



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS EN EL
TRATAMIENTO DEL PARKINSON**

Autor: Ángela Martínez Rico

Fecha: Julio 2020

Tutora: M^a Sofía Elisa Negro Álvarez

Índice

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 3 |
| 1. ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 4 |
| 1.1 SÍNTOMAS..... | 4 |
| 1.2 ETIOLOGÍA..... | 5 |
| 1.3 ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS..... | 5 |
| 2. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS..... | 6 |
| 3. OBJETIVOS..... | 7 |
| 4. METODOLOGÍA..... | 8 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 8 |
| 5.1 NANOPARTÍCULAS CON POLÍMEROS NATURALES..... | 8 |
| 5.2 NANOPARTÍCULAS CON POLÍMEROS SINTÉTICOS..... | 13 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 17 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 18 |

RESUMEN

El objetivo del presente estudio es ver cómo la elaboración de las nanopartículas poliméricas puede ser muy eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estas nanopartículas poliméricas están formadas por un fármaco antiparkinsoniano incluido en una matriz polimérica mediante métodos como la nanoprecipitación o la emulsificación- evaporización del solvente. Estos polímeros pueden ser de origen natural como el quitosano o el alginato o de origen sintético como el PLGA. Además para una mayor duración y eficacia terapéutica se recurre a la PEGilación y a la incorporación de ligandos para un direccionamiento del fármaco. Diversos estudios realizados en modelos de Parkinson inducido por rotenona, MPTP o 6-OHDA revelan un aumento de la permanencia del fármaco en el torrente sanguíneo, una mayor biodisponibilidad y una mejora en la movilidad en los animales de experimentación cuando el fármaco se incorpora en nanopartículas. La administración de estos sistemas por la vía intranasal, permite el acceso directo del fármaco al cerebro, aumentando su concentración en comparación a lo que ocurre cuando se administra por otras vías, como la oral.

Palabras clave: *nanopartículas poliméricas, Parkinson, PEG, PLGA, quitosano, alginato.*

ABSTRACT

The aim of the present study was to see how the elaboration of polymeric nanoparticles could be very effective on the therapy of Parkinson's disease and improve the quality life's patients. Theses polymeric nanoparticles are formed by antiparkinsonian drug immersed in a polymer matrix trough methods like nanoprecipitation or emulsification- evaporation of the solvent. These polymers could have a natural origin like chitosan or alginate or a synthetic one like PLGA. In addition to have a longer duration and therapeutic efficacy you resort to pegylation and incoporation of ligands to drug routing. Several studies in induced Parkinson's models by rotenone, MPTP o 6-OHDA reveal an increase in the permanence of the drug in the bloodstream, an increase in bioavailability and an improvement in the mobility of experimental animals when the drug is incorporated into nanoparticles. The administration of these systems by the intranasal route, allows the drug direct access to the brain, increasing its concentration in comparison with other routes like the oral one.

Key words: *polimeric nanoparticles, Parkinson, PEG, PLGA, chitosan, alginate.*

1. ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central (SNC) producida por una degeneración de los ganglios basales en donde hay una pérdida de actividad dopaminérgica. También se producen lesiones en las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (Figura 1) que intentan compensar la falta de dopamina y en las neuronas colinérgicas localizadas en el núcleo pedúnculo pontino. Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente y la padecen, fundamentalmente, las personas con una edad superior a 65 años (1-4).

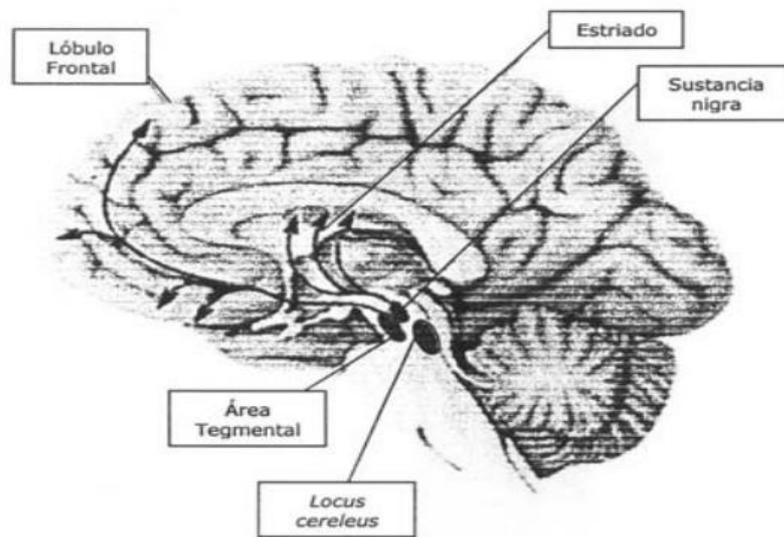


Figura 1. Localización de las lesiones en la enfermedad de Parkinson (tomado de González-Torres y col., 2005).

El Parkinson genera desórdenes en el movimiento. En la función motora interviene el sistema piramidal y el extrapiramidal. El sistema piramidal es el responsable de los movimientos precisos y es capaz de transmitir los impulsos a las motoneuronas. El sistema extra-piramidal es el que dirige la marcha y la musculatura postural y se encuentra en el encéfalo (5).

1.1. Síntomas

Los pacientes que padecen Parkinson no presentan todos los mismos síntomas ni evolucionan de la misma forma. Los síntomas más frecuentes son:

- Síntomas motores como: el temblor de reposo, en su inicio se da en las manos y disminuye cuando se realizan actividades voluntarias, la rigidez muscular por lo que hay una mayor resistencia a los movimientos pasivos de las extremidades, supresión de los movimientos voluntarios denominado hipocinesia causada por la rigidez y por una inercia inherente del sistema motor y el trastorno de la marcha donde se produce una dificultad para iniciarla, y una vez iniciada, hay dificultad para detenerse o cambiar de dirección (6).

- Síntomas no motores como: alteraciones neuropsiquiátricas, debido a que se encuentran afectadas las vías nigro-estriada, trastornos cognitivos, autonómicos, sensoriales, trastornos en el sueño REM y depresión (7).

1.2. Etiología

El origen del Parkinson es desconocido. Entre las posibles causas se encuentran factores medio ambientales, como la exposición a ciertas toxinas como la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), disfunciones mitocondriales, el estrés oxidativo, factores genéticos, etc. Así, una de las hipótesis sobre su origen tiene que ver con mutaciones específicas de α -sinucleína. La función de esta proteína es el reciclado de vesículas sinápticas y por tanto, un mal plegamiento de esta proteína puede dar lugar a una alteración en el depósito vesicular de dopamina. En el cerebro se pueden ver cuerpos de inclusión que contienen esta proteína, son los llamados cuerpos de Lewy (Figura 2) (8-10).

