



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS BASADOS EN NANOPARTÍCULAS EN EL ALZHEIMER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Pérez Ruiz, Carmen Pilar

Modalidad: Revisión Sistemática

Tutor/es: Ramón López, Amelia

Cotutor: Nalda Molina, Jose Ricardo

ÍNDICE.

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
3.1. Justificación.....	9
3.2. Hipótesis.....	9
3.3. Objetivo principal.....	10
3.4. Objetivos específicos.....	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
4.1. Criterios de selección.....	11
5. RESULTADOS.....	12
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIÓN.....	22
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23



Abreviaturas

- AE	Enfermedad del Alzheimer
- A β	β Amiloide
- BHE	Barrera hematoencefálica
- NP	Nanopartículas
- NC	Nanocápsulas
- NT	Nanopartículas
- ACh	Acetilcolina
- IndOH	Indometacina
- IndOH-LNC	Nanocápsulas de lípidos cargadas de indometacina
- SAP	Porcentaje de alternancia espontánea (Y-maze)
- SAR	Número de retornos del mismo brazo (Y-maze)
- β Cas AuNPs	Nanopartículas de oro recubiertas de β caseína
- ABS	Nanopartículas de lípidos sólidos cargadas de bisabolol .
- P-80@AuPd cúbico cóncavo	Nanopartículas de oro y paladio recubiertas de polisorbato 80 cúbico cóncavo
- Qu	Quercetina
- Qu@P-80@AuPd cúbico cóncavo	Nanopartículas de oro y paladio modificadas con quercetina
- ND	Nanodiamantes
- PEG	Polímero quitosano polietilenglicol
- TAT	Trans- Activador de la transcripción
- siRNA	ARN pequeño de interferencia

1. RESUMEN

Introducción: El envejecimiento produce un aumento de trastornos degenerativos, donde el Alzheimer es el más predominante. Pero a través del tratamiento con nanopartículas, estos pueden reducirse y mejorar la calidad de vida.

Objetivos: Realizar una búsqueda sistemática en las principales bases de datos científicas que existe sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos basadas en nanopartículas en la enfermedad del Alzheimer.

Material y métodos: Revisión sistemática de los artículos recuperados de las bases de datos bibliográficas MEDLINE (PubMed), The Cochrane Library, Embase, Scopus y Web of Science hasta enero de 2020. La ecuación de búsqueda se formuló mediante los descriptores “Alzheimer Disease”, “Nanoparticles” y “Treatment Outcome”, utilizando los filtros: 1) Idioma en inglés y español; 2) Publicación desde 2000 hasta la actualidad. Los artículos que cumplieran los criterios de inclusión fueron revisados.

Resultados: De las 81 referencias recuperadas, sólo 15 artículos fueron pertinentes tras los criterios de selección. Los trabajos revisados, fueron 7 revisiones, 2 apoyos a la investigación y 6 ensayos clínicos estando todos redactados en inglés. En cuanto a la intervención, cada ensayo clínico utiliza un método diferente a excepción de dos. Sin embargo, todos tienen el mismo fin, el uso innovador de la nanotecnología para enfermedades neurodegenerativas, y más concretamente en el Alzheimer.

Conclusiones: Tras realizar la revisión sistemática se seleccionaron 15 artículos que versaban sobre la eficacia del tratamiento del Alzheimer con nanopartículas. Las nanopartículas, podrían conseguir que esos fármacos lleguen con unas cantidades óptimas al cerebro y así, poder tratar las diferentes patofisiologías del Alzheimer. Así pues, al ser una técnica innovadora y prometedora, serían necesarias futuras investigaciones, con una adecuada población, para conocer, no solo los cambios que produce en la enfermedad, sino también aspectos de la nanotecnología que aún se desconoce.

Palabras Clave: Alzheimer; Nanopartículas; Eficacia del tratamiento.

2. ABSTRACT

Introduction: Aging produces an increase in degenerative disorders, where Alzheimer's is the most prevalent. But through treatment with nanoparticles, these can be reduced and quality of life improved.

Objectives: To carry out a systematic search in the main scientific databases existing on the efficacy of pharmacological treatments based on nanoparticles in Alzheimer's disease.

Material and Methods: Systematic review of articles retrieved from the bibliographic databases MEDLINE (Pubmed), The Cochrane Library, Embase, Scopus and Web of Science until January 2020. The search equation was formulated using the descriptors "Alzheimer Disease", "Nanoparticles" and "Treatment Outcome", using the filters: 1) Language in English and Spanish; 2) Publication from 2000 to present. Articles meeting the inclusion criteria were reviewed.

Results: Of the 81 references retrieved, only 15 articles were relevant after the selection criteria. The papers reviewed were 7 reviews, 2 research supports and 6 clinical trials, all written in English. Regarding the intervention, each clinical trial uses a different method except for two. However, they all have the same purpose, the innovative use of nanotechnology for neurodegenerative diseases, and more specifically in Alzheimer's

Conclusion: After conducting the systematic review, 15 articles were selected that dealt with the efficacy of the treatment of Alzheimer's with nanoparticles. The nanoparticles could ensure that these drugs reach the brain in optimum quantities and thus be able to treat the different pathophysiologies of Alzheimer's disease. Thus, as this is an innovative and promising technique, future research would be necessary, with an appropriate population, to understand not only the changes it produces in the disease, but also aspects of nanotechnology that are still unknown.

Keywords: Alzheimer's disease; Nanoparticles; Efficacy of treatment.

3. INTRODUCCIÓN

El Alzheimer, es la causa más común de los trastornos neurodegenerativos, gradual y lenta, que aumenta con la edad¹⁻⁹. Según los últimos datos de la OMS, aproximadamente 50 millones de personas que sufren demencia mundialmente, el 60-70% de los casos es debido a la enfermedad del Alzheimer (EA). Además, se espera que estas cifras continúen aumentando notablemente con los años¹⁰.

