

APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN MEDICINA

Autora: Lobato E.*

3º Grado en Medicina. Universidad Miguel Hernández de Elche

Correo electrónico: ester.lobatom@gmail.com

APLICACIONES DE LA NANOTECNOLOGÍA EN MEDICINA

Lobato E.

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología comprende el estudio, diseño y manipulación de materiales en una escala de 1 a 100 nanómetros para crear dispositivos, partículas y estructuras con propiedades y funciones diferentes de las que poseen a escala macro; estas diferencias se deben a la mayor relación volumen/superficie a escala nano. El principal potencial de la nanotecnología es su carácter multidisciplinar, al combinar conocimientos de la biología, la química y la ingeniería para desarrollar aplicaciones de utilidad en diversos campos, entre los que la medicina ocupa un lugar primordial debido a la gran cantidad de procesos biológicos que ocurren a escala nano, de tal manera que la nanomedicina (la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico y tratamiento de enfermedades) es una disciplina emergente que tiene el potencial de revolucionar la salud del siglo XXI¹.

Los principales campos de actuación de la nanomedicina son¹:

-Distribución de fármacos: La capacidad de funcionalización de los nanodispositivos permite que una misma molécula pueda desempeñar funciones diversas de manera coordinada. De esta forma, una sustancia asociada a una nanopartícula, liposoma o dendrímero puede llegar a la zona que interesa tratar sin interactuar a nivel sistémico, atravesar barreras biológicas, como la hematoencefálica, sin alterarlas y distribuirse de forma específica en las células o tejidos diana, objetivos difíciles de conseguir de manera simultánea para un fármaco convencional. El resultado: fármacos con menos efectos secundarios, más específicos, con una concentración mínima efectiva menor y mayor vida media.

-Medicina regenerativa. En este campo, la nanotecnología colabora con la biotecnología en una sinergia que mejora los resultados de las terapias con células madre y permite el desarrollo de biomateriales que generan menos rechazo por parte del sistema inmunitario y se adaptan mejor a las necesidades de cada paciente.

-Técnicas diagnósticas. La nanomedicina supone un cambio de mentalidad en las pruebas diagnósticas. En los métodos *in vitro*, la miniaturización de los análisis bioquímicos, gracias a nanobiosensores y microarrays de ADN, proporciona un diagnóstico sensible y específico con muestras biológicas muy pequeñas, lo que se traduce en procedimientos menos invasivos para el paciente. En el diagnóstico *in vivo*, los nanodispositivos celularmente específicos mejoran el rendimiento de pruebas ya existentes, como el PET, la resonancia magnética o el TAC, cada vez más importantes a la hora de la detección precoz de neoplasias o enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

Estas aplicaciones permiten que todas las especialidades médicas se puedan ver beneficiadas por la nanotecnología. Así, la nanomedicina es de especial interés en un área con retos todavía por superar: la neurología. Tanto es así que la conferencia anual de 2014 de la Sociedad Americana para la Nanomedicina (ASNM) versó sobre nanoneuromedicina². El sistema nervioso, y en concreto el sistema nervioso central (SNC), supone un reto importante en medicina por su complejidad fisiológica y su relativa inaccesibilidad anatómica dada por la barrera hematoencefálica³. De entre los principales problemas neurológicos aún por resolver se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, las lesiones en el SNC y las neoplasias del sistema nervioso.

Se conoce como enfermedades neurodegenerativas a un conjunto de patologías que tienen como denominador común la pérdida progresiva de la estructura o la función neuronal, y normalmente llevan asociada la muerte de neuronas. Algunas de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes son el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. La enfermedad de Alzheimer, caracterizada por una disfunción progresiva de la memoria y las funciones cognitivas, afecta a más de 24 millones de personas en el mundo. Por su parte, entre el 1 y el 2% de la población mayor de 65 años sufre de la enfermedad de Parkinson. En lo que respecta a la esclerosis lateral amiotrófica, esta enfermedad, que implica una muerte selectiva de motoneuronas en el cerebro y la médula espinal con la consiguiente parálisis de músculos voluntarios, afecta a 1-2 personas por cada 10.000 al año⁴.

Las lesiones traumáticas del SNC constituyen un problema de salud importante, ya que se estima que un 1'9% de la población estadounidense, 5.596.000 personas, vive con alguna forma de parálisis, de entre las que un 22'78% se debe a una lesión de la médula espinal. Las lesiones del SNC son particularmente limitantes de la calidad de vida porque la recuperación funcional es muy reducida, ya que en el momento de la lesión se produce muerte neuronal y la liberación de sustancias inhibitorias, de tal modo que, para la recuperación completa de una lesión del SNC, se requeriría mejorar la supervivencia neuronal, la regeneración axonal y su reconexión a los efectores apropiados. En la actualidad, el tratamiento de las lesiones del SNC comprende varias intervenciones quirúrgicas, térmicas y farmacológicas destinadas a disminuir la pérdida neuronal y la respuesta inflamatoria aguda en el momento de la lesión. Sin embargo, estas terapias deben ser implementadas en un corto periodo de tiempo y no están diseñadas para promover la regeneración axonal y la sinaptogénesis necesarias para la recuperación en lesiones crónicas⁵.