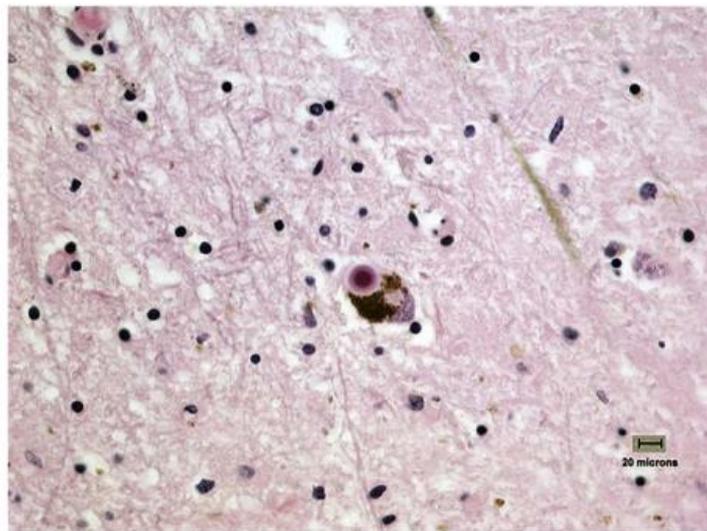


Figura 2. Cuerpos de Lewy (tomado de Hayes, 2019).

1.3. Estrategias terapéuticas

El fármaco más utilizado en el tratamiento del Parkinson es la levodopa (L-dopa) que es el precursor de la dopamina, el cual es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica

(BHE) utilizando un transportador de aminoácidos aromáticos. Su mecanismo de acción es la conversión a dopamina por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (LAAD). Esta enzima se encuentra en la mucosa intestinal, en los capilares cerebrales y en el hígado por lo que el 95% de la levodopa administrada se convierte a dopamina fuera del SNC. A pesar de su eficacia, presenta reacciones adversas como náuseas, vómitos, taquicardia, hipotensión, alteraciones psiquiátricas, etc. Las más importantes son las que se pueden manifestar a partir de los 2 años de tratamiento como discinesias (distorsión en movimientos voluntarios) y distonías “on-off” debidas a una infra-estimulación dopaminérgica (11).

La levodopa se asocia a la carbidopa o a la benserazida que son análogos del sustrato de LAAD y no atraviesan la BHE. De esta forma se puede inhibir la LAAD en tejidos periféricos permitiendo una acción de la dopamina más rápida en el cerebro y disminuyendo las reacciones adversas (11).

Entre los agentes antiparkinsonianos se encuentran también los agonistas dopaminérgicos que poseen elevada afinidad por los receptores D2. Dentro de estos agentes tenemos los derivados ergóticos y los no ergóticos. Entre los derivados ergóticos está la bromocriptina que es un potente agonista D2, con una acción más duradera que la L-Dopa aunque puede ocasionar hipotensión y serositis. Posteriormente, surgieron los agonistas no ergóticos que son agonistas selectivos de los receptores D2, por lo que resultan más eficaces y seguros. Dentro de estos agentes se encuentra el ropinirol que se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de las fluctuaciones motoras no controladas óptimamente con levodopa, el pramipexol que resulta especialmente útil para el tratamiento de los temblores y la rotigotina que constituye una alternativa terapéutica junto a la levodopa en pacientes con disfagia. En España, el ropinirol y pramipexol se comercializa en comprimidos de liberación prolongada y la rotigotina en un sistema de liberación transdérmico. Son efectivos en el tratamiento del Parkinson precoz en monoterapia y en el Parkinson avanzado en asociación con L-Dopa (12).

Los inhibidores de la enzima monoamina oxidasa B (MAO-B) inhiben la degradación intraneuronal de dopamina, aumentando los niveles de dopamina cerebrales. Dentro de estos agentes se encuentran la selegilina, la rasagilina y la safinamida. Actualmente el más utilizado es la rasagilina puesto que no se metaboliza a anfetaminas que pueden ser tóxicas.

Además, entre los agentes antiparkinsonianos se encuentran los inhibidores de la enzima catecol O-metiltransferasa (COMT) como la entacapona, tolcapona y opicapona. La inhibición de este enzima ralentiza la eliminación de L-Dopa del plasma aumentando su vida media plasmática. La opicapona sólo está indicada como tratamiento complementario.

2. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Las nanopartículas poliméricas (NP) tienen tamaño nanómetros, habitualmente entre 10 y 500 nm. Atendiendo a su estructura existen dos tipos de nanopartículas, por un lado están las nanoesferas en donde el principio activo se distribuye por todo el polímero y por otro, las nanocápsulas donde el fármaco se encuentra mayoritariamente en el centro de la misma y está rodeado por el polímero. El polímero será el encargado de controlar la liberación del fármaco (13).

En la elaboración de nanopartículas se utilizan polímeros sintéticos biodegradables como el ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA) y naturales como el quitosano, el alginato o la albúmina. Se obtienen por distintas técnicas como la nanoprecipitación o la emulsificación-evaporización de solvente (13).

Las primeras nanopartículas poliméricas desarrolladas, compuestas por el fármaco y un polímero biodegradable (Figura 3A), cuando atravesaban el torrente sanguíneo eran reconocidas por el sistema de fagocitos mononuclear (MPS) y no daba tiempo a que realizasen su acción terapéutica. Después se vio que si se añadía polietilenglicol (PEG) a esas nanopartículas a través de un proceso llamado PEGilación se conseguía aumentar la vida media en el torrente sanguíneo debido a sus propiedades hidrofílicas (Figura 3B). Actualmente, se incorporan ligandos para dirigir a la nanopartícula al sitio específico donde queremos que ejerza su acción, estos ligandos se unen al final de las cadenas de PEG y son capaces de unirse a receptores específicos (Figura 3C) (14).