En primer lugar, es una enfermedad que produce un deterioro cognitivo, caracterizado por la pérdida de memoria, dificultad en la orientación, alteraciones en el lenguaje y mala coordinación^{1,2,4-6,8,11}. Patológicamente, a nivel neuronal, se produce la formación y acumulación de péptidos β amiloides ($A\beta$), así como la fosforilación anormal de la tau^{3-6,9,12-16}. Además, se suman los depósitos de iones metálicos y estrés oxidativo, llegando a producir la muerte neuronal^{4-6,9}

Por el momento, todavía no existe ningún método para prevenir o detener la EA¹⁷⁻²⁰. Se cuenta con tratamientos de escasa eficacia para paliar algunos síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes²⁰. Estos se pueden dividir en dos grupos según la vía donde actúen. Tenemos los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina), en situaciones leves/moderadas, y los antagonistas no competitivos del receptor N-metil D-aspartato (memantina), en situaciones más graves²¹. Estos fármacos, se administran, vía oral o mediante parches, a elevadas dosis para conseguir que la concentración que llega al cerebro tenga eficacia terapéutica. Lo que supone un aumento de reacciones adversas²². Esto es debido al obstáculo que produce la barrera hematoencefálica (BHE)^{17-20,22,23}

La BHE es una membrana protectora que separa la sangre del cerebro manteniendo la composición del líquido cefalorraquídeo, necesaria para el correcto funcionamiento de las neuronas^{24, 25}. Está formada por la estrecha unión de células endoteliales que limitan la entrada y salida de sustancias y protegen de posibles toxinas²⁴. Por tanto, esto impide que la fracción de fármaco que consigue acceder sea inferior y, como consecuencia, también su actividad terapéutica. Sin embargo, cuentan con diferentes sistemas selectivos de transporte para llevar sustancias y nutrientes endógenos, como la glucosa. Si las drogas contienen una estructura parecida a las sustancias endógenas, pueden utilizar estos sistemas para ser transportadas controladamente al cerebro. Es por eso, que se están investigando nuevas estrategias²⁶.

En la actualidad, ha aumentado la investigación y utilización en el ámbito de la nanotecnología relacionada con la biomedicina^{19,23,27-33}. Muchos de los empleos estudiados incluyen el diagnóstico precoz de enfermedades, la administración de fármacos y la fabricación de materiales biocompatibles. Por tanto, puede ser una solución²⁷⁻³².

Las nanopartículas son partículas de pequeñas dimensiones (1-100 nm). Son sólidas, de forma coloidal, hechas de lípidos o polímeros^{29,34}. Normalmente, se administran por vía intravenosa permitiendo la interrelación, a nivel molecular, con los sistemas biológicos²⁹.

Encontramos muchos tipos de nanopartículas según el material con el que son preparadas^{29,35}. Esto depende de las características individuales que determinemos según la partícula, el fármaco y su aplicación que vayamos a utilizar^{29,36}.

Tabla 1. Tipos de nanopartículas y aplicaciones

Tipo de nanopartículas	Materiales	Aplicaciones
Materiales naturales	Chitosan	Entrega de drogas y genes
Materiales naturales	Desxtrano	Entrega de drogas y genes
	Gelatina	Entrega de drogas y genes
	Alginatos	Entrega de drogas y genes
	Liposomas	Entrega de drogas y genes
	Almidón	Entrega de drogas y genes
Dendrimers	Polimeros refinados	Entrega de drogas
Fullerenes	Portadores basados en carbono	La fotodinámica y la administración de drogas
Ferrofluidos	SPIONS	Imágenes por resonancia magnética
	USPIONS	Imágenes por resonancia magnética
Lotes cuánticos	Cd/Zn selenidas	Imágenes y diagnósticos

Fuente: Spuch C, Navarro OS and C. *Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders Employing Nanoparticles [Internet]. Vol. 6, Recent Patents on Drug Delivery & Formulation. 2012 [citado 14 de abril de 2020]. p. 2-18.*

Sin embargo, su principal característica es la superioridad en la relación superficie/masa con respecto a otras partículas, permitiendo contener y transportar otras sustancias en su interior^{27,29}. Entre los beneficios por su utilización encontramos^{29,37}:

- Fácil manipulación debido al tamaño de la partícula y la característica anteriormente nombrada de la superficie.
- Permite el control de la liberación durante el transporte y su posterior lugar de actuación.
- Uso de diferentes vías de administración.
- Sencillez para unirse al sistema sin producir ningún cambio químico.

3.1. Justificación

La justificación de este trabajo se basa, por tanto, en las razones esgrimidas: en primer lugar, en el hecho de que la EA es una de las mayores causas de trastorno neurodegenerativo en la población anciana. En segundo lugar, en que existe evidencia de que uno de los principales motivos de ineficacia terapéutica es debido a la BHE afectado al desarrollo de la enfermedad. Por tanto, el uso de las nanopartículas podría proporcionar mayor eficacia y, con ello, calidad de vida.

3.2 Hipótesis del trabajo

La ineficacia del actual tratamiento de la EA podría reducirse a través del uso de nanopartículas. Este nuevo enfoque podría mostrar mejores resultados en cuanto a la cantidad de fármaco que llega al cerebro, vía de administración y diagnóstico.

3.3 Objetivo Principal

Revisar la literatura científica relacionada con la eficacia de los tratamientos farmacológicos basados en nanopartículas en la enfermedad del Alzheimer

3.4 Objetivos específicos

- Analizar los problemas de los tratamientos actuales
- Investigar y analizar si las nanopartículas disminuyen la limitación que supone la barrera hematoencefálica.
- Identificar los parámetros que se utilizan (materiales, fármacos y vía de administración) para evaluar la eficacia de las nanopartículas en la EA en los diferentes ensayos clínicos.
- Describir los resultados en base a los parámetros observados en los diferentes ensayos clínicos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de los artículos se obtuvieron mediante una consulta directa y acceso, vía internet, con fecha 27 de enero a las siguientes bases de datos del ámbito de las ciencias de la salud: Medline (vía PubMed), The Cochrane Library, Embase, Scopus y Web of Science. Se emplearon las siguientes palabras claves: "Alzheimer Disease"; "Nanoparticles"; "Treatment Outcome", formando la sintaxis de búsqueda final mediante la unión booleana "((((("Treatment Outcome"[Mesh]) OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract])) AND (("Nanoparticles"[Mesh]) OR "Nanoparticles"[Title/Abstract])) AND ("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR "Alzheimer Disease"[Title/Abstract])".

