

# Nanopartículas y neurodegeneración

Lorena Velázquez Álvarez<sup>1</sup>, José de Jesús Rivera Sánchez<sup>2</sup>

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277  
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i1.5> Ciudad de México

Las enfermedades neurodegenerativas son en la actualidad las patologías más discapacitantes que afectan a la población mundial; posicionándose en años recientes entre las primeras cinco causas de muerte, sólo después de las enfermedades cardíacas, el cáncer y el infarto cerebral. Al menos un siglo ha transcurrido desde el descubrimiento de las enfermedades neurodegenerativas, y aún se necesita mucha investigación para tener pruebas diagnósticas y tratamientos efectivos. En el informe de carga global de enfermedades, se estima que los trastornos neurológicos neurodegenerativos causaron alrededor de 250 millones de años de vida perdidos por discapacidad, lo que representa el 10.2% de años de vida perdidos por discapacidad mundiales, y 9 millones (16.8%) de las muertes globales lo cual lo convierte en un problema de salud pública mundial (1).

El término neurodegeneración desde el punto de vista etimológico se compone del prefijo “neuro” que ha sido designado a células nerviosas, es decir, neuronas, y “degeneración”, que se refiere en el caso de tejidos y órganos, a un proceso de pérdida de estructura y/o función; así pues, en el sentido estricto de la palabra, neurodegeneración corresponde a cualquier condición patológica que afecte principalmente a las neuronas y lleve a su desaparición. Las enfermedades cuyas base fisiopatológica

incluye a la neurodegeneración representan un grupo clínicamente muy heterogéneo, con expresiones patológicas que afectan subconjuntos específicos de neuronas en sistemas anatómicos y funcionales específicos, predominantemente a aquellas encargadas de funciones motoras y cognitivas, cuyo origen permanece aún desconocido y progresan de manera incesante y/o implacable.

Hasta ahora la mayor parte de la atención se ha centrado sólo en unas cuantas de ellas: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, La enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, también se consideran parte de este grupo, para las cuales es la edad el principal factor de riesgo, resultado de la transición demográfica y epidemiología que se ha dado a lo largo de éstas últimas décadas, y para las cuales las terapias curativas se han visto obstaculizada por las limitaciones de nuestro conocimiento de las causas y los mecanismos implicados (2, 3).

La mayoría de estas enfermedades se deben a la confluencia de cambios relacionados con el envejecimiento, factores ambientales y genéticos, aún en estudio (4); así pues, podemos decir que la neuroinflamación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y los trastornos metabólicos contribuyen de manera directa en el mal plegamiento, agre-

<sup>1</sup> Médico adscrito al servicio de Neurología.

<sup>2</sup> Jefe de servicio de Geriátría Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

\*Autor de correspondencia: E-mail: [saquero@ens.cnyn.unam.mx](mailto:saquero@ens.cnyn.unam.mx) ORCID  
0000-0002-0156-6773

gación de proteínas y muerte celular por apoptosis, considerada la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas (5).

Es bien sabido que el cerebro es altamente sensible a toxinas en el torrente sanguíneo, y es precisamente por ello que para su adecuada función requiere un microambiente especializado (6), en parte dado por la barrera hematoencefálica, que es una barrera vascular, pero, sus características se definen por la interacción estrecha y multifuncional entre células endoteliales, astrocitos, pericitos, microglía y neuronas, conocida comúnmente como unidad neurovascular, que impide el movimiento de moléculas entre las células y por tanto su paso al sistema nervioso central (7,8).

Adicionalmente a dicha barrera, la bomba de glicoproteína P (P-gp) presente en las células endoteliales, participa en la protección del sistema nervioso expulsando de manera activa moléculas, consideradas citotóxicas, unidireccionalmente a través de la membrana apical y en el espacio luminal, eliminando de este modo moléculas extrañas que pasaron por alto la barrera hematoencefálica (8-9).

La característica común entre las enfermedades neurodegenerativas, y de gran importancia en la cadena de eventos a partir de los cuales resultan, son los cambios a nivel de la barrera hematoencefálica (sugiriéndose incluso la existencia de patrones de afectación en cada una de ellas)(10,11), que se traducen en cambios morfológicos y en su permeabilidad, la cual se ve aumentada, y que puede promover procesos inflamatorios, permitiendo la infiltración de células inmunológicas y mediadores inmunes, que podrían por se contribuir y/o acelerar neurodegeneración (12,13), sin embargo a pesar de dichos cambios en la permeabilidad, existe una limitación importante para el suministro eficiente de fármacos al sistema nervioso central, ya que la mayoría de

la terapéutica convencional actual es de alto peso molecular (anticuerpos, péptidos y proteínas >500 Da) incapaces de cruzar por si mismos la barrera hematoencefálica; y hasta el momento ninguno de ellos frena la progresión de dichas patologías, por lo que entre las estrategias más prometedoras, actualmente postuladas se encuentra: el trasplante de células madre, a menudo directamente en el cerebro, aun en vías de investigación, y el uso de nanopartículas poliméricas o lipofílicas (con un tamaño menor a 100 nm) (15), las cuales permitirían la administración de fármacos cargados, y macromoléculas, mediante la absorción, atrapamiento o unión covalente a las mismas, y posterior recubrimiento con tensioactivos (estos incluyen, pero no son limitados, a la apolipoproteína E, B-100, A-I, transferrina, anticuerpos antitransferrina, insulina y anticuerpos antiinsulina, entre otros), permitiendo así su endocitosis y posteriormente su tránsito a través de la célula convirtiéndolas en un caballito de troya a través de la barrera hematoencefálica (16).

