre y el sistema nervioso, es la encargada de proteger el cerebro y mantener la homeostasis, pero también impide que gran cantidad de fármacos y sustancias diagnósticas la atraviesen y consigan llegar al sistema nervioso central (SNC) para producir sus efectos. Con el fin de solventar este problema se han utilizado diferentes técnicas y vías de acceso para conseguir que el fármaco consiga atravesar la BHE y produzca el efecto deseado (1).

Con los años, se han desarrollado nuevos agentes biofarmacéuticos, pero sólo el 5% consiguen acceder al sitio de acción en cantidades terapéuticamente significativas. Otros fármacos como anticuerpos monoclonales, ácidos nucleicos, genes, péptidos y proteínas recombinantes, no son efectivos, porque no pueden atravesar la BHE debido a su tamaño (1). Con todos estos datos, se espera que la demanda de medicamentos efectivos en el tratamiento de trastornos neurológicos aumente significativamente en los próximos años.

En las últimas décadas, el avance de la nanotecnología ha permitido el desarrollo de nanotransportadores como sistemas de liberación de fármacos útiles para su uso en aplicaciones biomédicas.

La nanotecnología es el desarrollo de ciencia y tecnología a niveles atómicos y moleculares, en la escala de aproximadamente 1-100 nm, útil para obtener una comprensión fundamental de materiales en dicha escala y para crear y usar estructuras, dispositivos y sistemas que tengan nuevas propiedades y funciones debido a su tamaño (5). La aplicación de la nanotecnología a las ciencias de la salud ha dado lugar a la aparición de una nueva disciplina, la nanomedicina. La nanomedicina tiene como objetivo principal el desarrollo de herramientas para diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades cuando están todavía en el inicio de su desarrollo. Las aplicaciones de la nanomedicina se pueden agrupar, por tanto, en el nanodiagnóstico, la medicina regenerativa y la nanoterapia (liberación controlada de fármacos) (5).

El uso de sistemas nanoestructurados destinados a la liberación de fármacos al SNC permitiría que los fármacos se pudieran acumular en el cerebro sin causar daño en la BHE. Estos sistemas podrían alcanzar el SNC mediante estrategias de transporte activo y pasivo, enmascarando las características de la droga terapéutica y evitando así que la BHE bloquee o limite el paso del fármaco a su través. Además, se evitaría la degradación enzimática del mismo y se reduciría su toxicidad en otros órganos (6).

Recientes investigaciones se han centrado en el uso de nanotransportadores como sistemas de liberación de fármacos al cerebro en el intento de buscar nuevas terapias más efectivas que las actuales. El desarrollo de este trabajo se centra en el estudio de las características y la estructura de la BHE para así comprender las estrategias que se podrían utilizar para el tratamiento de trastornos neurológicos. Con este marco, se resumirán las principales características de los sistemas nanoestructurados como alternativas a los tratamientos actuales. También se señalarán algunos ejemplos que hasta la fecha de hoy se están desarrollando para la liberación de fármacos al SNC mediante nanoterapia.

2. DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS AL SNC, EL CONFLICTO DE LA BHE.

La distribución de los fármacos en el organismo, no siempre se produce de manera directa y efectiva, ya que varía en función del órgano diana y del órgano que se va a encargar de la eliminación del fármaco. En el caso del SNC, el acceso de los fármacos se encuentra limitado por la BHE. Esta estructura es selectivamente permeable; actúa como barrera anatómica para la circulación de solutos entre la sangre y el cerebro y, por otro lado, como barrera metabólica impidiendo el transporte de ciertas sustancias (7). Dependiendo de las características físicas y químicas de las sustancias, estas pueden atravesarla o no. Por ejemplo, las moléculas pequeñas, las sustancias liposolubles y las moléculas con menor carga eléctrica atraviesan con mucha más facilidad la BHE (8).

2.1. Principales funciones de la BHE.

Entre las principales funciones de la BHE podemos destacar la protección al cerebro de la entrada de sustancias tóxicas, ya que sólo permite que el oxígeno, la glucosa, los aminoácidos y otros nutrientes esenciales la atraviesen. Al mismo tiempo impide el acceso de una gran cantidad de agentes diagnósticos y terapéuticos al parénquima cerebral. También sirve como red de transporte selectivo desde los capilares al parénquima cerebral de algunas sustancias, y tiene función metabólica manteniendo un equilibrio constante en nuestro cerebro, controlando la homeostasis (9).

La BHE controla el tráfico molecular que se produce en el cerebro, manteniendo fuera las toxinas, minimizando la muerte celular de neuronas y preservando la conectividad neuronal. Contribuye a la homeostasis iónica para permitir una señalización neuronal óptima. También es capaz de mantener un entorno en el SNC con pocas proteínas, ya que limita la proliferación y preserva la conectividad neuronal. Separa a los grupos de neurotransmisores en centrales y periféricos, reduce la interferencia y permite la señalización no sináptica en el SNC. Además controla la actividad inmune, intentando conseguir una respuesta con mínima inflamación y daño celular (10).

2.2. Estructura de la BHE.

La BHE ejerce su papel de barrera anatómica gracias a un conjunto de estructuras que dificultan notablemente el paso de las sustancias desde los capilares hacia el SNC. Las células endoteliales de los capilares sanguíneos del SNC están íntimamente unidas sin dejar espacios intercelulares. En sus márgenes adyacentes forman uniones estrechas (zónula occludens) que cierran herméticamente el espacio intercelular, producidas por la interacción de varias proteínas transmembrana. La interacción de estas proteínas de unión, particularmente ocludina y claudina, es compleja y bloquea eficazmente la difusión libre de solutos polares a través de la sangre y, por lo tanto, les impide el acceso libre al fluido intersticial cerebral. Además, la BHE posee una membrana basal que forma un revestimiento continuo alrededor del endotelio. También participan dos tipos celulares más, los pericitos y los astrocitos (7) (Figura 1). Los pericitos, son células contráctiles que forman una capa discontinua de prolongaciones citoplasmáticas que rodean las células endoteliales de los capilares, regulando el flujo sanguíneo capilar y la maduración de las células endoteliales.

Los astrocitos, que tienen forma de estrella, son la célula glial más abundante, estos recubren el exterior de los capilares sanguíneos gracias a sus prolongaciones, o “pies astrocitarios”, los cuales forman un mosaico que cubre el 85 % de la superficie capilar (9).

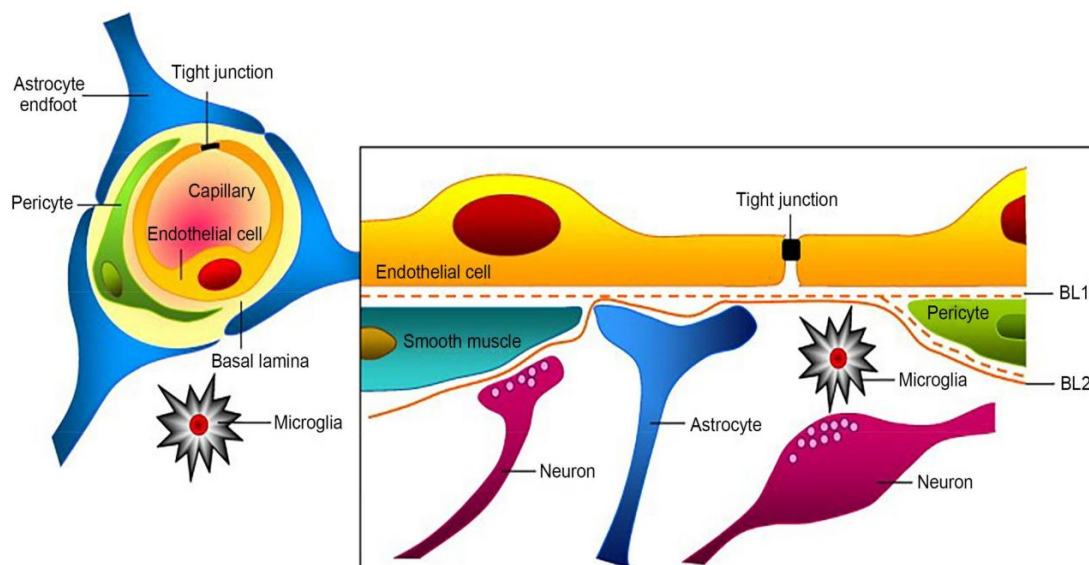


Figura 1: Representación esquemática de la BHE. Podemos distinguir las células endoteliales con sus uniones estrechas (tight junction) con los pericitos y astrocitos alrededor, con la lámina basal entre ellos (BL 1 y BL2) (Adaptado de la referencia (8)).