Para realizar una búsqueda más específica, la base de datos Medline fue definida por los siguientes filtros:

- Intervalo de tiempo de 20 años (2000-2020).
- Idiomas: inglés y español.

Esta estrategia se adaptó al resto de bases de datos según las características de cada una de ellas y se implantaron unos criterios de inclusión y exclusión individuales. La realización del presente trabajo ha sido autorizada por Oficina de Investigación Responsable de la UMH con el siguiente código, TFG.AUT.DI.ARL.01.20

4.1 Criterios de selección

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados a la estrategia de búsqueda son:

Criterios inclusión:

- Artículos no duplicados.
- Artículos relacionados con la patología (título y resumen).
- Artículos que cumplen con los filtros.

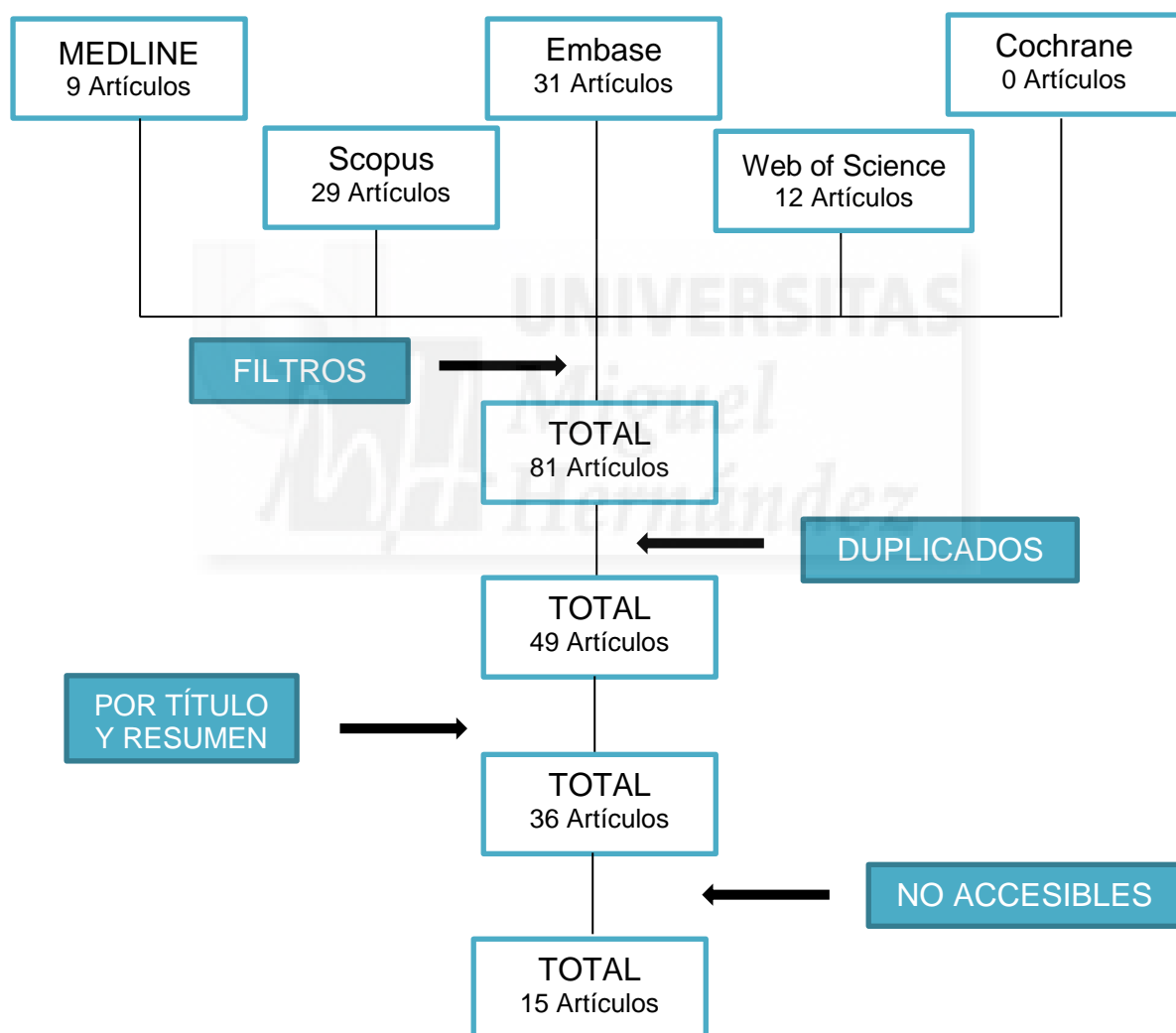
Criterios de exclusión:

- Artículos no accesibles.
- Artículos en un idioma distinto al inglés o castellano

5. RESULTADOS

Con los criterios explicados, se recopilaron 81 referencias: 9 (11,11%) en MEDLINE, 31 (38,27%) en Embase, 29 (35,80%) en Scopus y 12 (14,81%) en la de Web of Science. En la base de datos The Cochrane Library no se recuperó ningún documento.

Diagrama de flujo 1. Criterios de selección



Elaboración propia.