Lo anteriormente comentado se conoce como nanoteranóstico, y es definido por Zhang et al (2018), como: la inyección del nano-agente a través de diferentes partículas del fármaco, que después de alcanzar el área objetivo del cuerpo, en este caso el cerebro, pierde su capa, lo cual resulta en la liberación de los agentes activos (17); esto ayuda a apuntar específicamente hacia las moléculas o neuronas que están causando el trastorno, y es precisamente su selectividad la que según Tripathy et al (2018) lo que ha hecho que sea el centro de atención en la terapéutica actual (18), permitiendo así mismo la provisión de opciones terapéuticas y medicamentos personalizados a decir de Assaraf et al (2014) (19).

Esta área del conocimiento de presenta de manera prometedora y variada en sus posibles herramientas terapéuticas y

otras como posibles agentes deletéreos, algunas de las nanopartículas estudiadas (carbón, cobalto, aluminio, silica y ceria, entre otras) participan en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, causando alteraciones en el plegamiento de las proteínas, las cuales tienden a agregarse teniendo un efecto tóxico a nivel neuronal que va a llevar a la apoptosis de dicha célula, mediante mecanismos poco entendidos aun; otras tienen posibles usos terapéuticos y/o diagnósticos, y serán en las que se centrará el presente escrito.

El factor de crecimiento nervioso es uno de los más esenciales para el crecimiento neuronal, imprescindible en la reparación que intenta llevarse a cabo en las patologías neurodegenerativas, sin embargo su aplicación es limitada debido a su lenta difusión y corta vida media, la principal limitación es que no puede transportarse fácilmente a través de la barrera hematoencefálica por lo que se propuso su recubrimiento con oro con lo cual permite su paso a través de proteínas, heptámeros y péptidos liberándose en sitios específicos (20).

En el caso de la enfermedad de Parkinson, cuya patogenia está relacionada con la acumulación de alfa sinucleína, y de forma concomitante con la agregación de beta amiloide, existe evidencia actual que plantea que los puntos cuánticos de grafeno interactúan de manera directa con la alfa sinucleína, inhibiendo la formación de fibrillas y reduciendo la formación de cuerpos de Lewy (21). In vitro mostró capacidad de prevenir la muerte neuronal y por último y no menos importante previno la transmisión de neurona a neurona de la alfa sinucleína patológica.

En el caso de la enfermedad de Alzheimer los puntos cuánticos de grafeno inhiben la agregación del péptido Beta amiloide, mediada por la ruptura de las laminas Beta.

Las cualidades previamente mencionadas para los puntos cuánticos de grafeno, en la enfermedad de Alzheimer, también son atribuidas a los dendrímeros (estructuras tridimensionales de construcción arborescente), particularmente para las de las generaciones 3 a 5, postulando incluso la capacidad de romper las fibrillas preexistentes.

Las nanopartículas de Oro han sido extensamente utilizadas en biomedicina gracias a su biocompatibilidad e inercia química, y aunque se le han atribuido efectos tóxicos es importante mencionar que estos se encuentran en función de su tamaño, carga y recubrimiento, en tanto partículas entre 36 y 18 nm aumentan la formación de fibrillas de beta amiloide, las < 6 nm con un recubrimiento de ácido acrílico, son capaces de disminuir e incluso inhibir este proceso (22).

Las nanopartículas de plata también tienen la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica e inducir la respuesta inflamatoria y la expresión de genes ligados a enfermedades neurodegenerativas, sin embargo esa respuesta inmunológica parece mejorar la habilidad de la microglía dependiente de la habilidad de esta última. Para absorberlas, reduciendo así mismo la formación de especies reactivas de oxígeno, y aunque faltan estudios al respecto no debe demeritarse sus características benéficas (23).

Las nanopartículas de óxidos de hierro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) y óxido de Zinc ( $\text{ZnO}$ ) han sido desarrollados como herramientas para la obtención de imágenes y como terapias para reducir el estrés oxidativo en el cerebro, en el caso del primero, la aplicación previa de un campo magnético externo facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica particularmente el óxido de hierro superparamagnético (50-150 nm) (24).