Gracias a la combinación de células endoteliales con sus uniones estrechas, los pericitos y sus prolongaciones y los “pies astrocitarios”, se forma la BHE (Figura 1).

Este entorno estructural y bioquímico que implica la asociación de células endoteliales, matriz extracelular, pericitos, astrocitos, con un conjunto de enzimas, receptores, transportadores y bombas de eflujo, está involucrado en la regulación y control de entrega de nutrientes esenciales, moléculas de señalización y otros materiales vitales necesarios para el cerebro. Este mecanismo que protege al cerebro también impide la entrada de sustancias potencialmente útiles para obtener diagnósticos y tratamientos para las enfermedades del SNC (7).

3. MÉTODOS FISIOLÓGICOS DE TRANSPORTE A TRAVÉS DE LA BHE.

La BHE regula el paso de moléculas entre el torrente sanguíneo y el cerebro, ya sea por transporte simple o facilitado (vía paracelular o transcelular). Para que una molécula pueda atravesar la BHE: debe tener una alta solubilidad en lípidos y una masa molecular inferior a 400-600 daltons, no funcionar como sustrato para los transportadores de eflujo activo (11) y tener una longitud de cadena de inferior a 6 aminoácidos (8).

El área de superficie de la membrana endotelial ofrece una vía de difusión pasiva transcelular (Figura 2b) efectiva para agentes solubles en lípidos, como el alcohol y hormonas esteroideas, que penetran en la BHE disolviéndose en la membrana de plasma lipídico. Por otra parte, algunas moléculas solubles en agua difunden a través de las uniones estrechas entre las células endoteliales (Figura 2a) (12).

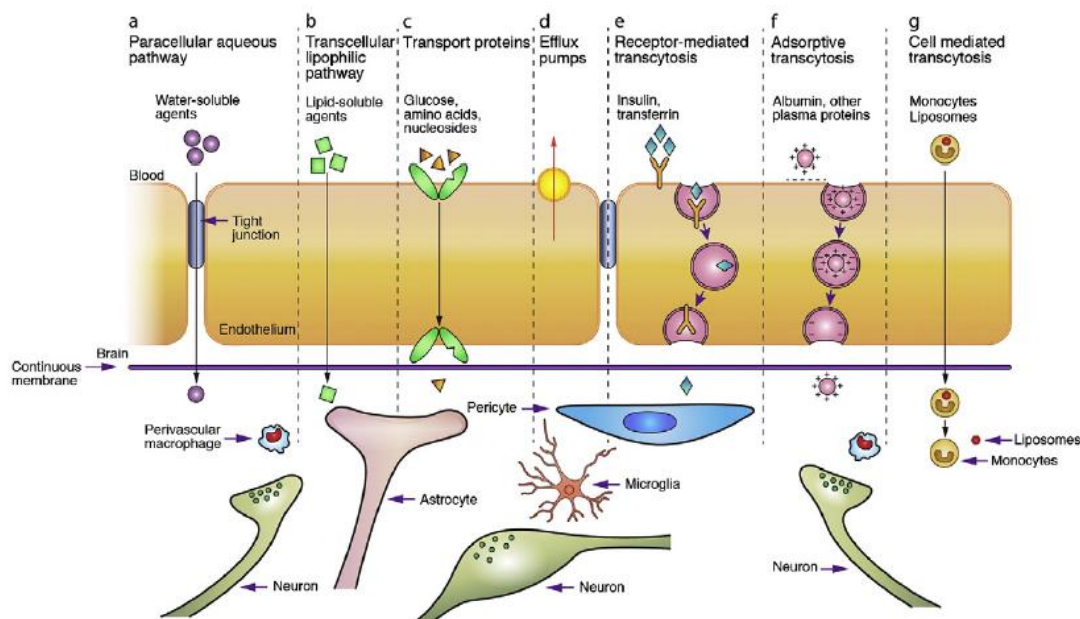


Figura 2. Mecanismos de transporte de sustancias a través de la BHE (Adaptado de la referencia (12)).

Sin embargo, casi todas las demás sustancias, como moléculas esenciales para el cerebro (glucosa y aminoácidos), requieren mecanismos de transporte específicos como transportadores, mecanismo mediado por receptores o mecanismo vesicular, para atravesar la BHE (12). En el caso de las proteínas de transporte (Figura 2c) se forma un enlace entre un soluto (como glucosa o aminoácidos) y una proteína transportadora en un lado de la membrana que sufre un cambio conformacional en la proteína produciendo el transporte de la sustancia al otro lado de la membrana (de alta a baja concentración). Si los compuestos necesitan moverse contra un gradiente de concentración, el ATP (adenosín trifosfato, del inglés *adenosine triphosphate*, ATP) puede proporcionar la energía para facilitar el proceso (12).

Algunas proteínas y hormonas endógenas pueden cruzar la BHE por endocitosis y transcitosis mediada por receptores (Figura 2e), localizados en el lado luminal de la barrera. Este mecanismo proporciona un medio para la captación selectiva de macromoléculas. Las células endoteliales tienen receptores para la captación de muchos tipos de ligandos, como insulina, receptores específicos para factores de crecimiento, angiotensina II, folatos y transferrina (13, 14).

Proteínas policationicas (como las albúminas cationizadas o las inmunoglobulinas) pueden transportarse a través de la barrera hematoencefálica mediante la transcitosis mediada por adsorción o ruta de pinocitosis (Figura 2f), sin la participación de receptores específicos de la membrana plasmática (14). Este mecanismo se desencadena por una interacción electrostática entre una sustancia cargada positivamente, habitualmente la fracción cargada de un péptido, y la superficie de la membrana plasmática cargada negativamente (15).

Al mismo tiempo, las moléculas se eliminan continuamente del cerebro, y este proceso se efectúa mediante transportadores de eflujo específicos (Figura 2d), que forman parte de la familia de transportadores ABC (transportadores de unión a ATP, del inglés *ATP-binding cassette transporters*), cada uno con una especificidad de sustrato diferente. Las bombas o transportadores de eflujo se localizan en el lado luminal de las células endoteliales y son responsables de la expulsión de fármacos y compuestos neurotóxicos desde el cerebro, como sería el caso de la glicoproteína P (16).

Por último, la transcitosis mediada por células (Figura 2g) es la vía de transporte de fármacos a través de la BHE que más recientemente se ha identificado. Esta ruta de transporte se basa en células inmunes como monocitos o macrófagos para cruzar la BHE. A diferencia de otras rutas de transporte que, normalmente, sólo permiten el transporte de moléculas con propiedades específicas, la transcitosis mediada por células es única y puede transportar cualquier tipo de molécula o material (17).

3.1. Estrategias de introducción de fármacos al SNC.

La BHE restringe la penetración en el cerebro no sólo grandes moléculas de fármaco, sino también del 98% de pequeñas moléculas terapéuticas, como fármacos anticancerosos. Se han usado diferentes estrategias para conseguir que los fármacos atraviesen la BHE, por ejemplo, la administración transcraneal o nasal, inyección de agentes hipertónicos y la lipidación de pequeñas moléculas (8):

- **Administración transcraneal:** permite introducir grandes concentraciones locales del fármaco, pero presenta efectos secundarios importantes y es una técnica invasiva y difícil de realizar.
- **Administración nasal:** fácil de realizar y no es invasiva, supone bajo riesgo para el paciente, pero introduce pequeñas cantidades del fármaco.
- **Inyección arterial de soluciones osmóticas:** permite introducir grandes concentraciones del fármaco, y existe gran experiencia clínica con esta técnica. Entre los inconvenientes destaca que requiere anestesia general y produce efectos secundarios en el paciente.
- **Lipidación de fármacos:** fácil de realizar, entrega fármacos a todo el cerebro; pero sólo puede aplicarse a drogas fácilmente esterificadas.