Tras aplicar los filtros, los criterios de inclusión y exclusión, eliminar los duplicados y consultar los listados bibliográficos de los artículos seleccionados (Diagrama de flujo 1), se seleccionaron 15 documentos³⁷⁻⁵¹ para su revisión y análisis crítico (Tabla 2)

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor	Diseño	Población	Intervención	Resultado
Ahmad J, et al ³⁸	Revisión	Pacientes EA	Perspectivas terapéuticas con NT	Resultados prometedores pero faltan estudios
Bernardi A, et al ³⁹	Apoyo investigación	<ul style="list-style-type: none"> In vitro: cultivo organoléptico de hipocampos In vivo: ratas 	NC de lípidos cargadas de indometacina (IndOH-LNC)	Disminución del daño celular
Javed I, et al ⁴⁰	Apoyo investigación	<ul style="list-style-type: none"> In vitro: células SH-SY5Y In vivo: Larvas de peces cebra 	NP de oro cubiertas β caseína (β Cas AuNPs)	Reducción de la toxicidad por A β
Hassanzadeh P. ⁴¹	Revisión	Enfermedades neurodegenerativas	Perspectivas terapéuticas con NT	Diagnóstico temprano y mejora en el tto
Sathya S, et al ⁴²	Ensayo clínico	In vitro: células neuro-2 ^a	NP de lípidos sólidos cargadas de bisabolol	Neuroprotección
Liu Y, et al ⁴³	Ensayo clínico	In vitro: células SH-SY5Y	NP de oro y paladio modificadas con quercetina	Inductor de autofagia
Barnabas W ³⁷	Revisión	Enfermedades neurológicas	Estrategias administración drogas en el cerebro	Resultados prometedores pero faltan estudios
Alawdi SH, et al ⁴⁴	Ensayo clínico	49 ratas albinas Wistar machos adultas	Nanodiamantes	Mejora memoria y aprendizaje y reversión de cambios histopatológicos
Wen MM, et al ⁴⁵	Revisión	EA	Perspectivas terapéuticas con NT	Resultados prometedores pero faltan estudios
Guo Q, et al ⁴⁶	Ensayo clínico	Ratones transgénicos APP/PS1	Nanocomplejo con siRNA	Reducción de producción de placas amiloides y ralentización de la enfermedad

Spuch C, et al ⁴⁷ .	Revisión	Enfermedades neurológicas	Perspectivas terapéuticas con NT	Resultados prometedores pero faltan estudios
Skaat H, et al ⁴⁸ .	Ensayo clínico	In vitro: células PC-12	NP fluorescentes de óxido de hierro	Inhibición de la cinética de la fibrilación de Aβ40 y su marcación específica
Malhotra M, et al ⁴⁹ .	Ensayo clínico	In vitro: células neuro-2 ^a	Nanocomplejo con siRNA	Entrega con escasa toxicidad
Goyal K, et al ⁵⁰ .	Revisión	Enfermedades neurológicas	Perspectivas terapéuticas con NT	Resultados prometedores pero faltan estudios
Md S, et al ⁵¹ .	Revisión	Enfermedades neurológicas	Sistemas de administración de drogas por la nariz a través de NP	Resultados prometedores pero faltan estudios

Elaboración propia. NT: nanotecnología; NC: nanocápsulas; NP: nanopartículas; tto: tratamiento; Aβ: péptido β amiloide. EA: enfermedad del Alzheimer.

Los trabajos revisados, fueron 7 revisiones^{37,38,40,45,47,50,51}, 2 apoyos a la investigación^{37,38} y 6 ensayos clínicos^{42-44, 46,48,49}, estando todos redactados en inglés. La población incluida era tanto células in vitro^{39, 40,42,43,48,49} como in vivo mediante ratas^{39,44,46} o larvas de peces cebra⁴⁰. En cuanto a la intervención, cada ensayo clínico utiliza un método diferente, a excepción de Guo Q, et al⁴⁶ y Malhotra M, et al⁴⁹ que ambos se utilizan los nanocomplejos para la entrega de siRNA. Sin embargo, todas las revisiones son muy parecidas. Finalmente, todos tienen el mismo fin, el uso innovador de la nanotecnología para enfermedades neurodegenerativas, y más concretamente en la EA, mejorando alguna de las características patológicas que la forma y su utilización para el diagnóstico precoz. Además, todas concuerdan en que se debe seguir investigando.

6. DISCUSIÓN

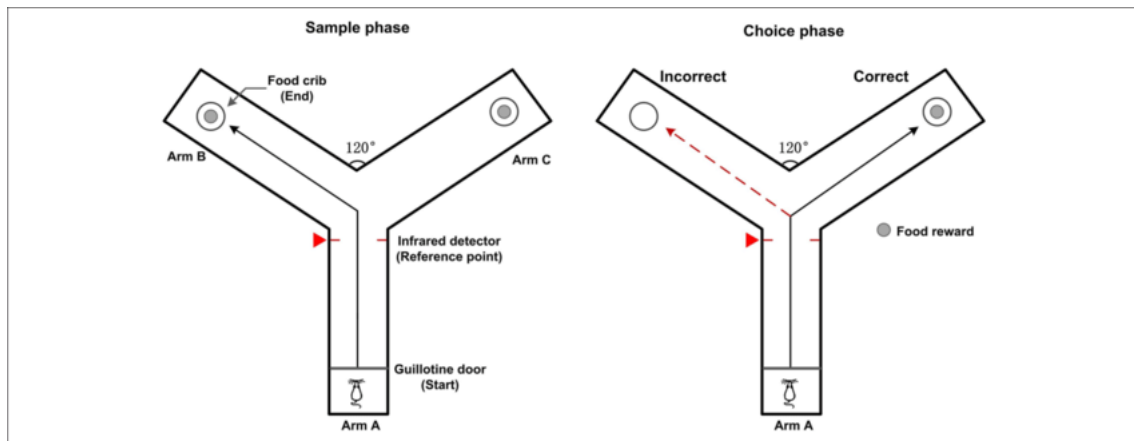
Se recuperaron un total de 15 artículos (Tabla 2). A continuación, se describen las principales características de cada uno de ellos.