## Conclusiones

El incremento en el número de personas afectados por padecimientos neurodegenerativos constituye un importante problema de salud con gran impacto socioeconómico a nivel mundial, resultado del envejecimiento poblacional, de la limitada comprensión de su patología y de la falta de terapias eficaces para su tratamiento; aún a pesar de existir moléculas prometedoras su llegada a nivel cerebral se ve limitada, de tal manera que encontrar la forma de entrar a un sitio tan privilegiado como ese se ha vuelto la meta en esta incesante carrera terapéutica, de la cual la nanotecnología se presenta como una opción viable, ofreciendo nuevas posibilidades que permitirán su arribo dada su biodegradabilidad inherente, biocompatibilidad y fácil eliminación.

Se requiere aún más investigación al respecto, sin embargo con certeza podemos afirmar que el desarrollo de la nanotecnología representa el avance más significativo de las últimas décadas en la farmacología debido a sus implicaciones en la mejora de los perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos o como actores directos de la terapéutica de una amplísima variedad de patologías entre las que se encuentran las enfermedades del sistema nervioso central y con este desarrollo nuevas esperanzas para muchas enfermedades que amenazan la vida activa e independiente de nuestra especie.

## Bibliografía

1. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology* . 2017; 16(11): 877-897.
2. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we?. *Journal of Clinical Investigation*. 2003; 111(1): 3-10.
3. Cano A, Sánchez-López E, Ettcheto M, López-Machado A, Espina M, Souto EB, *et al.* Current advances in the development of novel polymeric nanoparticles for the treatment of neurodegenerative diseases. *Nanomedicine*. 2020.
4. Tan EK, Srivastava AK, Arnold WD, Singh MP, Zhang Y. Neurodegeneration: Etiologies and New Therapies. *BioMed Research International*. 2015; 1-2.
5. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016; 539(7628): 180-186.
6. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 2010; 37(1): 13-25.
7. Wolff A, Antfolk M, Brodin B, Tenje M. In Vitro Blood-Brain Barrier Models—An Overview of Established Models and New Microfluidic Approaches. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 104(9): 2727-2746.
8. Tam VH, Sosa C, Liu R, Yao N, Priestley RD. Nanomedicine as a non-invasive strategy for drug delivery across the blood brain barrier. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016; 515(1-2): 331-342.

9. Azad TD, Pan J, Connolly ID, Remington A, Wilson CM, Grant GA. Therapeutic strategies to improve drug delivery across the bloodbrain barrier. *Neurosurgical Focus*. 2015; 38(3): E9.
10. Furtado D, Björnmalm M, Ayton S, Bush AI, Kempe K, Caruso F. Overcoming the Blood-Brain Barrier: The Role of Nanomaterials in Treating Neurological Diseases. *Advanced Materials*. 2018; 1801362.
11. Yang C, Hawkins KE, Dore S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2018.
12. Pezeshgi H, Janmaleki M, Novin M, Saliba J, El-hajj F. In vitro models and systems for evaluating the dynamics of drug delivery to the healthy and diseased brain. *J. Control. Rel*. 2018; 273: 108–130.
13. Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. Neurobiology of disease the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis*. 2017; 107: 41–56.
14. Palmer A. The role of the blood brain barrier in neurodegenerative disorders and their treatment. *J. Alzheimers Dis*. 2011; 24(4): 643–656.
15. Mukherjee S, Madamsetty VS, Bhattacharya D, Roy Chowdhury S, Paul MK, Mukherjee A. Recent Advancements of Nanomedicine in Neurodegenerative Disorders Theranostics. *Advanced Functional Materials*. 2020; 2003054.
16. Giovanni T, Duskey JT, Jörg K. Nanoparticles as carriers for drug delivery of macromolecules across the blood-brain barrier, *Expert Opinion on Drug Deliver*. 2019.
17. Zhang P, Zhang L, Qin Z, Hua S, Guo Z, Chu C, et al. Genetically engineered liposome-like nanovesicles as active targeted transport platform. *Adv. Mater*. 2018; 30:1705350.
18. Tripathy N, Ahmad R, Khang G. *Inorganic Nanotheranostics: Strategy development and applications, Drug Delivery Nanosystems for Biomedical Applications*. Amsterdam. Elsevier. 2018; 377–419.
19. Assaraf YG, Leamon CP, Reddy JA. The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment. *Drug Resist. Updat*. 2014; 17: 89–95.
20. Yuan M, Wang Y, Qin YX. Promoting neuroregeneration by applying dynamic magnetic fields to a novel nanomedicine: superparamagnetic iron oxide (SPIO)-gold nanoparticles bounded with nerve growth factor (NGF). *Nanomedicine*. 2018; 14: 1337–1347.
21. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimers Res. Ther*. 2014; 6:73.
22. Vio V, Jose Marchant M, Araya E, Kogan MJ. Metal nanoparticles for the treatment and diagnosis of neurodegenerative brain diseases. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(13):1916–1926.
23. Vissers C, Ming G, Song H. Nanoparticle technology and stem cell therapy team up against neurodegenerative disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2019.
24. Kong SD, et al. Magnetic targeting of nanoparticles across the intact blood-brain barrier, *J. Control. Release* 2012; 164 (1): 49–57.