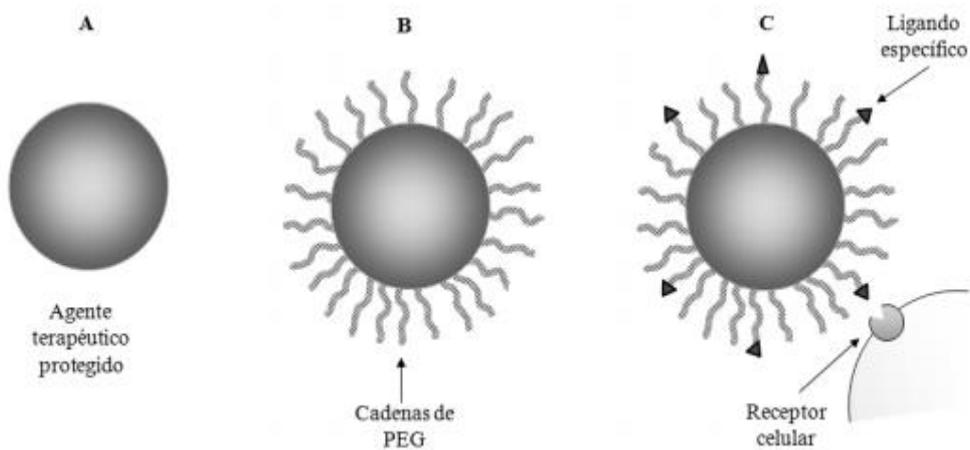


Figura 3. Recubrimiento de las NPs. (A): NPs cargadas de fármaco. (B): NPs recubiertas de PEG. (C): NPs con PEG y ligando (tomado de Gómez, 2014).

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica, para conocer la situación de la investigación sobre las nanopartículas poliméricas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Esto puede ser útil para mejorar los tratamientos conocidos y conseguir una mejor calidad de vida en estos pacientes, sobre todo cuando la enfermedad está muy avanzada.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se ha buscado información en artículos y revisiones publicados en diferentes plataformas online como PubMed, Medline o Google Scholar con el fin de obtener un mayor conocimiento sobre el tema.

Para ello se han buscado palabras claves como “Enfermedad de Parkinson” “Nanopartículas poliméricas” “Nanosistemas poliméricos” “Tratamiento de Parkinson” tanto en inglés como en español.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Nanopartículas con polímeros de origen natural

Existen biopolímeros como el alginato o el quitosano cuyo origen está en la naturaleza a diferencia de los polímeros sintéticos que se tienen que obtener por síntesis, en el laboratorio. El alginato es un polisacárido aniónico compuesto por ácido glucurónico y manurónico que se extrae de las algas pardas. Es un candidato idóneo para la formación de nanopartículas debido a que posee propiedades de biocompatibilidad, biodegradación y mucoadhesividad, además de no producir toxicidad. Este polímero permite modificaciones en su superficie con quitosano o polietilenglicol (PEG) que ayudan a la nanopartícula a que no sea reconocida por el sistema inmune y por tanto aumenta su tiempo de circulación por el organismo. Además se pueden añadir ligandos para dirigir la nanopartícula al lugar deseado o bien, controlar la liberación del fármaco a un pH concreto (Figura 4) (15).

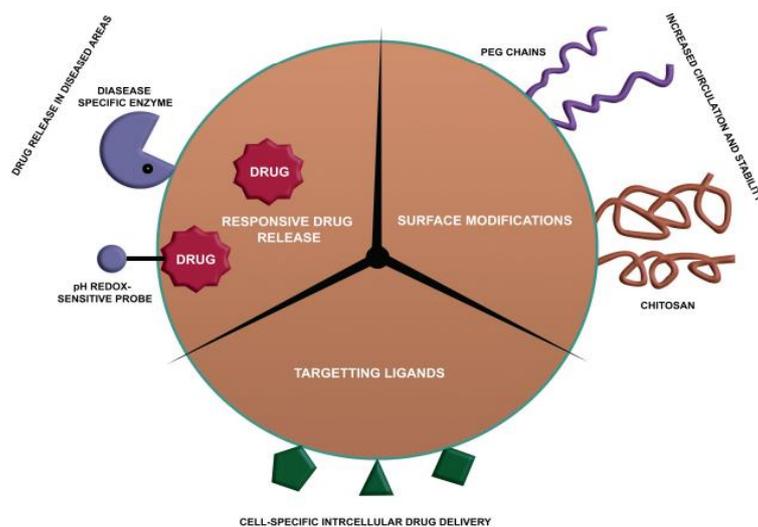


Figura 4. Propiedades de las NPs de alginato (tomado de Severino y col., 2019).

Estudios realizados por Yavarpour-Bali y col. (16) comprobaron que la elaboración de nanopartículas de alginato cargadas de curcumina podría ser un tratamiento muy eficaz en la enfermedad de Parkinson. La curcumina es un polifenol hidrofóbico que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y se obtiene de los rizomas de *Cúrcuma longa*. A esta sustancia se le han atribuido multitud de efectos terapéuticos y uno de ellos es la disminución del daño oxidativo en trastornos neurodegenerativos. De esta forma, la curcumina actúa como un potente protector de las neuronas cerebrales retrasando la aparición de la enfermedad. Uno de los principales inconvenientes que posee la curcumina es su baja biodisponibilidad oral y solubilidad, además de la rápida degradación enzimática. Para solventar estos problemas encapsularon la curcumina en NPs de alginato y la administraron por vía oral en animales transgénicos de *Drosophila* con Parkinson (16).

Con la utilización de nanosistemas vieron que aumentaba el tiempo de permanencia, la biodisponibilidad y la solubilidad de la curcumina, por lo que llegaría en mayor cantidad al SNC (Figura 5) (16).

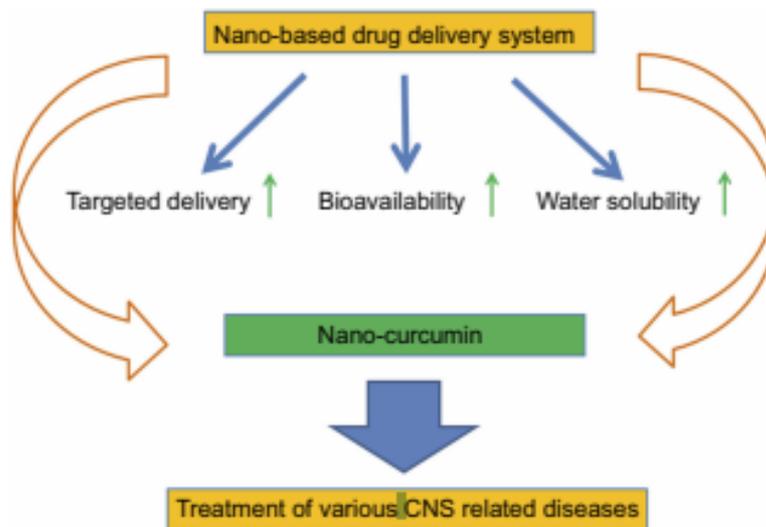


Figura 5. Sistema de administración de fármacos basado en nanosistemas para una mayor solubilidad y biodisponibilidad de curcumina (tomado de Yavarpour-Bali y col., 2019).