Ahmad J, et al³⁸; Hassanzadeh P.⁴¹; Barnabas W³⁷; Wen MM, et al⁴⁵; Spuch C, et al⁴⁷; Goyal K, et al⁵⁰; Md S, et al⁵¹. Estos estudios son revisiones que tienen como finalidad determinar las diferentes perspectivas terapéuticas que permiten el acceso de los tratamientos al cerebro. Para ello, todas utilizan la nanotecnología y sus diferentes formas, mostrando eficacia en enfermedades neurológicas. En el caso de la EA, depende de la patofisiología sobre la que se quiera actuar. Los fullerenos, son antioxidantes, que actúan como neuroprotectores eliminando los radicales libres. También se puede actuar inhibiendo la agregación de A β mediante NPs de microemulsion conjugadas con quelante de cobre, nanogeles y nanoliposomas de la curcumina. Finalmente, señala los nano-portadores de acetilcolina (ACh) para reinstauración la función cognitiva ya que la concentración de ACh tiene una relación directa con la pérdida de memoria, es decir, el principal síntoma más visible de esta enfermedad. Concluye que, el uso de la nanotecnología permite un mayor conocimiento sobre las características patológicas de estas enfermedades. En el caso de la EA, permite el diagnóstico temprano y la mejora en el tratamiento. Sin embargo, hay muchos aspectos de la nanotecnología que aún se desconocen por lo que se necesitan más estudios.

Bernardi A, et al³⁹, es un apoyo a la investigación tanto in vitro como in vivo, para comprobar la eficacia de las nanocápsulas de lípidos cargadas de indometacina (IndOH-LNC) con respecto a la neuroinflamación, reduciendo la sucesión de la EA. En primer lugar, in vitro se utilizó un cultivo organotípico de hipocampos, durante un periodo de tratamiento de 48 horas. En segundo lugar, in vivo, se realizó sobre una muestra de ratas, durante un periodo de tratamiento de 14 días. Se dividieron en 7 grupos. Por un lado, los animales controles, que habían sido tratados con agua destilada y 0,1% de hidróxido de

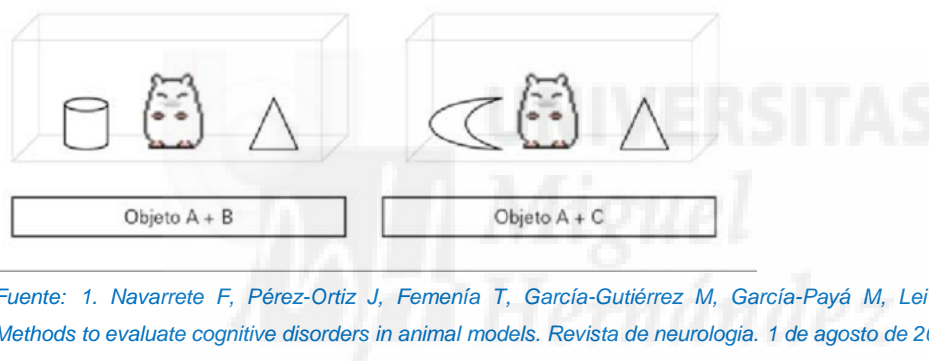
amonio.1) sin tratar (grupo control); 2) tratados con indometacina (IndOH) libre (grupo IndOH); 3) tratados con IndOH-LNC. Por el otro, los animales tratados con A β .4) sin tratar (grupo A); 5) tratados con LNCs descargados (grupo A LNC); 6) tratados con IndOH libre (grupo A IndOH); 7) tratados con Ind-LNCs (grupo A IndOH-LNC). Posteriormente, fueron evaluados mediante diferentes pruebas de comportamiento. La prueba Y-maze (Figura 1) trataba de evaluar el porcentaje de alternancia espontanea (SAP) que refleja la memoria de trabajo espacial, es decir, memoria a corto plazo. El aparato utilizado constaba de tres brazos (marcados con las letras A, B y C), cuyo centro era un triángulo equilátero. Cada rata era colocada en un extremo y se le dejaba moverse libremente durante 8 minutos. Se registró el número de entradas totales a los brazos (patas traseras colocadas totalmente en el brazo) y el número de alternancias, es decir, la entrada en los tres brazos en elecciones consecutivas (ABC, BCA, CBA). También se registraron, el número de retornos del mismo brazo (SAR). La tarea de Reconocimiento de Objetos (Figura 2) consistía en introducir a las ratas en un aparato, de cara a la pared, con dos objetos (A y B). Se permitía explorarlos durante 5 minutos. Tres horas después de ese entrenamiento, se volvieron a introducir en el aparato, pero esta vez con dos objetos diferentes: uno familiar (A) y uno nuevo (C). Se registró el tiempo dedicado al objeto novedoso y se calculó el porcentaje con respecto al total. Tras la disección de cerebros y, posteriores análisis y pruebas, se evidencia el aumento de eficiencia de indometacina con el uso de nanopartículas, minimizando así el daño celular.

Figura 1. Prueba Y-maze



Fuente: Xiaofan Z, Yi H, Bai W, Tian X. Dynamic trajectory of multiple single-unit activity during working memory task in rats. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 24 de septiembre de 2015;9.

Figura 2. Prueba reconocimiento de objetos



Fuente: 1. Navarrete F, Pérez-Ortiz J, Femenía T, García-Gutiérrez M, García-Payá M, Leiva-Santana C, et al. Methods to evaluate cognitive disorders in animal models. *Revista de neurología*. 1 de agosto de 2008;47:137-45.

Javed I, et al⁴⁰, realiza un apoyo a la investigación sobre una muestra, tanto in vitro como in vivo, para comprobar la eficacia de las nanopartículas de oro recubiertas de β caseína (β Cas AuNPs). El primero, se realiza sobre una muestra de células SH-SY5Y, es decir, líneas celulares de neuroblastoma derivadas de humanos, para evaluar la mejoría en la toxicidad de $A\beta$. In vivo, utiliza como muestras larvas de peces cebrá, durante un periodo de tratamiento de 1 hora. Para ello, se les inyectó cerebroventricularmente $A\beta_{42}$ y, posteriormente, (β Cas AuNPs) intracardiamente. Se comprobó in vivo, una reducción en la toxicidad producida por $A\beta$ y, con ello, el deterioro cognitivo evidenciando en los ensayos in vitro. Además, debido a la biocompatibilidad de β Cas AuNPs, no se produjo ningún efecto perjudicial en el desarrollado de estos peces. Sin embargo, este tipo de animales tienen una capacidad

cognitiva poco avanzada en comparación con los roedores, pero puede servir como opción.