La mayoría de estas técnicas representan un riesgo para la salud de las personas y no consiguen una administración efectiva del fármaco; son técnicas invasivas y pueden conducir a riesgos de infección o traumatismo cerebral. Además, muchas producen la administración de medicamentos a la sustancia blanca, algo que normalmente es indeseable (8).

Por todos estos motivos actualmente se están investigando nuevos métodos para conseguir una administración eficaz e inocua de fármacos al cerebro. Las estrategias incluyen las siguientes áreas: física, química, biología y nanoterapia. De este último apartado se hablará después más detenidamente.

- **Métodos físicos.**

Dentro de los métodos físicos destaca el ultrasonido focalizado (FUS). Es una técnica localizada y no invasiva que facilita la permeabilidad de la BHE. El uso de esta técnica en la medicina podría servir para obtener un diagnóstico sin producir daño tisular en el paciente. Existen estudios en los que se ha observado una apertura instantánea de la BHE gracias a la administración de FUS combinado con un agente de contraste de ultrasonidos. Con la ayuda del FUS combinado con un agente de microburbujas circulante, la BHE podría abrirse temporalmente (8).

Sin embargo, con el tiempo este método podría producir daño en las células endoteliales y una abertura temporal en la BHE. En algunos casos se han encontrado fenómenos de hemorragia o coagulación térmica, que además dependen de la duración y la frecuencia de repetición del FUS (8).

- **Métodos químicos.**

Los métodos químicos se basan en mejorar las propiedades físico-químicas del fármaco para conseguir una penetración más efectiva de éste a través de la BHE. Algunas estrategias que se han investigado son:

1. Acoplar el fármaco con sustancias aromáticas (8).

El manitol y otras sustancias aromáticas han mostrado una buena penetración a través de la BHE. El manitol induce una alta presión osmótica y abre la BHE de forma temporal abriendo así la unión endotelial y produciendo la difusión pasiva de grandes moléculas. Sin embargo, la apertura no selectiva de la BHE provoca un flujo incontrolado de compuestos de bajo y alto peso molecular y un aumento del fluido cerebral, lo cual conduce a toxicidad neurológica, afasia y hemiparesia que ponen en peligro la seguridad del paciente.

2. Modificación química del fármaco para formar un profármaco.

Los profármacos son derivados bioreversibles del fármaco original que requieren una biotransformación química o enzimática para liberar el fármaco activo. Han sido diseñados para superar problemas físico-químicos, farmacodinámicos y farmacocinéticos del fármaco original (8). Los profármacos se usan para mejorar la administración del fármaco al SNC bien sea mediante modificaciones químicas para formar fármacos más lipofílicos (esterificación) o bien utilizar los denominados sistemas químicos de administración de fármacos (CDS) (18).

Agentes terapéuticos que presentan baja solubilidad en lípidos pueden transformarse en sus ésteres análogos para generar un fármaco que sea más lipofílico y pueda atravesar la BHE. Sin embargo, no todos los fármacos son adecuados para formar el correspondiente éster más lipofílico (8). Además, algunas moléculas lipofílicas actúan como sustrato de los transportadores de eflujo de la BHE, por lo tanto, se disminuiría la concentración intracelular del fármaco en el cerebro (18).

Por otro lado, los CDS están formados por el fármaco unido a un fracción lipofílica biodegradable que puede actuar como ligando. Estos componentes están unidos mediante un enlace covalente formando un precursor del fármaco inactivo. Después de que estos compuestos han llegado a las células, tejidos u órganos diana, el enlace covalente puede ser cortado por enzimas para liberar el fármaco activo correspondiente (8).

- **Métodos Biológicos:**

La mayoría de las moléculas que circulan por el torrente sanguíneo son de gran tamaño y no pueden entrar en el cerebro por la presencia de las uniones estrechas de las células endoteliales de la BHE. Sin embargo, los mecanismos de transporte biológicos que utilizan transportadores y receptores específicos podrían transportar este tipo de moléculas y otros complejos a través de la barrera (8). Estos transportadores y receptores biológicos son claves para diseñar fármacos que puedan actuar como ligandos de estos sustratos biológicos. Así, si diseñamos agentes terapéuticos que sean capaces de interactuar con los transportadores biológicos presentes en la BHE, éstos podrían entrar al SNC de la misma forma que los nutrientes biológicos. Por ejemplo, el agente anticanceroso melfalán, parecido al aminoácido fenilalanina, puede ser transportado por el transportador de aminoácidos neutros, LAT1 (8).

En la transcitosis mediada por receptores, los receptores con una alta expresión en las células endoteliales de la BHE son el receptor de insulina, receptor de transferrina y receptor de lipoproteína de baja densidad, entre otros (8). El receptor de la transferrina se expresa en células altamente proliferativas, como las células cancerosas, y niveles mucho más altos se encuentran en las células endoteliales de la BHE.

La toxina diftérica, que se utiliza como fármaco en el estudio de la destrucción de tumores cerebrales, se unió a receptores de transferrina consiguiéndose una mejor capacidad de penetración de la toxina en el SNC y obteniendo excelentes resultados para el tratamiento de gliomas malignos (8, 20).

4. NANOTERAPIA COMO ALTERNATIVA AL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SNC.

El desarrollo de sistemas de administración de fármacos se basa en la posibilidad de controlar la liberación de medicamentos para lograr una administración selectiva de moléculas en áreas específicas del cuerpo. De esta forma, podemos garantizar el mantenimiento de niveles plasmáticos del fármaco dentro de los rangos terapéuticos, reducir o eliminar los efectos secundarios que se producen tras la administración sistémica, evitar la necesidad de una administración continua de elevadas concentraciones de fármaco y realizar productos más baratos con menos desperdicio del medicamento (6).

Los sistemas nanoestructurados son plataformas versátiles que en los últimos años se han investigado como posibles sistemas de administración de fármacos con potencial para mejorar el tratamiento farmacológico de las enfermedades, incluidas las del SNC. Sistemas de administración como liposomas, micelas y nanopartículas (NPs) se han utilizado para acceder al SNC a través de la BHE (1). Estos sistemas pueden tener un origen natural o sintético, tienen su propia identidad y estabilidad estructural, basada en enlaces covalentes o interacciones iónicas fuertes, y sobre todo en su pequeño tamaño (1-1000 nm). Pueden comportarse como macromoléculas en ciertas circunstancias, transportar de forma efectiva el fármaco y controlar la liberación del mismo (1).

La funcionalización de la superficie de los nanotransportadores es un aspecto importante en el diseño para aplicaciones biomédicas. Esta funcionalización determina el consumo de la NP, la respuesta biológica y su biodistribución. La funcionalización de la superficie permite incrementar el tiempo de circulación del nanomaterial en la sangre, reducir la distribución no específica y mejorar el efecto diana a tejidos o células determinadas usando un ligando específico (19).

Los métodos de funcionalización incluyen la conjugación del nanomaterial con un ligando específico que pueda interaccionar con receptores de membrana, la encapsulación de un centro magnético o fluorescente, y/o el recubrimiento con un polímero biocompatible, como por ejemplo el polietilenglicol (PEG) (19). El PEG es un polímero hidrofílico con mucha flexibilidad de cadena, neutralidad eléctrica y falta de grupos funcionales. Estas características lo convierte en un buen candidato para la funcionalización ya que evita la interacción no específica con otros componentes biológicos (8). En la figura 3 se muestra el esquema de una NP modelo para la administración de fármacos a través de la BHE. En la NP distinguimos un agente activo (fármaco) que se puede adsorber en la superficie **(1)**, permanecer encerrado dentro de la membrana de la NP **(2)** o encapsulado en su núcleo **(3)**. La membrana de la NP con carga positiva promueve la adsorción y absorción a la superficie celular.