Siddique y col. (17) también realizaron un trabajo con nanopartículas de alginato pero en este caso incorporaron bromocriptina, agonista dopaminérgico ergótico con afinidad por los receptores D2 y D3 (Figura 6). La bromocriptina es un potente agente neuroprotector capaz de disminuir el daño oxidativo pero sufre un efecto de primer paso intenso, por lo que su biodisponibilidad oral es muy escasa. Además, a dosis altas provoca graves efectos secundarios, como la fibrosis pulmonar. En su estudio utilizaron moscas transgénicas de *Drosophila melanogaster* con Parkinson que fueron alimentadas con NPs de alginato cargadas de bromocriptina durante 24 días (17).

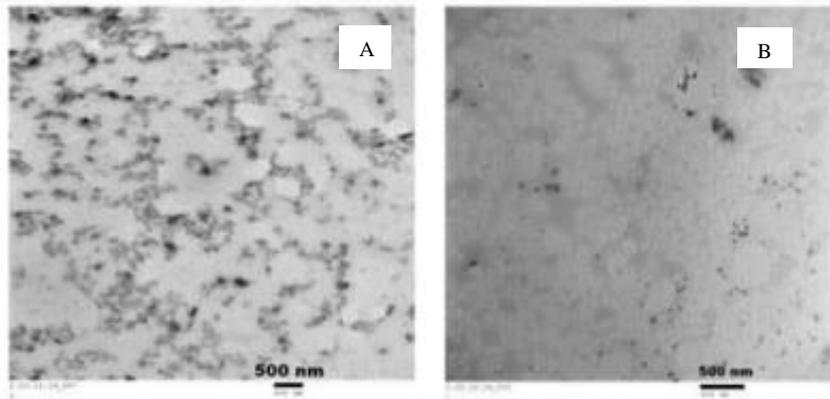


Figura 6. Microfotografía electrónica de transmisión del cerebro después de la administración de bromocriptina (A) y NPs de bromocriptina (B) (tomado de Siddique y col., 2016).

Los autores vieron cómo en moscas con enfermedad de Parkinson (EP) tratadas con NPs de bromocriptina se producía una reducción de la peroxidación lipídica y de la actividad de la enzima glutatión transferasa y un aumento en la cantidad de glutatión mucho mayor a la producida cuando se administra la bromocriptina en comprimidos (17).

Otro polímero de origen natural es el quitosano, el cual está formado por subunidades de glucosamida. Procede de la desacetilación alcalina de la quitina que se encuentra presente en las conchas de los mariscos. No se puede utilizar la quitina debido a su baja solubilidad, es por ello que es necesario realizar un procedimiento químico para transformarla en el quitosano y de esta forma obtener un polímero con mayor solubilidad (Figura 7) (18).

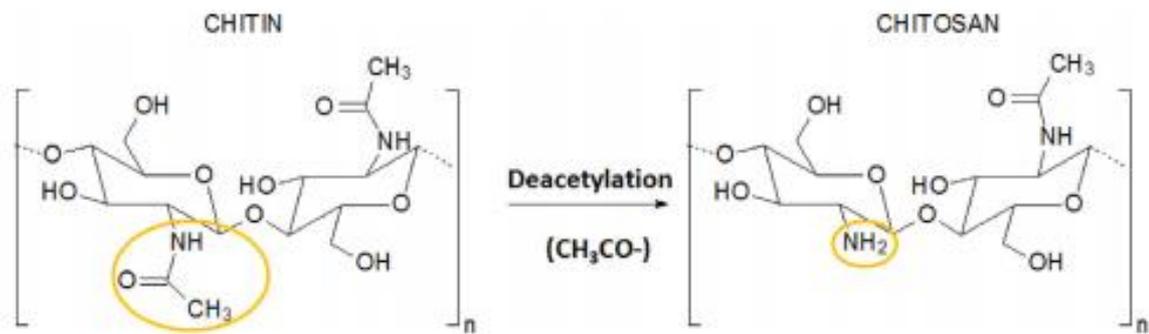


Figura 7. Estructura química de la quitina y del quitosano (tomado de Muxika y col., 2017).

Shadab y col. (19) han utilizado este polímero para fabricar nanopartículas de bromocriptina. Éstas fueron evaluadas en un modelo animal de Parkinson. Para ello, administraron por vía oral haloperidol (2mg/Kg) a ratones para simular los síntomas del Parkinson. A continuación, administraron bromocriptina para contrarrestar los síntomas en diferentes formas farmacéuticas y vieron que al administrar las NPs de quitosano cargadas de bromocriptina por vía intranasal se obtenían unas concentraciones cerebrales de

bromocriptina más altas que si se administraba una solución de bromocriptina por la misma vía (Figura 8). Este hecho es debido a que el quitosano actúa como agente mucoadhesivo y por tanto, mejora la absorción de la bromocriptina (19).

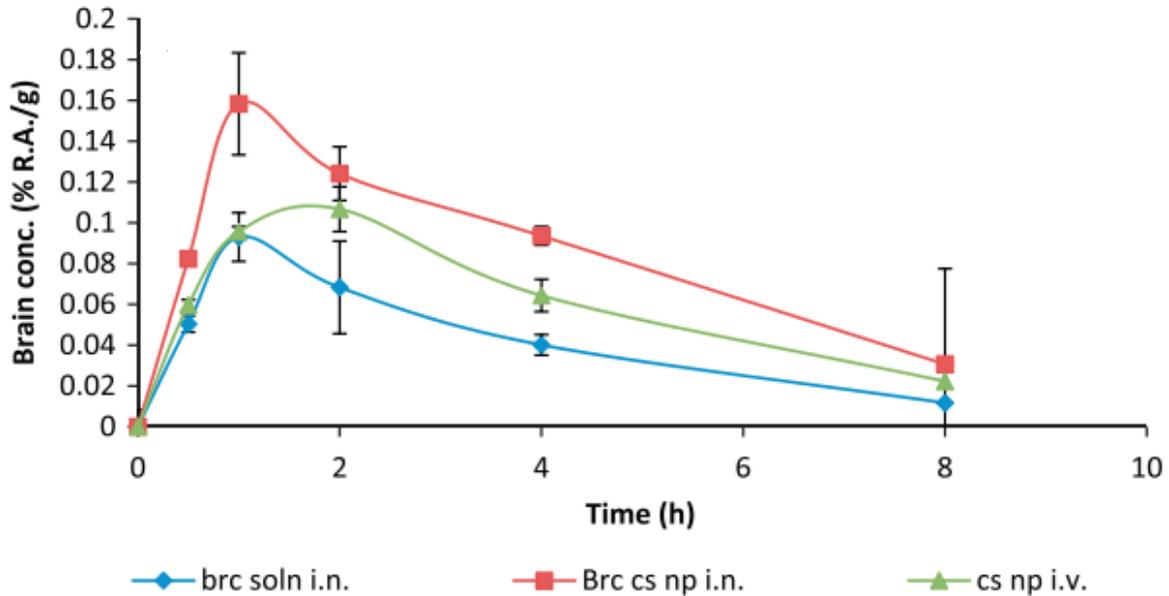


Figura 8. Concentración en cerebro de bromocriptina (BRC) en ratones tras la administración de una solución de BRC por vía intranasal, NPs de quitosano cargadas de BRC por vía intranasal, NPs de quitosano blanco por vía intravenosa (tomado de Shadab y col., 2013).