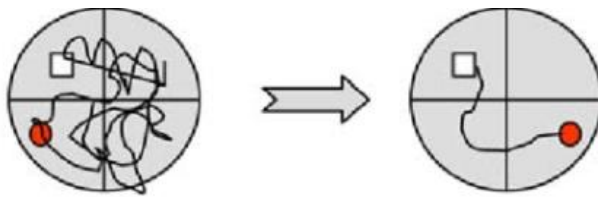
Sathya S, et al⁴², es un ensayo clínico realizado in vitro sobre células neuro-2^a, es decir, líneas celulares de neuroblastomas de ratón de rápido crecimiento. Se utilizaron para comprobar los efectos de las nanopartículas de lípidos sólidos cargadas de bisabolol (ABS) y compararlas con el fármaco estañar donepezilo. Para ello, se dividieron en seis grupos. En el grupo I, se encontraban las células solas, sin A β o ABS y, por tanto, era el grupo control. Las células del grupo II (sin ABS); grupo III y IV (con ABS durante 2h a 5 y 10 μ g/ml. Respectivamente); y grupo V era el control positivo (con donepezilo a 50 μ g/ml) fueron expuestos, durante 24 horas, a 50 μ M de A β ₂₅₋₃₅. Se comprobó que las ABS tenían efecto neuroprotector ya que actuaba como antioxidante reduciendo el estrés oxidativo, e impedía la agregación de placas A β , evitando el deterioro colinérgico y la apoptosis.

Liu Y, et al⁴¹, es un ensayo clínico realizado in vitro sobre células SH-SY5Y, para comprobar si las nanopartículas de oro y paladio modificadas con quercetina (Qu@P-80@AuPd) podían fomentar la autofagia, es decir, el proceso catabólico de regulación de la homeostasis celular. Para ello, se compararon tres tipos diferentes de nanopartículas. 1) Nanopartículas de Quercetina (Qu). La quercetina es un flavonoide, presente en las plantas, que contiene características antioxidantes reduciendo la citotoxicidad neuronal. Estudios realizados recientemente muestran la mejoría en la autofagia de las células y el aumento en la eliminación de A β anormal. 2) Nanopartículas de oro y paladio recubiertas de polisorbato 80 cúbico cóncavo (P-80@AuPd cúbico cóncavo). Por un lado, las nanopartículas de oro y paladio actúan de forma parecida a los peroxisomas. Por el otro, el polisorbato permite la penetración en la BHE y aumenta la estabilidad de la nanopartícula, reduciendo así la toxicidad. 3) Qu@P-80@AuPd cúbico cóncavo, es decir, la unión de los grupos anteriores. Concluyó que, todos los grupos producían menos reacciones adversas que la quercetina simple, lo que indicaba mejor biocompatibilidad.

Además, mediante fluorescencia, se comprobó un aumento de autofagia en los tres grupos, siendo mayor en el grupo 3. Esto dedujo que P-80@AuPd cúbico cóncavo y Qu tuvieron efecto sinérgico. Finalmente, Qu@P-80@AuPd vencía mejor la limitación de la BHE, gracias a su elevada permeabilidad, induciendo así la autofagia en las células SH-SY5Y. Gracias al aumento de esta regulación, se eliminaba la A β y, por tanto, se reducía la citotoxicidad producida.

Otro estudio, publicado por Alawdi SH, et al⁴⁴, con 49 ratas albinas Wistar macho adultas divididas en 7 grupos (con 7 ratas cada uno) y tratadas en un periodo de 6 semanas de la siguiente manera: 1) tratado con vehículo (agua destilada) vía oral; 2) recibieron AlCl₃ (17mg/kg/día) mediante vía oral, para provocar una patología parecida a la EA; 3) Nanodiamantes (ND, 4mg/kg/día) por vía intraperitoneal; 4) recibieron por vía oral memantina (5mg/Kg/día); 5),6) y 7) fueron tratados con AlCl₃ y con ND, memantina o su combinación, respectivamente. Previamente y posteriormente al tratamiento, la memoria de las ratas fue evaluada mediante la prueba del laberinto acuático de Morris y la prueba del Y-maze. El primero (Figura 3), consiste evaluar el tiempo que tarda el animal en encontrar la plataforma que se encuentra en el estanque (Tiempo de recuperación). También, el tiempo que pertenece en ella. El segundo, consiste en evaluar la memoria a corto plazo, explicado anteriormente (Figura 1). Tras la disección de cerebros y posteriores análisis y pruebas, concluyó que los ND mejoraban la memoria y aprendizaje y revertían las alteraciones histopatológicas.

Figura 3. Pueba acuática de Morris



:
Blanco: Plataforma; Rojo; rata; Línea negra: trayectoria. Fuente: 1. Navarrete F, Pérez-Ortiz J, Femenía T, García-Gutiérrez M, García-Payá M, Leiva-Santana C, et al. Methods to evaluate cognitive disorders in animal models. Revista de neurología. 1 de agosto de 2008;47:137-45.

Malhotra M, et al⁴⁹ y Guo Q, et al⁴⁶, son ensayos clínicos que tienen el mismo fin, la entrega de siRNA mediante nanocomplejos. El primero, es un estudio in vitro sobre células neuro-2^a, explicadas anteriormente. Para ello, utiliza nanopartículas de un polímero quitosano polietilenglicol (PEG) marcadas por un péptido que entra en las células, el Trans- Activador de la transcripción (TAT). Este siRNA funcional actúa contra el gen Ataxina-1, una proteína cuyas mutaciones producen enfermedades neurodegenerativas. El segundo, es un estudio in vivo sobre ratones transgénicos APP/PS1, lo que permite una aceleración del depósito A β ⁴²⁻⁴³. Para ello, los nanocomplejos estaban compuestos de polímeros catiónicos con ciertas modificaciones en la superficie para permitir la penetración en la BHE (péptido CGN) y la unión A β (péptido QSH). Este siRNA funcional actúa sobre la enzima 1 (BACE1), es decir, la enzima que limita la producción de A β . Se comprobó en ambas, el beneficio de la nanotecnología en las enfermedades neurodegenerativas. En el caso del segundo estudio, es más específico para la enfermedad de la EA y muestra una reducción de la producción de las placas amiloides, al inhibir la enzima, produciendo una ralentización de la enfermedad.