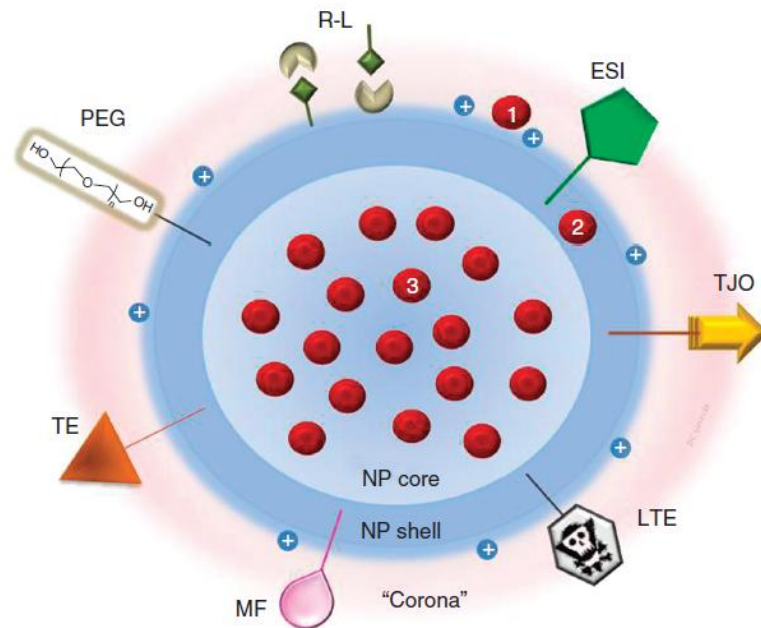


Figura 3. Modelo de NP multifuncional para la administración de agentes activos al SNC a través de la BHE. El fármaco puede encontrarse en la superficie (1), en la membrana (2) o en el núcleo (3). Receptor-Ligando (R-L); tensoactivos (MF); “abridores” de uniones estrechas (TJO); inductores locales de toxicidad (LTE); inhibidores de sistemas de eflujo (ESI); potenciadores de transcitosis (TE); polímero polietilenglicol (PEG). (Adaptado de la referencia (1)).

La introducción del fármaco mediante el uso de NPs puede tener lugar a través de la unión ligando-receptor (R-L) o uso de anticuerpos para reconocimiento específico y posterior endocitosis. En la superficie de la membrana pueden anclarse tensoactivos (MF), para mejorar la fluidez de la misma; “abridores” de uniones estrechas (TJO), para mejorar la entrada del nanotransportador mediante mecanismo paracelular; “inductores locales de toxicidad” (LTE), que aumentan la permeabilidad de endotelios; “inhibidores de los sistemas de eflujo” (ESI), para reducir la salida del fármaco, y/o “potenciadores de transcitosis” (TE), para promover el transporte de NPs a través de las membranas (1).

Todas estas disposiciones en la superficie de las NPs se complican aún más cuando estos sistemas entran en contacto con un fluido biológico. En el organismo, la adsorción no específica de biomoléculas en torno a la NP forma una capa llamada biocorona. Por lo tanto, el revestimiento de la superficie de las NPs es crucial el control de estos sistemas en el organismo (1).

En resumen, entre las características que debería de tener un nanotransportador ideal dirigido al SNC se encuentran: la administración eficiente de fármacos a través de la BHE mediante selección específica; protección frente a la degradación enzimática; largo tiempo de circulación; liberación controlada del fármaco; capacidad para evitar los transportadores de eflujo (como la glicoproteína P); baja inmunogenicidad, y buena biocompatibilidad y biodisponibilidad (20).

Aunque ningún nanotransportador es capaz de cumplir con todos estos requisitos, sí existen varios tipos de NPs, que se están acercando a conseguir estas características, obteniendo resultados prometedores para el tratamiento de diversas enfermedades del sistema nervioso.

4.1. Tipos de nanopartículas en nanoterapia al SNC:

Las NPs son estructuras que se caracterizan por su pequeño tamaño, del orden de 100 nm. Existen muchos tipos de nanoestructuras, pero se pueden clasificar de manera muy general en dos grandes grupos (21):

1. Nanoestructuras orgánicas. En este grupo se encuentran los materiales poliméricos con los que se construyen nanoesferas, nanocápsulas, micelas, liposomas, dendrímeros y conjugados polímero-fármaco.
2. Nanoestructuras inorgánicas. Aquí están las NPs de óxidos metálicos, NP de sílice mesoporosa y nanotubos de carbono (21).

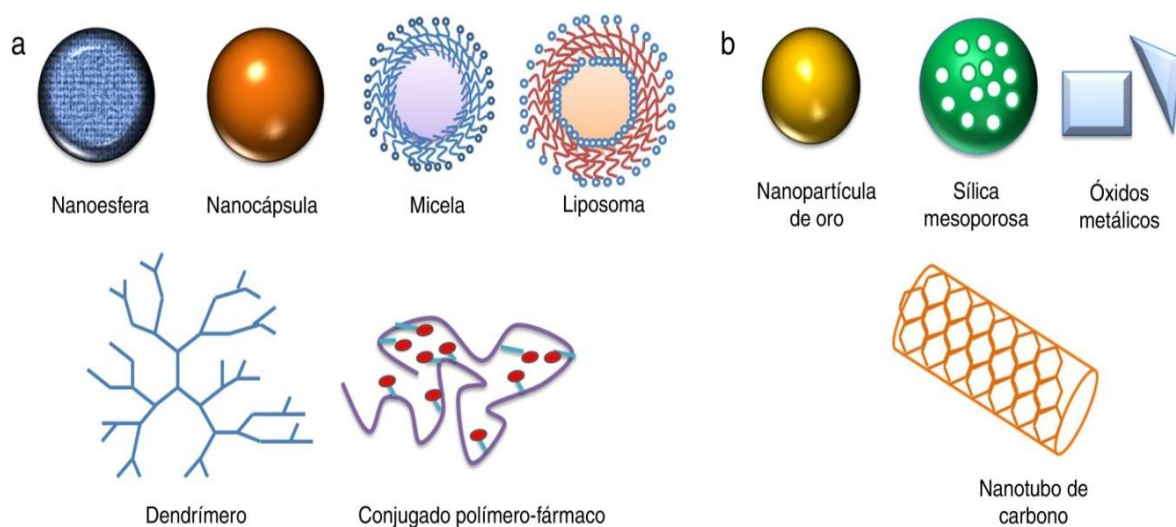


Figura 4: Representación de nanoestructuras orgánicas (a) e inorgánicas (b) para el transporte y liberación de fármacos. (Adaptado de la referencia (21)).

Ahora que ya ponemos cara a los principales tipos de NPs y tenemos una idea general de los diferentes mecanismos que pueden utilizarse para transportar fármacos, explicaré en detalle cada tipo y su utilidad en la nanoterapia del SNC.

4.1.1. LIPOSOMAS:

Los liposomas son vesículas que consisten en una o más bicapas de fosfolípidos; en función del número de capas se clasifican en unilaminares (Figura 5a) y multilaminares (Figura 5b). Estas bicapas están hechas de esfingomielina, fosfatidilcolina o glicerofosfolípidos (22). Su estructura es similar a las membranas plasmáticas de las células. Se han utilizado como sistemas de administración de fármacos durante mucho tiempo, y poseen las ventajas de una preparación simple, baja toxicidad y un coste relativamente bajo.

Los medicamentos hidrofílicos pueden ser encapsulados en el núcleo acuoso que actúa como un transportador, mientras que los fármacos lipofílicos pueden solubilizarse en la bicapa de fosfolípidos de los liposomas (8).

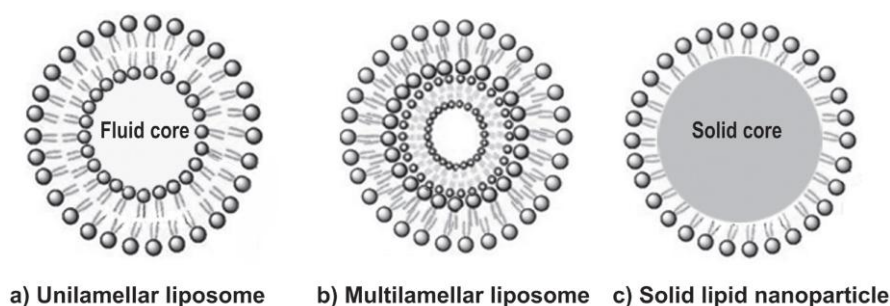


Figura 5. Representación de los diferentes tipos de NPs, entre ellos liposomas a) unilaminares; b) multilaminares; c) NPs sólidas lipídicas. (Adaptado de la referencia (23)).