Además observaron, mediante gammagrafía, que la administración de NPs de quitosano cargadas con bromocriptina por vía intranasal aumenta la distribución del fármaco en cerebro en comparación con su administración por vía intravenosa. En la figura 9B se puede ver como hay una mayor radioactividad cerebral cuando la bromocriptina se administra por vía intranasal (19).

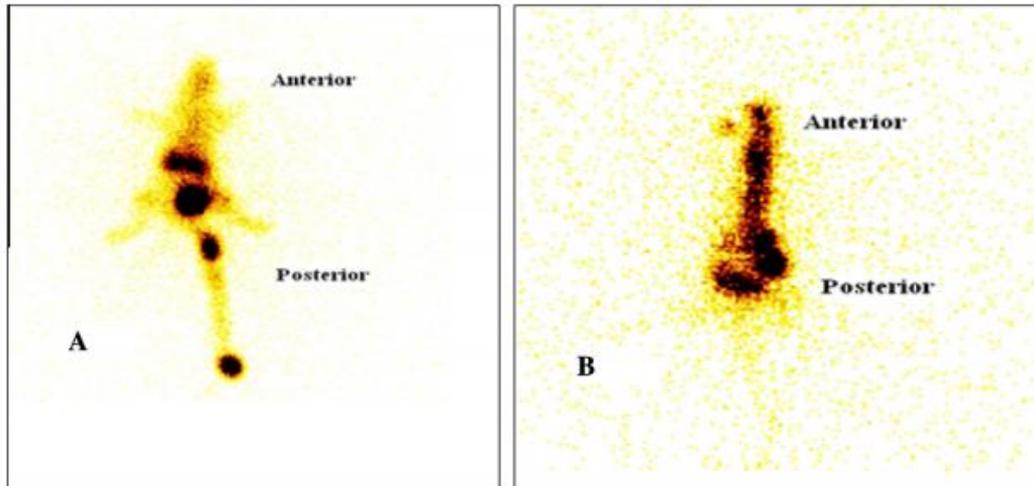


Figura 9. Gammagrafía de un ratón después de la administración de NPs de bromocriptina por vía intravenosa (A) y por vía intranasal (B) (tomado de Shadab y col., 2013).

Raj y col. (20) también utilizaron el quitosano como polímero en la elaboración de nanopartículas cargadas con diclorohidrato de pramipexol. Este compuesto es un agonista dopaminérgico no ergotínico capaz de aumentar los niveles de dopamina. Las nanopartículas se ensayaron en un modelo animal de Parkinson inducido por rotenona durante 11 días. Los autores comprobaron la eficacia midiendo la concentración de dopamina en el tejido cerebral. La gráfica (Figura 10) revela, al igual que en el anterior estudio, que la vía intranasal es la que permite un mayor acceso del fármaco al cerebro, al acceder éste directamente (20)

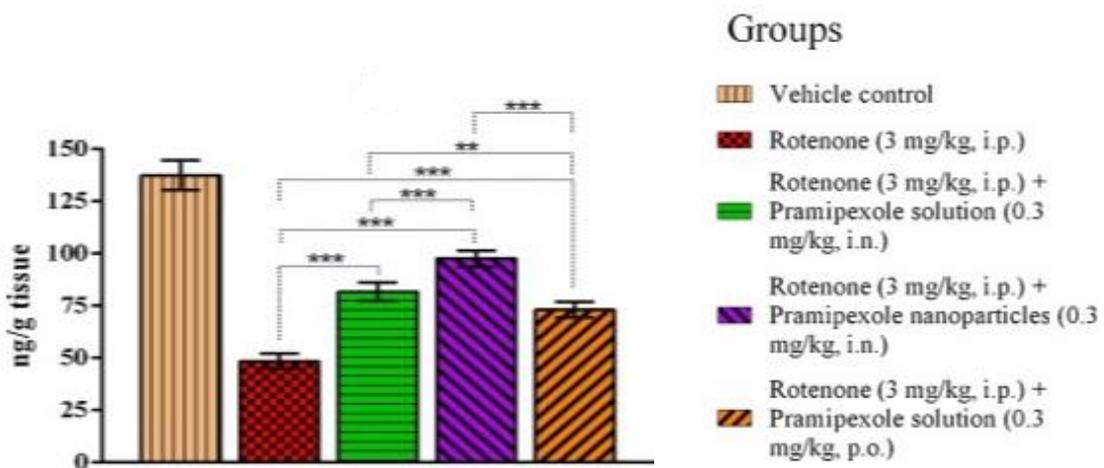


Figura 10. Cantidad de dopamina/g de tejido cerebral tras la administración de las distintas condiciones experimentales (groups) (tomado de Raj y col., 2017).

5.2. Nanopartículas con polímeros sintéticos

Uno de los polímeros sintéticos más utilizados en la elaboración de nanopartículas para el tratamiento del Parkinson es el ácido poli-láctico-co-glicólico (PLGA). Sus ventajas y desventajas están recogidas en la Tabla 1 (21).

| VENTAJAS | DESVENTAJAS |
|---|---|
| Biodegradable | Vía i.v son eliminadas por opsonización |
| Disminuye los efectos adversos de los fármacos | No posee grupos funcionales |
| Protege al fármaco | Posee carga negativa por lo que disminuye su permanencia en la circulación sanguínea |
| Liberación sostenida del fármaco | No atraviesa la BHE |

Tabla 1. Ventajas y desventajas del polímero sintético de PLGA.