Por último, Skaat H, et al⁴⁶, es un estudio, tanto in vitro como in vivo, para comprobar la eficacia de las nanopartículas fluorescentes de óxido de hierro conjugadas con anticuerpos monoclonales específicos contra el péptido A β . El primero, se realiza sobre células PC-12, es decir, líneas celulares derivadas de feocromatina de la médula suprarrenal de rata. Se sintetizaron en ellas fibrillas A β_{40} y se dividieron en 4 grupos: 1) Preparación sin anticuerpos monoclonales específicos libres; 2) Preparación con anticuerpos monoclonales específicos libres; 3) Preparación con nanopartículas conjugadas con los anticuerpos monoclonales específicos; 4) preparación con nanopartículas no conjugadas. El segundo, se realiza sobre ratas Sprage Dawleymachos mediante la extracción de sus cerebros y su posterior adición de A β_{40} y nanopartículas conjugadas con los anticuerpos monoclonales específicos. Como resultado, se puede detectar específicamente las fibrillas A β_{40} e inhibir su cinética de fibrilación.

Así pues, al realizar la revisión de los diferentes artículos se ha podido comprobar que el estudio de la eficacia de nanopartículas en la EA es un tema poco tratado, y que, por tanto actualmente no se conocen resultados concluyentes. Además, la principal limitación al estudio sería el escaso número de estudios recuperados que impide tener un claro conocimiento entre las NP (intervención) y su eficacia en la EA, pero hoy en día es complicado ya que no se dispone de estudios en humanos.

La diferencia entre el número de artículos conseguidos entre la búsqueda bibliográfica y los realmente válidos se debió a la base de Scopus y Web of Science, las cuales no permiten una búsqueda específica mediante el uso de Descriptores aumentando la aparición de “ruido” en los documentos recogidos. Además, muchos de ellos eran repetidos e inaccesibles, siendo esto criterios de exclusión.

7. CONCLUSIÓN

Por todo lo anteriormente expresado, se podría concluir de la siguiente manera:

Tras realizar la revisión sistemática de la eficacia de los tratamientos farmacológicos de la EA basados en nanopartículas en las principales bases de datos se recuperaron 15 artículos científicos. Las nanopartículas, podrían conseguir que esos fármacos atraviesen la BHE y aumentar la eficacia de los tratamientos farmacológicos

Futuras investigaciones, con una adecuada población, para conocer, no solo los cambios que produce en la enfermedad, sino también aspectos de la nanotecnología que aún se desconoce.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prince, M., Albanese, E., Guerchet, M., Prina, M. World alzheimer report 2014: Dementia and risk reduction. 2014.
2. Nabeshima T, Nitta A. Memory impairment and neuronal dysfunction induced by beta-amyloid protein in rats. *Tohoku J Exp Med.* noviembre de 1994;174(3):241-9.
3. Morgan D. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Intern Med.* enero de 2011;269(1):54-63.
4. Lin H, Bhatia R, Lal R. Amyloid beta protein forms ion channels: implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *FASEB J.* noviembre de 2001;15(13):2433-44.
5. LeBlanc AC. The role of apoptotic pathways in Alzheimer's disease neurodegeneration and cell death. *Curr Alzheimer Res.* octubre de 2005;2(4):389-402.
6. Masters CL, Cappai R, Barnham KJ, Villemagne VL. Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. *Journal of Neurochemistry.* 2006;97(6):1700-25.
7. Klimova B, Kuca K. Alzheimer's disease: Potential preventive, non-invasive, intervention strategies in lowering the risk of cognitive decline - A review study. *Journal of Applied Biomedicine.* 1 de noviembre de 2015;13(4):257-61.
8. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 28 de enero de 2010;362(4):329-44.
9. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1105-21.
- 10.10. [Internet]. [citado 1 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- 11.OECD. Dementia Prevalence. 1 de diciembre de 2010;54-5.
- 12.Popovic N, Brundin P. Therapeutic potential of controlled drug delivery systems in neurodegenerative diseases. *Int J Pharm.* 18 de mayo de 2006;314(2):120-6.

13. M. Parihar, T. Hemnani, Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions, *J. Clin. Neurosci.* 11 (5) (2004) 456–467
14. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* abril de 2001;81(2):741-66.
15. Lee Y-J, Han SB, Nam S-Y, Oh K-W, Hong JT. Inflammation and Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res.* octubre de 2010;33(10):1539-56.
16. McGeer EG, McGeer PL. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(1):355-61.
17. Ahmad MZ, Akhter S, Rahman Z, Ahmad J, Ahmad I, Ahmad FJ. Chapter 16 - Nanomedicine Based Drug Targeting in Alzheimer's Disease: High Impact of Small Carter. En: Atta-ur-Rahman, Choudhary MI, editores. *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 1 de mayo de 2020]. p. 716-39.
18. Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 15 de mayo de 2012;64(7):686-700.
19. Brambilla D, Le Droumaguet B, Nicolas J, Hashemi SH, Wu L-P, Moghimi SM, et al. Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. *Nanomedicine.* octubre de 2011;7(5):521-40.
20. Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, Jessen F, Luckhaus C, Frölich L, et al. The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Prog Neurobiol.* diciembre de 2011;95(4):718-28.
21. Orueta Sánchez R, Orueta Sánchez R. Los medicamentos para la enfermedad de Alzheimer a debate. El papel del médico de familia. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* 2019;12(3):113-4.
22. Aagaard L. Central nervous system stimulants and drugs that suppress appetite. A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions. 2014;1-9.