Los fármacos hidrofílicos y lipofílicos son fáciles de combinar con los liposomas. Sin embargo, las altas tasas de detección y eliminación de liposomas por el sistema retículo endotelial (RES) cuando se administran por vía intravenosa, junto con las fuerzas de Van der Waals, hidrofóbicas y electroestáticas, pueden desintegrarlos (24). Para evitar que se eliminen, la reducción de los tamaños y las modificaciones con PEG son la mejor manera de mejorar el tiempo de duración de los liposomas en el cuerpo (8).

Un sistema de administración de fármacos a través de la BHE basado en liposomas fue estudiado por Quanguo He y col. Éstos consistían en liposomas a los que se les había unido el anticuerpo monoclonal murino OX-26, dirigido contra el receptor de la transferrina.

Se observó que el OX-26 acoplado a NPs de PEG-liposomas cargadas con daunorrubicina, cruzaba la BHE más rápidamente que la daunorrubicina libre, liposomas ordinarios y los liposomas PEGilados. Además, este sistema no mostraba ningún daño a la integridad de la BHE (8).

Dentro de los liposomas, también podemos incluir a las micelas. Las micelas tienen una estructura muy similar, con la diferencia de que estos no forman bicapas con un núcleo acuoso interior como los liposomas.

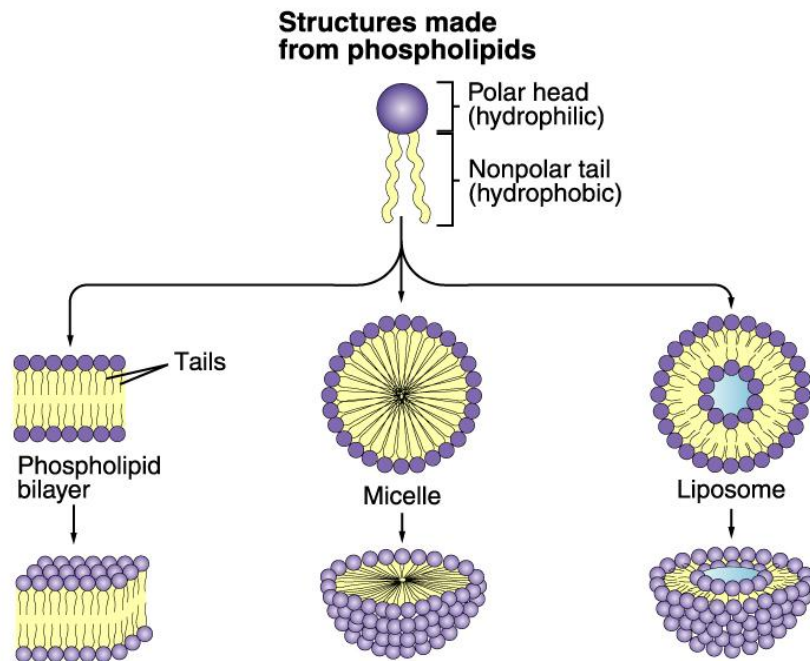


Figura 6. Diferencias estructurales entre micela y liposoma. (Adaptado de la referencia (27)).

- MICELAS:

Las micelas son partículas coloidales formadas por una cabeza polar o hidrofílica y una cola apolar o hidrofóbica, con un tamaño típico de unos 50nm (24). La cabeza polar se sitúa en contacto con el agua mientras que la cola se sitúa hacia el interior, formando un núcleo hidrofóbico en el que comúnmente se deposita el fármaco, esta estructura es la que hace que sea un excelente transportador de fármacos (26). (Figura 6)

El núcleo donde se cargan los fármacos se puede rodear con una capa externa de PEG, para hacerlo más biocompatible. El desarrollo de micelas funcionalizadas permite la localización activa en ciertos tejidos específicos y la capacidad de responder a ciertos estímulos físicos y químicos (27).

4.1.2. NANOPARTÍCULAS SÓLIDAS LIPÍDICAS:

Las NPs sólidas lipídicas son otro sistema prometedor de administración de fármacos al SNC (Figura 5c). Las NPs sólida está cubierta por una capa de fosfolípidos, y los ligandos unidos dirigen y mejoran la capacidad de penetración de la BHE mediante transcitosis mediada por receptor o inhibición del transporte de flujo de salida.

Las NPs lipídicas sólidas pueden llevar tanto fármacos lipofílicos como hidrofílicos. Muchas sustancias son enviadas al cerebro por este tipo de NPs, como los medicamentos contra el cáncer, camptotecina, docetaxel, ARN interferente, idebenona, apomorfina y risperidona entre otras (8).

En comparación con las NPs de polímeros y liposomas, las NPs sólidas lipídicas muestran una mayor capacidad de carga de fármaco, mayor estabilidad, menor citotoxicidad y un coste relativamente más bajo.

4.1.3. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS:

Forman otro medio de transporte de fármacos para mejorar la penetración de la BHE. Se representan como un sistema coloidal sólido compuesto de uno o más polímeros diferentes que pueden ser naturales o sintéticos.

Se conocen una gran cantidad de polímeros sintéticos fabricados para la preparación de NPs, como el poli (alquil cianoacrilatos), PEG (también utilizado en liposomas), ácido poliláctico (PLA), poli (D, L-lactida-co -glicolato) (PLGA), etc. Estos polímeros son biocompatibles, biodegradables y permiten su funcionalización. La funcionalización, como se comentó anteriormente, ayuda a reducir la inmunogenicidad y limita su fagocitosis por el RES incrementando los niveles en sangre del fármaco (8).

Las NP poliméricas pueden transportar el fármaco por adsorción en su superficie, por enlace covalente o por encapsulación en su interior. También pueden combinarse con ligandos específicos como anticuerpos o antígenos. Además, son sensibles al entorno, de manera que pueden liberar el fármaco que contienen al responder a diferentes estímulos físicos y químicos (8).

Por ejemplo, las NPs de poli (alquil cianoacrilato) que se desarrollaron hace más de 20 años aprovechando la buena biocompatibilidad y el potencial de degradación in vivo de este polímero, demostraron ser capaces de transportar fármacos a través de barreras, lo que permitió administrar dosis terapéuticas en tejidos difíciles de alcanzar, incluido el cerebro (28).

Otro estudio ha informado acerca de que las nanosferas poli (alquilcianoacrilato) revestidas con polisorbato 80 adsorben las apolipoproteínas E o B del plasma sanguíneo, lo cual indica que sus interacciones con receptores específicos en la superficie de las células endoteliales de la BHE pueden imitar a las de las lipoproteínas de baja densidad (29).

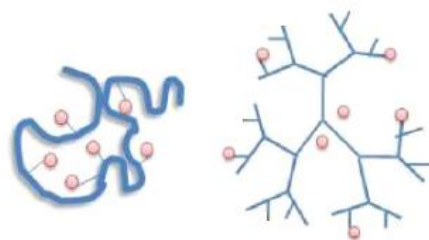


Figura 7. Tipos de NPs poliméricas. Izquierda: NPs poliméricas. Derecha: dendrímeros. Los círculos rosas representan el agente terapéutico (Adaptado de la referencia (30))

Dentro de las NPs poliméricas cabe mencionar los **dendrímeros**, sistemas tridimensionales con forma de árbol que consisten en una molécula central polimérica con muchas ramificaciones (Figura 7). Los dendrímeros tienen alta estabilidad, capacidad de adaptación y naturaleza multifuncional, por lo que son también buenos candidatos para el transporte de fármacos (31).