Para solventar la opsonización se recurre a la PEGilación, anteriormente mencionada. Bi y col. (22) han desarrollado un nanosistema vía intranasal con nanopartículas de PEG-PLGA cargadas con rotigotina y que incorporan un ligando, lactoferrina (Lf-NPs). Estas nanopartículas se obtuvieron por el método de nanoprecipitación, y se compararon con NPs sin ligando. En el estudio, se determinaron las concentraciones de rotigotina a distintos tiempos en las diferentes partes del cerebro (Figura 11).

El ligando de lactoferrina es una glicoproteína que es capaz de dirigir correctamente la nanopartícula de rotigotina (agonista dopaminérgico no ergótico) a su sitio de acción que, en este caso, es el cuerpo estriado. De hecho, hay una concentración de 175 ng/ml de rotigotina en el estriado con las nanopartículas con lactoferrina y una concentración de 125ng/ml de rotigotina con las nanopartículas sin el ligando tras una hora de la administración intranasal. De esta forma, se puede ver la importancia de añadir ligandos a las nanopartículas para una liberación del fármaco más selectiva (22).

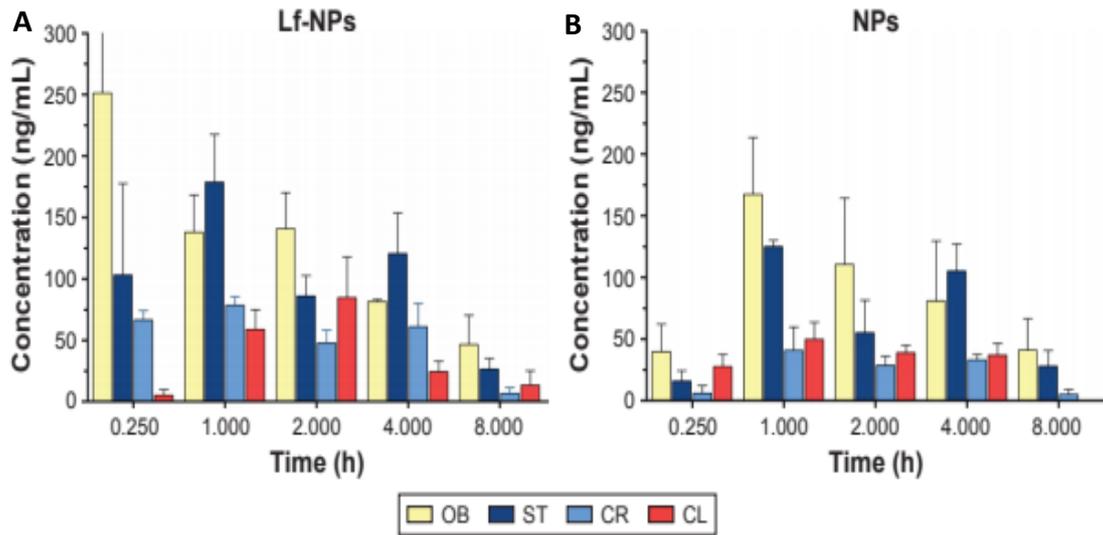


Figura 11. Concentraciones de rotigotina en el bulbo olfatorio (OB), cuerpo estriado (ST), cerebro al que se le ha extraído el núcleo estriado (CR) y cerebelo (CL) después de la administración intranasal de NPs con ligando de lactoferrina (A) y sin ligando (B) (tomado de Bi y col., 2016).

En otro estudio realizado por Gambaryan y col. (23) también elaboraron, mediante el método de doble emulsión, nanopartículas de PLGA y las cargaron con L-DOPA. Las NPs se administraron vía intranasal a ratas, las cuales habían sido tratadas con 6-hidroxidopamina (6-OHDA), una neurotoxina que induce la enfermedad de Parkinson. En su ensayo vieron cómo con una única administración intranasal de nanopartículas de PLGA cargadas de levodopa se obtenían concentraciones de dopamina mucho más altas que con los comprimidos de levodopa durante todo el período de estudio (Figura 12). Esto es debido a la capacidad de las nanopartículas de permanecer durante más tiempo en el torrente sanguíneo y por tanto aumentar su acción terapéutica y probablemente permitiría evitar, en la medida de lo posible, los estados “on-off” tan perjudiciales para los pacientes de Parkinson (23).

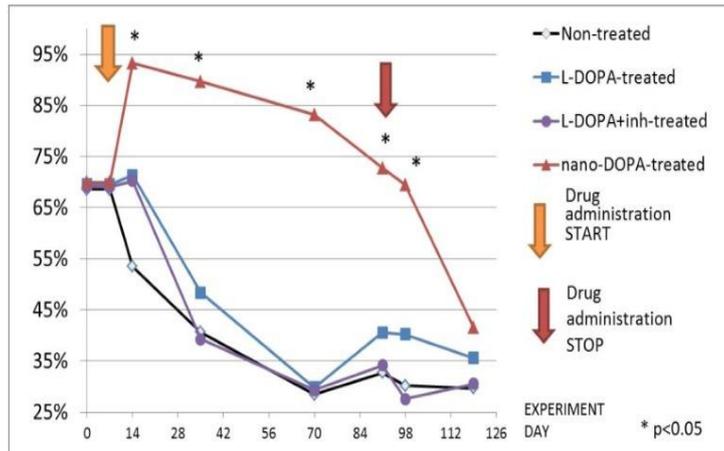


Figura 12. Porcentaje de dopamina en el cerebro obtenido después de la administración de distintas formulaciones de L-DOPA (tomado de Gambarayan y col., 2014).

Los autores Singhal y col. (24) realizaron un estudio a partir de nanopartículas de PLGA pero en este caso, cargadas de cafeína. Las nanopartículas se obtuvieron por el método de nanoprecipitación. Utilizaron la cafeína debido a que es una sustancia neuroprotectora, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (por su naturaleza hidrofóbica) y con capacidad para regular la transmisión glutamatérgica. El estudio se llevó a cabo en ratas macho Sweis de 20-25 gramos a las cuales se les administró MPTP para inducir el Parkinson. Los resultados recogidos en la Tabla 2 muestran la cantidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra considerando el control el 100% de las neuronas (24).

| Cell number (percentage of controls) | Control | MPTP | PLGA | PLGA +MPTP | Bulk caffeine | Bulk caffeine + MPTP | Caffeine-encapsulated PLGA nanoparticles | Caffeine-encapsulated PLGA nanoparticles + MPTP |
|--------------------------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|----------------------|--|---|
| TH-positive cells | 100.00 ± 0.00 | 48.25 ± 5.63*** | 102.50 ± 5.22 | 48.98 ± 3.35*** | 107.87 ± 2.69 | 67.52 ± 2.34## | 108.48 ± 4.59 | 80.90 ± 4.54###,λ |

Tabla 2. Cantidad de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra en el control, con MPTP, con PGLA, con PGLA + MPTP, con cafeína, con cafeína + MPTP, con NPs de PLGA cargadas de cafeína, con NPs de PLGA cargadas de cafeína + MPTP (tomado de Singhal y col., 2015).