23. Silva GA. Nanotechnology applications and approaches for neuroregeneration and drug delivery to the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci.* junio de 2010;1199:221-30.
24. Pasha S, Gupta K. Various drug delivery approaches to the central nervous system. *Expert Opin Drug Deliv.* enero de 2010;7(1):113-35.
25. Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. *Prog Drug Res.* 2003;61:39-78.
26. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 de agosto de 2012;2(8).
27. Aulić S, Bolognesi ML, Legname G. Small-molecule theranostic probes: a promising future in neurodegenerative diseases. *Int J Cell Biol.* 2013;2013:150952.
28. Arimon M, Díez-Pérez I, Kogan MJ, Durany N, Giralt E, Sanz F, et al. Fine structure study of Aβ₁₋₄₂ fibrillogenesis with atomic force microscopy. *FASEB J.* agosto de 2005;19(10):1344-6.
29. Navarro CS and C. The Therapeutic Potential of Microencapsulate Implants: Patents and Clinical Trials [Internet]. Vol. 4, Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery (Under Re-organization). 2009 [citado 1 de mayo de 2020]. p. 59-68.
30. Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* mayo de 2003;2(5):347-60.
31. Spuch C, Navarro C. Liposomes for Targeted Delivery of Active Agents against Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *J Drug Deliv.* 2011;2011:469679.
32. Spuch C, Navarro C. Cell Microencapsulation Implants into the Central Nervous System. *Recent Patents on Nanomedicine.* 18 de mayo de 2011;1:60-7.
33. Nazem A, Mansoori GA. Nanotechnology solutions for Alzheimer's disease: advances in research tools, diagnostic methods and therapeutic agents. *J Alzheimers Dis.* marzo de 2008;13(2):199-223.

34. Silva AC, González-Mira E, Lobo JMS, Amaral MH. Current progresses on nanodelivery systems for the treatment of neuropsychiatric diseases: Alzheimer's and schizophrenia. *Curr Pharm Des.* 2013;19(41):7185-95.
35. Naahidi S, Jafari M, Edalat F, Raymond K, Khademhosseini A, Chen P. Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *J Control Release.* 10 de marzo de 2013;166(2):182-94.
36. Silva A, Santos D, Ferreira DC, Souto EB. Advances in nanoparticulate carriers for oral delivery of peptides and proteins: Polymeric vs. Lipid nanoparticles. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology.* 1 de enero de 2010;295:1-14.
37. Barnabas W. Drug targeting strategies into the brain for treating neurological diseases. *Journal of Neuroscience Methods.* 1 de enero de 2019;311:133-46.
38. Ahmad J, Akhter* S, Rizwanullah M, Khan MA, Pigeon L, Addo RT, et al. Nanotechnology Based Theranostic Approaches in Alzheimer's Disease Management: Current Status and Future Perspective [Internet]. Vol. 14, *Current Alzheimer Research.* 2017 [citado 14 de abril de 2020]. p. 1164-81.
39. Bernardi A, Frozza RL, Meneghetti A, Hoppe JB, Battastini AMO, Pohlmann AR, et al. Indomethacin-loaded lipid-core nanocapsules reduce the damage triggered by A β ₁₋₄₂ in Alzheimer's disease models [Internet]. Vol. 7, *International Journal of Nanomedicine.* Dove Press; 2012 [citado 14 de abril de 2020]. p. 4927-42.
40. Javed I, Peng G, Xing Y, Yu T, Zhao M, Kakinen A, et al. Inhibition of amyloid beta toxicity in zebrafish with a chaperone-gold nanoparticle dual strategy. *Nature Communications.* 22 de agosto de 2019;10(1):1-14.
41. Hassanzadeh P. Nanopharmaceuticals: Innovative theranostics for the neurological disorders. *Biomedical Reviews.* 31 de diciembre de 2014;25(0):25-34.

42. Sathya S, Shanmuganathan B, Devi KP. Deciphering the anti-apoptotic potential of α -bisabolol loaded solid lipid nanoparticles against A β induced neurotoxicity in Neuro-2a cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1 de junio de 2020;190:110948.
43. Liu Y, Zhou H, Yin T, Gong Y, Yuan G, Chen L, et al. Quercetin-modified gold-palladium nanoparticles as a potential autophagy inducer for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Colloid and Interface Science*. 15 de septiembre de 2019;552:388-400.
44. Alawdi SH, El-Denshary ES, Safar MM, Eidi H, David M-O, Abdel-Wahhab MA. Neuroprotective Effect of Nanodiamond in Alzheimer's Disease Rat Model: a Pivotal Role for Modulating NF- κ B and STAT3 Signaling. *Mol Neurobiol*. 1 de abril de 2017;54(3):1906-18.
45. Wen MM, El-Salamouni NS, El-Refaie WM, Hazzah HA, Ali MM, Tosi G, et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for Alzheimer's disease management: Technical, industrial, and clinical challenges. *Journal of Controlled Release*. 10 de enero de 2017;245:95-107.
46. Guo Q, Zheng X, Yang P, Pang X, Qian K, Wang P, et al. Small interfering RNA delivery to the neurons near the amyloid plaques for improved treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 1 de mayo de 2019;9(3):590-603.
47. Spuch C, Navarro OS and C. Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders Employing Nanoparticles [Internet]. Vol. 6, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2012 [citado 14 de abril de 2020]. p. 2-18.
48. Skaat H, Corem-Slakmon E, Grinberg I, Last D, Goetz D, Mardor Y, et al. Antibody-conjugated, dual-modal, near-infrared fluorescent iron oxide nanoparticles for anti-amyloidogenic activity and specific detection of amyloid- β fibrils [Internet]. *International Journal of Nanomedicine*. 2013 [citado 14 de abril de 2020].

49. Malhotra M, Tomaro-Duchesneau C, Prakash S. Synthesis of TAT peptide-tagged PEGylated chitosan nanoparticles for siRNA delivery targeting neurodegenerative diseases. *Biomaterials*. 1 de enero de 2013;34(4):1270-80.
50. Goyal K, Koul V, Anand YS and A. Targeted Drug Delivery to Central Nervous System (CNS) for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Trends and Advances [Internet]. Vol. 14, Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. 2014 [citado 14 de abril de 2020]. p. 43-59.
51. Md S, Bhattmisra SK, Zeeshan F, Shahzad N, Mujtaba MA, Srikanth Meka V, et al. Nano-carrier enabled drug delivery systems for nose to brain targeting for the treatment of neurodegenerative disorders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 1 de febrero de 2018;43:295-310.