En general, los sistemas de nanotransportes basados en polímeros pueden transportar una gran variedad de moléculas tanto hidrofílicas como hidrofóbicas, sirviendo también como vectores para la liberación de genes, agentes de contraste en diagnóstico por imagen, fármacos y agentes anticancerígenos. En comparación a otros sistemas de liberación son fáciles de sintetizar, menos costosos y son más biocompatibles y biodegradables (19).

4.1.4. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS:

Las más utilizadas para la entrega de fármacos al sistema nervioso central son las de: oro, titanio y los óxidos de hierro (20).

- Las NPs de oro son inertes y se pueden producir en tamaños de hasta 1-10 nm. Hay estudios que demuestran que podrían ser útiles para el silenciamiento de genes en las células endoteliales del cerebro y son capaces de dirigirse al receptor de transferrina para cruzar la BHE (23).
- Las NPs de dióxido de titanio se pueden encontrar en pinturas, aditivos alimentarios y cosméticos. Como pueden presentar un riesgo ambiental, se probó su toxicidad en un modelo de BHE, y se observó que las NPs de dióxido de titanio dañan la integridad de las capas de células endoteliales del cerebro (23).

- Las NPs de óxido de hierro (también llamadas NPs magnéticas) se investigan para diversas aplicaciones, incluidas la visualización de imágenes, la terapia tumoral y la administración de fármacos. Las propiedades “superparamagnéticas” que poseen estas NPs de óxido de hierro, permiten tanto el rastreo de NPs mediante imágenes de resonancia magnética, como el direccionamiento a tejidos seleccionados o áreas con aplicación de campos magnéticos, también pueden controlar el suministro de fármacos a través de un campo magnético externo y la capacidad del fármaco que penetra, mediante biopelículas y bacterias para estos óxidos de hierro (Fe_3O_4) (8).

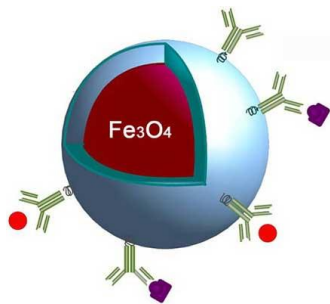


Figura 8. Ejemplo NP magnética. NP de óxido de hierro con anticuerpos unidos en su superficie. En la figura se esquematiza la unión de éstos anticuerpos a epítomos celulares. (Adaptado de la referencia (32)).

4.1.5. QUANTUM DOTS (PUNTOS CUÁNTICOS):

Son nanocristales semiconductores coloidales (<50 nm) con excelentes propiedades fluorescentes, entre las que destacan: alto brillo, estabilidad frente al fotoblanqueo, amplios espectros de absorción y un espectro de emisión sintonizable y estrecho (Figura 9) (20).

La superficie de los puntos cuánticos puede ser también fácilmente funcionalizada por grupos PEG, amino o carboxilo al igual que otras NPs (23). Se ha demostrado que la presencia de grupos amino aumenta la permeabilidad endotelial cerebral de puntos cuánticos en un modelo de BHE (23).

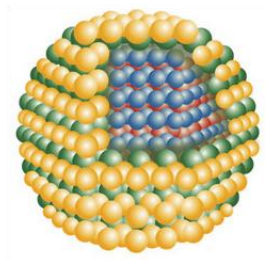


Figura 9. Representación gráfica de un punto cuántico. (Adaptado de la referencia (33)).

4.1.6. NANOTUBOS DE CARBONO.

Son estructuras cilíndricas, formadas por una o varias capas, compuestos de átomos de carbono dispuestos en estructuras anulares hexagonales similares al grafito, estos anillos proporcionan la curvatura de la estructura. Los nanotubos de carbono son compatibles con tejidos biológicos como finalidad para su andamiaje (34).

Liberan su carga de manera específica en células diana, gracias a su funcionalización con proteínas, ácidos nucleicos y péptidos bioactivos. No son inmunogénicos, y su arquitectura en forma de cilíndrica, como de “jaula” los convierte en excelentes candidatos para el transporte y liberación controlada de fármacos; sin embargo, existen preocupaciones sobre su toxicidad (35).

Los fullerenos son moléculas compuestas por carbono, pero que se diferencian de los nanotubos por la forma que adoptan de esfera o elipse, están formados por hojas de anillos hexagonales unidas entre sí. Los estudios de toxicología han sugerido que los agregados a nanoescala de las moléculas de fullereno pueden entrar en las células y que estas estructuras pueden cruzar la BHE. El mecanismo por el cual los fullerenos penetran y / o interrumpen las membranas celulares aún se desconoce (36).

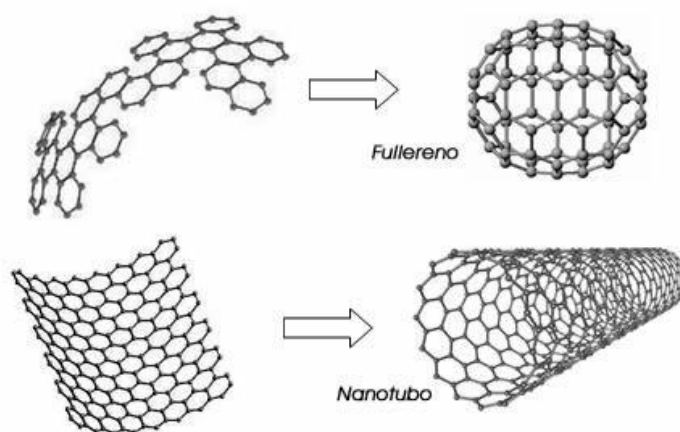


Figura 10. Representación gráfica de fullereno esférico y nanotubos cilíndricos. (Adaptado de la referencia (39)).

4.1.7. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE.

Las NPs de dióxido de silicio o también conocidas como NPs de sílice son muy útiles en aplicaciones biomédicas, debido a su biocompatibilidad, baja toxicidad y disponibilidad sintética escalable. Es posible controlar con precisión el tamaño de partículas de sílice, la porosidad, la cristalinidad y la forma. Además, las numerosas modificaciones superficiales posibles que ofrecen, permiten un control preciso de la química de la superficie para modular la carga de fármaco, por eso podrían ser útiles para el transporte de fármacos al SNC (38).

Dentro de este grupo de NPs distinguimos las de sílice mesoporosas, que están formadas por una matriz de sílice (SiO_2) con poros en su interior de entre 2-50 nm, lo que les confiere una gran superficie específica. Han demostrado tener grandes beneficios como vehículos de entrega de fármacos en el tratamiento de tumores debido a sus características únicas: alta capacidad de carga de fármacos, captación celular efectiva y citotoxicidad relativamente baja. Además, su superficie se puede modificar fácilmente, aportando nuevas funciones a las MSN, como la entrega dirigida y liberación controlada del fármaco (39).

A pesar de su alta eficacia y baja toxicidad, sus aplicaciones clínicas son limitadas debido a la pobre biodegradabilidad que conduce a la bioacumulación tóxica después de un largo tiempo de haberse administrado. En segundo lugar, cuando las NPs de sílice mesoporosas cargados de fármacos se internalizan en las células cancerosas, solo una parte del fármaco se libera de las NPs; gran parte de la droga permanece en el canal de los poros y no puede ejercer su efecto. Esta liberación incompleta limita el efecto terapéutico de estas NPs (39).

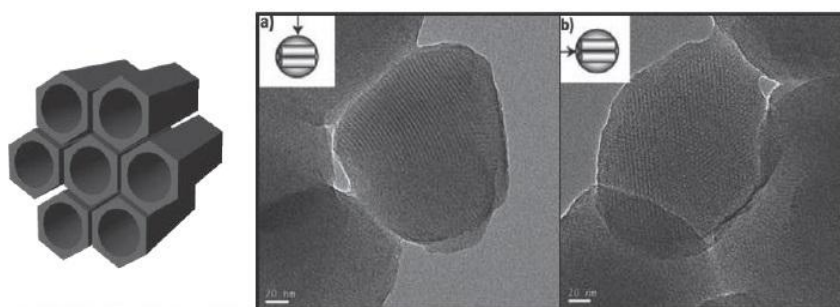


Figura 11. Representación de una NP de sílice mesoporosa e imágenes de microscopio electrónico de transmisión (escala=20nm) (40).