Los autores confirman que el utilizar los nanosistemas ayuda en gran medida a aumentar la biodisponibilidad de la cafeína en el cerebro, pudiendo conseguir de esta manera proteger las neuronas dopaminérgicas (24).

Otros estudios de Barcia y col. (25) elaboraron nanosistemas basados en PLGA cargados de ropinirol por vía intraperitoneal. Para llevar a cabo su estudio, hicieron 4 grupos de ratas macho Wistar. Al grupo G1 se le consideró grupo control, al grupo G2 se le administró

rotenona, una neurotoxina capaz de provocar los síntomas de Parkinson, al grupo G3 se le incorporó rotenona y NPs de PLGA cargadas de ropinirol y al cuarto (G4) se le dio rotenona y una solución de ropinirol. Una vez separados por grupos, se les realizaron test de comportamiento como el test de aquinesia. La aquinesia es uno de los síntomas del Parkinson caracterizado por una supresión de los movimientos voluntarios. En el test realizado en los midió el tiempo que tardaban en mover las extremidades, a este tiempo lo denominaron tiempo de latencia. Los autores pudieron observar en la gráfica (Figura 13) cómo el G3 era el único que conseguía unos tiempos de latencia cada vez más cortos indicando así una mejoría en los movimientos de los animales de experimentación conforme pasaban las semanas. Confirmaron que las NPs de PLGA cargadas de ropinirol permiten una recuperación de los movimientos coordinados mucho mayor que la administración de una solución de ropinirol (25).

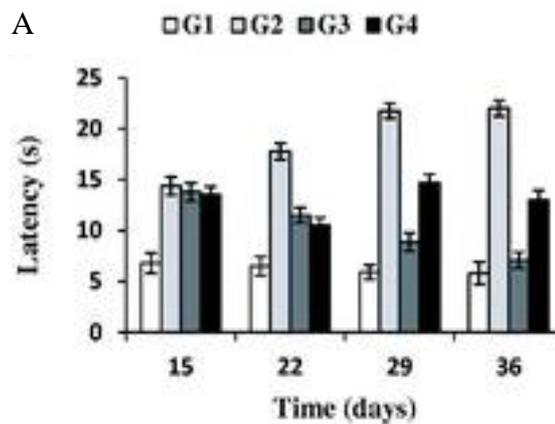


Figura 13. Resultado de la prueba de aquinesia en el G1: control, G2: rotenona, G3: rotenona con NPs de ropinirol y G4: rotenona con solución salina de ropinirol (tomado de Barcia y col., 2017).

Además mediante un método histológico con la tinción de Nissl pudieron observar que en el grupo G2 disminuía la cantidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta debido a la rotenona y en el grupo G3 es donde más neuronas dopaminérgicas había (Figura 14). Este hecho es gracias a la utilización de nanopartículas poliméricas capaces de llegar en mayor medida al SNC (25).

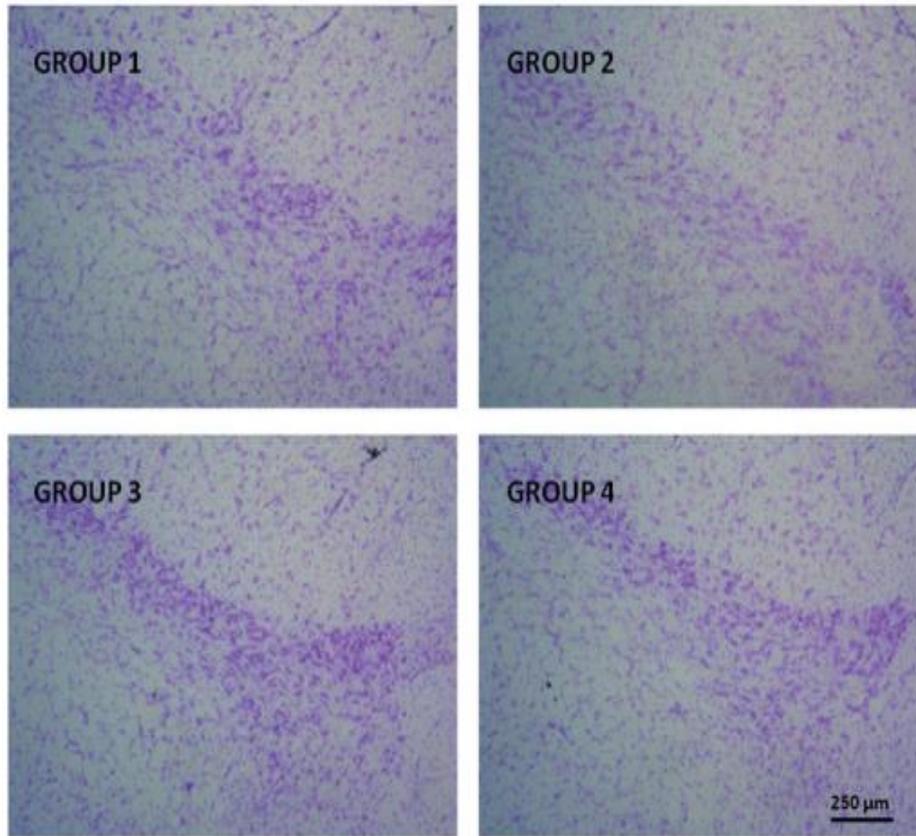


Figura 14. Tinción de Nissl (cresil violeta) de las neuronas de la sustancia nigra pars compacta en el G1: control, G2: rotenona, G3: rotenona con NPs de ropinirol y G4: rotenona con solución salina de ropinirol (tomado de Barcia y col., 2017).

6. CONCLUSIÓN

El uso de nanosistemas poliméricos puede ser una terapia muy eficaz para los enfermos de Parkinson ya que permiten aumentar la biodisponibilidad de los antiparkinsonianos en el SNC, su permanencia en el torrente sanguíneo y disminuir sus efectos secundarios. La vía intranasal resulta muy prometedora al permitir el acceso de los fármacos de forma directa al cerebro, lo que supondría una mejora en los tratamientos de la enfermedad de Parkinson.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mhyre, T. R., Boyd, J. T., Hamill, R. W., Maguire-Zeiss, K. A. (2012). Parkinson's disease. *Sub Biochem*, 65, 389-455. <http://dx.doi.org/10.1007 / 978-94-007-5416-4 16>
2. Isaias, I. U., Marotta, G., Pezzoli, G., Sabri, O., Schwarz, J., Crenna, P., et al. (2011). Enhanced catecholamine transporter binding in the locus coeruleus of patients with early Parkinson disease. *BMC Neurol*, 11. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-88>
3. Pienaar. I. S., Gartside, S.E., Sharma, P., De Paola, V., Gretenkord, S., Withers, D., et al. (2015). Pharmacogenetic stimulation of cholinergic pedunculo-pontine neurons reverses motor deficits in a rat model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*, 10 (47). <http://dx.doi.org/10.1186/s13024-015-0044-5>
4. Navarta-Sánchez, M. V., Caparrós, N., Úrsua Sesma. M. E., De Cerio Ayesa, S. D., Riverol, M., Portillo, M. C. (2016). Estrategias psicosociales para fortalecer el afrontamiento de la enfermedad de Parkinson: perspectiva de pacientes, familiares y profesionales sociosanitarios. *Aten Primaria*, 49(4), 214-223. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2016.06.001>
5. Canedo, A. (2003). Heterogeneidad funcional del sistema piramidal: Tractos corticobulbar y corticoespinal. *Rev Neurol*, 36, 438-452. <https://doi.org/10.33588/rn.3605.2003059>
6. Michael, T., Hayes, M. D. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*, 132 (7), 802-807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
7. Berganzo, K., Tijero, B., González-Eizaguirre, A., Somme, J., Lezcano, E., Gabilondo, I., et al. (2014). Síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos. *Neurol*, 31 (9), 585-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.010>
8. Su, L. Y., Li, H., Lv, L., Feng, Y. M., Li, G. D., Luo, R., et al. (2015). Melatonin attenuates MPTP-induced neurotoxicity via preventing CDK5-mediated autophagy and SNCA/ α -synuclein aggregation. *Autophagy*, 11 (10), 1745-1759. <http://dx.doi.org/10.1080/15548627.2015.1082020>
9. Park, J., Lim, C. S., Seo, H., Park, C. A., Zhuo, M., Kaang, B. K., et al. (2015). Pain perception in acute model mice of Parkinson's disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Mol Pain*, 11:28. <http://dx.doi.org/ 10.1186 / s12990-015-0026-1>
10. Wrasidlo, W., Tsigelny, I. F., Price, D. L., Dutta, G., Rockenstein, E., Schuwarz, T. C., et al. (2016). A de novo compound targeting α -synuclein improves deficits in models of Parkinson's disease. *Brain*, 139 (12), 3217-3236. <http://dx.doi.org/ 10.1093/brain/aww238>

11. Zhu, H., Lemos, H., Bhatt, B., Islam, B. N., Singh, A., Gurav, A., et al. (2017). Carbidopa, a drug in use for management of Parkinson disease inhibits T cell activation and autoimmunity. *PLoS ONE*, 12 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183484>
12. Shen, Z., Kong, D. (2018). Meta-analysis of the adverse events associated with extended-release versus standard immediate-release pramipexole in Parkinson disease. *Med (Baltimore)*, 97 (34): e11316. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011316>
13. Gómez-Gaete, C. (2014). Nanopartículas poliméricas: Tecnología y aplicaciones farmacéuticas. *Rev Farmacol Chile*, 7 (2), 7-16.
14. Suk, J. S., Xu, Q., Kim, N., Hanes, J., Ensign, L. M. (2015). PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 99,28-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.09.012>
15. Severino, P., Da Silva, C. F., Andrade, L. N., De Lima Oliveira, D., Campos J., Souto, E. B. (2019). Alginate Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting. *Curr Pharm Des*, 25, 1312-1334. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190425163424>
16. Yavarpour-Bali, H., Pirzadeh, M., Ghasemi-Kasman, M. (2019). Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. *Int J Nanomed*, 14, 4449-4460. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S208332>
17. Siddique, Y. H., Khan, W., Fatima, A., Jyoti, S., Khanam, S., Rahul, F. N., et al. (2016). Effect of bromocriptine alginate nanocomposite (BANC) on a transgenic Drosophila model of Parkinson's disease. *Dis Model Mech*, 9 (1), 63-68. <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.022145>
18. Muxika, U., Etxabide, A., Uranga, J., Guerrero, P., De la Caba, K. (2017). Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol*, 105 (2), 1358-1368. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.087>
19. Shadab, M. D., Khan, R. A., Mustafa, G., Chuttani, K., Baboota, S., Sahni, J. K., et al. (2013). Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Scintigraphy study in mice model. *Eur J Pharm Sci*, 48 (3), 393-405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.007>
20. Raj, R., Wairkar, S., Sridhar, V., Gaud, R. (2017). Pramipexole dihydrochloride loaded chitosan nanoparticles for nose to brain delivery: Development, characterization and in vivo anti-Parkinson activity. *Int J Biol Macromol*, 109, 27-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.056>
21. Sah, H., Thoma, L. A., Desu, H. R., Sah, E., Wood, G. C. (2013). Concepts and practices used to develop functional PLGA-based nanoparticulate systems. *Int J Nanomedicine*, 8, 747-765. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S40579>

22. Bi, C., Wang, A., Chu, Y., Liu, S., Mu, H., Liu, W., et al. (2016). Intranasal delivery of rotigotine to the brain with lactoferrin-modified PEG-PLGA nanoparticles for Parkinson's disease treatment. *Int J Nanomedicine*, 11, 6547-6559. <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S120939>
23. Gambaryan, P. Y., Kondrasheva, I. G., Severin, E. S., Guseva, A. A., Kamensky, A. A. (2014). Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Based L-DOPA Delivery System. *Exp Neurobiol*, 23 (3), 246-252. <http://dx.doi.org/10.5607/en.2014.23.3.246>
24. Singhal, N. K., Agarwal, S., Bhatnagar, P., Tiwari, M. N., Tiwari, S. K., Srivastava, G., et al. (2015). Mechanism of Nanotization-Mediated Improvement in the Efficacy of Caffeine Against 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinsonism. *J Biomedical Nanotech*, 11, 2211-2222. <http://dx.doi.org/10.1166/jbn.2015.2107>
25. Barcia, E., Boeva, L., García-García, L., Slowing, K., Fernández-Carballido, A., Casanova, Y., et al. (2017). Nanotechnology-based drug delivery of ropinirole for parkinson's disease. *Drug Deliv*, 24:1, 1112-1123. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1359862>