5. EJEMPLOS DEL USO DE NANOTERAPIAS EN ENFERMEDADES DEL SNC.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares (fuera y dentro de las neuronas), producción de déficit colinérgico, y aumento del estrés oxidativo. Es un trastorno neurodegenerativo grave que afecta a millones de personas, y sin cura hasta el momento. Los tratamientos actuales sólo logran una mejora parcial de los síntomas cognitivos.

Las nanoterapias para el Alzheimer se centran principalmente en la liberación de fármacos al SNC, o en la inmunoterapia; con anticuerpos dirigidos a los péptidos β -amiloide o a la proteína Tau (41), ahora hablaré de alguna de ellas.

La Doctora Hassan López, de la Universidad Tecnológica Metropolitana, está desarrollando una investigación basada en NPs metálicas (magnéticas y de oro).

La NP multifuncional (magnética y de oro) presenta propiedades sinérgicas, lo que le permite ser dirigida e irradiada con láser, para liberar calor de forma localizada y destruir los tejidos que estén a unos pequeños nanómetro de distancia.

Mediante la técnica microfluídica, que realiza reacciones químicas dentro de un micro-dispositivo, unimos NPs de oro y magnéticas en una sola NP, todo esto dentro de un microchip, para obtener NPs multifuncionales que sean capaces de absorber luz, liberar calor y ser dirigidas. Estas NPs con ambas propiedades se unieron a las placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares, provocando su inhibición. De esta forma, el uso de estas NPs multifuncionales podría ser un posible tratamiento contra el Alzheimer (42).

La enfermedad de Parkinson es otro de los trastornos neurodegenerativos más comunes y cuya tasa de afectados sigue aumentando. Científicos de la Universidad de Sichuan (China) han encontrado un derivado de la dopamina, el N-3,4-bis (pivaloiloxi) – dopamina, con un resultado terapéutico superior en comparación a la levodopa en un modelo de ratones con Parkinson.

Para mejorar aún más el rendimiento terapéutico del compuesto, se diseñó un sistema de administración de fármacos al cerebro usando un péptido de 29 aminoácidos, derivado de la glicoproteína del virus de la rabia, como ligando de direccionamiento. Los liposomas funcionalizados con este péptido mostraron una eficacia de captación significativamente mayor en células endoteliales de cerebro de ratones y células dopaminérgicas, y una alta eficacia de penetración a través de la BHE in vitro. Los estudios de distribución in vivo y ex vivo demostraron que el liposoma unido al péptido se distribuía selectivamente al cerebro, el cuerpo estriado y la sustancia negra. Además, cuando estos liposomas eran cargados con el derivado de la dopamina, se observaba una eficacia terapéutica mejorada y no causaba toxicidad sistémica después de la administración intravenosa (43).

El glioblastoma (GBM) es uno de los tumores más difíciles de tratar. A pesar de décadas de investigación y terapia la esperanza de vida media de los pacientes no supera los 2 años después del diagnóstico. Se cree que la heterogeneidad genética, epigenética y de señalización del Glioblastoma es la base de la poca eficacia de los tratamientos actuales. Además, los esquemas terapéuticos diseñados son inútiles debido a la administración insuficiente causada por la farmacocinética, la barrera hematoencefálica y un microambiente tumoral alterado (44). Se ha demostrado que las células que inician tumores cerebrales (BTIC), son la clave detrás de este crecimiento maligno, de la resistencia a los tratamientos y la recurrencia de este tumor. Las BTIC son excepcionalmente difíciles de detectar debido a aberraciones genéticas y epigenéticas heterogéneas, las cuales representan un gran desafío de revertir terapéuticamente utilizando productos farmacéuticos o biológicos convencionales (44).

El equipo formado por Robert Langer, Dou Yu, Omar F. Khan y otros científicos presenta una formulación de NPs lipopoliméricas (LPNP) que demuestra una afinidad sorprendentemente alta por las BTIC y la capacidad de encapsular múltiples ARNs para una terapia anti-BTIC (anti-células iniciadoras de tumores cerebrales) potente y dirigida. Además muestran que la infusión directa de ARNip de NPs lipopoliméricas a tumores cerebrales impide de manera efectiva el crecimiento tumoral en ratones y proporciona beneficios de supervivencia alentadores. Esta plataforma de nanomedicina multiplexada posee un gran potencial para futuras terapias personalizadas anti-BTIC (44).

También existen resultados beneficiosos del uso del FUS combinado con un agente de microburbujas circulante. El FUS combinado con microburbujas puede abrir la BHE de manera segura y reversible. La inyección sistémica de fármacos puede inducir toxicidad, pero la encapsulación en NPs reduce la acumulación de tóxicos en el tejido normal (45).

La Universidad Noruega de Ciencias y Tecnología, ha conseguido utilizar microburbujas estabilizadas con NPs de poli (2-etil-butil cianoacrilato) para permeabilizar la BHE en un modelo de metástasis cerebral de melanoma. Con FUS de alta frecuencia se generó una fuerza de radiación acústica y las NPs pudieron pasar a través de la matriz extracelular. Los resultados no fueron concluyentes, pero en algunos animales se pudo detectar algún efecto. En resumen, el uso de FUS junto con microburbujas estabilizadas con NPs puede lograr la acumulación y el desplazamiento de NPs en el parénquima cerebral (45).

6. CONCLUSIONES.

Actualmente, debido al aumento de la esperanza de vida de la población se está produciendo un incremento progresivo de las personas que padecen enfermedades neurológicas. La mayoría de estas enfermedades carecen de tratamientos curativos efectivos ya que los fármacos existentes son incapaces de atravesar la BHE y producir su efecto; además, los tratamientos y técnicas actuales son invasivos y provocan fuertes efectos nocivos en el paciente. Por ello, se genera la necesidad de buscar nuevos métodos y técnicas para desarrollar tratamientos más beneficiosos. La nanotecnología y los nuevos avances en nanomedicina se ofrecen como una alternativa para conseguir resolver los principales problemas en la terapia de enfermedades del SNC.

La nanoterapia es capaz de desarrollar sistemas de liberación controlada de fármacos al cerebro mediante el uso de nanoestructuras como liposomas, micelas, nanotubos de carbono, etc. Además, la funcionalización de estas nanoestructuras con polímeros y/o ligandos o anticuerpos permite aumentar el tiempo de circulación de la NP en la sangre, disminuir la posibilidad de distribuirse a otros tejidos no deseados y producir un efecto terapéutico de forma localizada y efectiva en el cerebro. Además, la nanoterapia permite obtener un diagnóstico precoz, que en el caso de las enfermedades neurodegenerativas y los tumores cerebrales es muy importante porque el momento en el que se diagnostica la enfermedad se marca el pronóstico de la misma. Este diagnóstico puede ser *in vivo*, que implica que los nanodispositivos puedan penetrar en el cuerpo humano informando sobre el grado de afectación del paciente; e *in vitro*, que ofrece una mayor flexibilidad, ya que se puede aplicar a pequeñas muestras de tejidos a partir de los cuales se obtiene una detección específica de la lesión en tiempos muy cortos, con gran precisión y sensibilidad (5).

Aunque muchos de los estudios realizados hasta ahora en enfermedades como Alzheimer, Parkinson o tumores cerebrales se encuentran en periodo de prueba, los resultados prometedores que se han alcanzado abren nuevas posibilidades en el tratamiento de enfermedades neurológicas mediante el uso de nanoterapia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Barbu E, Molnàr É, Tsibouklis J, Górecki DC. The potential for nanoparticle-based drug delivery to the brain: overcoming the blood–brain barrier. *Expert Opin Drug Deliv.* 2009;6(6):553–65.
2. Tratamiento Farmacológico - Fundación Alzheimer España [Internet]. [cited 2018 May 23]. Available from: <http://www.alzfae.org/fundacion/149/tratamiento-farmacologico>
3. TablaPx [Internet]. [cited 2018 May 23]. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p418/a2008/hogares/p02/modulo1/l0/&file=04028.px>
4. 19.- El Alzheimer en cifras. Informes y estadísticas - Cuidadores y Alzheimer [Internet]. [cited 2018 May 23]. Available from: <https://www.ortoweb.com/podcast/19-el-alzheimer-en-cifras-informes-y-estadisticas/>
5. Gómez LML. La revolución de la Nanomedicina. *Sedisa.* 2008;39–41. 1-3
6. Celia C, Cosco D, Paolino D, Fresta M. Nanoparticulate devices for brain drug delivery. *Med Res Rev.* 2010 Sep 1;31(5): 716-756
7. Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: The problems and the possibilities. *Pharmacol Ther.* 2004;104(1):29–45.
8. He Q, Liu J, Liang J, Liu X, Li W, Liu Z, et al. Towards Improvements for Penetrating the Blood–Brain Barrier—Recent Progress from a Material and Pharmaceutical Perspective. *Cells.* 2018;7(4):24. 2-21
9. Alfonso E, González Beatriz G. Barrera hematoencefálica. *Nurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. Rev Mex Neurocienc.* 2008;9(5)(5):395–405.
10. Abbott NJ. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(3):437–49.
11. Pardridge WM. Crossing the blood-brain barrier: Are we getting it right? *Drug Discov Today.* 2001;6(1):1–2.
12. Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;64(7):640–65.
13. Pulicherla KK, Verma MK. Targeting Therapeutics Across the Blood Brain Barrier (BBB), Prerequisite Towards Thrombolytic Therapy for Cerebrovascular Disorders—an Overview and Advancements. *AAPS PharmSciTech.* 2015;16(2):223–33.

14. Smith MW, Gumbleton M. Endocytosis at the blood–brain barrier: From basic understanding to drug delivery strategies. *J Drug Target*. 2006 Jan 8 ;14(4):191–214.
15. Hervé F, Ghinea N, Scherrmann J-M. CNS Delivery Via Adsorptive Transcytosis. *AAPS J*. 2008;10(3):455–72.
16. Ohtsuki S, Terasaki T. Contribution of carrier-mediated transport systems to the blood-brain barrier as a supporting and protecting interface for the brain; importance for CNS drug discovery and development. *Pharm Res*. 2007;24(9):1745–58.
17. Jain S, Mishra V, Singh P, Dubey PK, Saraf DK, Vyas SP. RGD-anchored magnetic liposomes for monocytes/neutrophils-mediated brain targeting. *Int J Pharm*. 2003;261(1–2):43–55.
18. Rautio J, Laine K, Gynther M, Savolainen J. Prodrug Approaches for CNS Delivery. *AAPS J*. 2008;10(1):92–102.
19. Silva Adaya D, Aguirre-Cruz L, Guevara J, Ortiz-Islas E. Nanobiomaterials' applications in neurodegenerative diseases. *J Biomater Appl*. 2017 Feb 11;31(7):953–84.
20. Mc Carthy DJ, Malhotra M, O'Mahony AM, Cryan JF, O'Driscoll CM. Nanoparticles and the Blood-Brain Barrier: Advancing from In-Vitro Models Towards Therapeutic Significance. *Pharm Res*. 2015 Apr 2;32(4):1161–85.
21. Rojas-aguirre Y. *Q uímica*. 2016;286–91.
22. Craparo EF, Bondi ML, Pitarresi G, Cavallaro G. Nanoparticulate Systems for Drug Delivery and Targeting to the Central Nervous System. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Dec;17(6):670–7.
23. Veszeka S, Bocsik A, Walter FR, Hantosi D, Deli MA. Blood-brain barrier co-culture models to study nanoparticle penetration: Focus on co-culture systems. *Acta Biol Szeged*. 2015;59(January):157–68.
24. Blog de biomedicina: 1.2. Nanoestructuras [Internet]. [cited 2018 May 24]. Available from: <http://www.davidfunesbiomed.es/2015/06/nanoestructuras.html>
25. Chen C, Han D, Cai C, Tang X. An overview of liposome lyophilization and its future potential. *J Control Release*. 2010 Mar;142(3):299–311.
26. Blanco E, Hsiao A, Mann AP, Landry MG, Meric-Bernstam F, Ferrari M. Nanomedicine in cancer therapy: Innovative trends and prospects. *Cancer Sci*. 2011;102(7):1247–52.
27. Villafuerte-Robles L. Nanotecnología Farmacéutica. *Razón y Palabra*. 2009;68(01):1–20.

28. Sutariya VB, Pathak Y. Biointeractions of nanomaterials. CRC Press; 2014. 464-468.
29. Michaelis K, Hoffmann MM, Dreis S, Herbert E, Alyautdin RN, Michaelis M, et al. Covalent Linkage of Apolipoprotein E to Albumin Nanoparticles Strongly Enhances Drug Transport into the Brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Mar 2;317(3):1246–53.
30. Prabhu RH, Patravale VB, Joshi MD. Polymeric nanoparticles for targeted treatment in oncology: Current insights. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:1001–18.
31. Kabanov A V, Gendelman HE. Nanomedicine in the diagnosis and therapy of neurodegenerative disorders. *Prog Polym Sci*. 2007;32(8–9):1054–82.
32. Shevtsov M, Multhoff G. Recent Developments of Magnetic Nanoparticles for Theranostics of Brain Tumor. *Curr Drug Metab*. 2016 Aug 31;17(8):737–44.
33. Spray ultrasónico de puntos cuánticos [Internet]. [cited 2018 May 24]. Available from: <https://microspray.com/ultrasonic-spray-of-quantum-dots/>
34. Khanbabaie R, Jahanshahi M. Revolutionary impact of nanodrug delivery on neuroscience. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(4):370–92.
35. Gilmore JL, Yi X, Quan L, Kabanov A V. Novel nanomaterials for clinical neuroscience. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2008 Jun 22;3(2):83–94.
36. Baoukina S, Monticelli L, Risselada HJ, Marrink SJ, Tieleman DP. The molecular mechanism of lipid monolayer collapse. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Aug 5;105(31):10803–8.
37. Artículo CC24 [Internet]. [cited 2018 May 24]. Available from: <http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/CienciaCierta/CC24/7nanotecnologia.html>
38. Liberman A, Mendez N, Trogler WC, Kummel a. C. Synthesis and surface functionalization of silica nanoparticles for nanomedicine. *Surf Sci Rep*. 2014;69(2–3):132–58.
39. Yue J, Luo S -z., Lu M -m., Shao D, Wang Z, Dong W -f. A comparison of mesoporous silica nanoparticles and mesoporous organosilica nanoparticles as drug vehicles for cancer therapy. *Chem Biol Drug Des*. 2018;(March):1–10.
40. Lu J, Liong M, Zink JJ, Tamanoi F. Mesoporous Silica Nanoparticles as a Delivery System for Hydrophobic Anticancer Drugs. 2007 Aug 3;3(8):1341–6.
41. Rodal-Bravo L. Nanoterapia para el Alzheimer. *MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*. 2017. 28,11-13.

42. INVESTIGADORA DESARROLLA NANOPARTÍCULAS PARA APLICACIÓN MEDICINAL EN ALZHEIMER | COPRAD [Internet]. [cited 2018 May 24]. Available from: <http://www.coprad.cl/nanoparticulas-aplicacion-medicinal-para-alzheimer/>
43. Qu M, Lin Q, He S, Wang L, Fu Y, Zhang Z, et al. A brain targeting functionalized liposomes of the dopamine derivative N-3,4-bis(pivaloyloxy)-dopamine for treatment of Parkinson's disease. *J Control Release*. 2018;277(October 2017):173–82.
44. Yu D, Khan OF, Suvà ML, Dong B, Panek WK, Xiao T, et al. Multiplexed RNAi therapy against brain tumor-initiating cells via lipopolymeric nanoparticle infusion delays glioblastoma progression. *Proc Natl Acad Sci*. 2017: 1-10
45. Baghirov H, Snipstad S, Sulheim E, Berg S, Hansen R, Thorsen F, et al. Ultrasound-mediated delivery and distribution of polymeric nanoparticles in the normal brain parenchyma and melanoma metastases. *Cancer Res*. 2017;77(13 Supplement 1):1–18.