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En 2008 se diagnosticaron aproximadamente 250.000 nuevos casos de neoplasias del SNC, de los que un 81% se trataba de glioblastoma, el más frecuente y agresivo de todos los tumores primarios de SNC. En los años 70, la resección quirúrgica de los tumores cerebrales (que constituyen entre un 80 y un 90% del total de neoplasias del SNC) conseguía una supervivencia media de 3 meses. Desde entonces, se ha intentado aumentar la efectividad del tratamiento. Como la cantidad de tumor extirpado depende del tipo de neoplasia y su localización en el cerebro, y normalmente

no se consigue la resección completa, en la actualidad se complementa la cirugía con quimioterapia y radioterapia, lo que ha conseguido aumentar la esperanza de vida tras la intervención a un año. Con todo, gran cantidad de avances en el tratamiento de las neoplasias del SNC apenas han aumentado la supervivencia del paciente⁶.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar el estado actual de la investigación y aplicación de la nanotecnología en neurología, así como para definir las principales líneas que se están siguiendo y las posibles perspectivas de futuro en enfermedades neurodegenerativas, lesiones del SNC y neoplasias. Este trabajo se centrará en las aplicaciones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en 6 bases de datos diferentes: PUBMED, JAMA Network, OVID, ScienceDirect, SCOPUS y Web of Science. Las ecuaciones de búsqueda utilizadas, redactadas con MeSH, se recogen en el Anexo 1. Se ha empleado una primera ecuación para buscar aplicaciones de la nanotecnología en neurología de forma general, y una por cada área de estudio de este trabajo (enfermedades neurodegenerativas, lesiones del SNC y neoplasias neurológicas). Dentro del apartado de las enfermedades neurodegenerativas, se han utilizado ecuaciones específicas para las enfermedades de Alzheimer y Parkinson debido a la gran incidencia de estas patologías.

Se ha contactado vía correo electrónico con el Dr. Miguel Saceda Sánchez, investigador de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital General Universitario de Elche, profesor asociado de Bioquímica y Biología Molecular en la Universidad Miguel Hernández de Elche y director del equipo investigador que ha presentado el trabajo *Potenciación de la radioterapia mediante una terapia enzimática de base nanotecnológica*, ganador del premio a la mejor comunicación oral del XVIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, celebrado en Valencia.

RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda bibliográfica (número de artículos por ecuación y base de datos) se recogen en el Anexo 2. En la base de datos SCOPUS, debido a la gran cantidad de resultados, se aplicó el filtro “medicina” para centrar la búsqueda en artículos con mayor posibilidad de aplicación clínica. Para un mejor análisis del contenido de los artículos, se ha realizado un resumen con las aplicaciones terapéuticas de la nanotecnología en enfermedades neurodegenerativas (Anexo 3), lesiones del SNC (Anexo 4) y neoplasias neurológicas (Anexo 5). Cabe señalar que en el apartado de lesiones del SNC se ha incluido un trabajo sobre reparación de lesiones en nervios periféricos.

DISCUSIÓN

Los resultados de la búsqueda bibliográfica ponen de manifiesto el potencial terapéutico de la nanotecnología en neurología. La principal ventaja que suponen los nanodispositivos es que se pueden diseñar para que desempeñen funciones diversas de manera coordinada. De esta forma, una sustancia asociada a una nanopartícula, liposoma o dendrímero puede llegar a la barrera hematoencefálica sin interactuar a nivel sistémico, atravesarla sin alterarla y distribuirse de forma específica en la zona que interesa tratar, tres objetivos bastante complicados de conseguir para un fármaco convencional³.

La distribución del fármaco asociado al nanodispositivo puede ser regulada por estímulos internos o externos, como el pH, la temperatura o la exposición a un campo magnético, entre otros. Asimismo, añadiendo un ligando específico que se una a un receptor concreto, el fármaco solamente se libera cuando llega a las células que interesa tratar, lo que disminuye en gran medida la probabilidad de aparición de efectos secundarios. Esto también es importante en la terapia génica, donde se reduce significativamente el riesgo de una respuesta inmunitaria adversa o de mutagénesis.

En conclusión, la capacidad de funcionalización de los nanodispositivos y su especificidad celular permiten, por un lado, aumentar la eficacia de fármacos ya existentes en comparación con la administración de su forma libre; y por otro, emplear sustancias que no se pueden administrar de forma libre porque o bien son potencialmente tóxicas y podrían afectar a los tejidos sanos, o bien no pueden llegar al lugar de actuación por sí mismas en concentración suficiente como para tener efecto terapéutico debido a la existencia de la barrera hematoencefálica.

Estas propiedades son de vital importancia en el tratamiento de neoplasias del sistema nervioso y enfermedades neurodegenerativas. En el primer caso, el uso en quimioterapia de nanodispositivos celularmente específicos puede ayudar a eliminar una mayor cantidad de células cancerosas que hayan podido quedar tras la resección disminuyendo los efectos secundarios. La combinación de los tratamientos con radioterapia, como en el caso del proyecto del equipo del doctor Miguel Saceda, aumenta aún más la eficacia del tratamiento¹⁴. En el segundo caso, y más concretamente en el caso del Alzheimer y el Parkinson, los nanodispositivos aumentan la eficacia de tratamientos ya existentes o permiten el uso de fármacos nuevos que no se han aplicado por las razones mencionadas previamente. En algunos casos, además, se ha descubierto que los nanodispositivos tienen un efecto neuroprotector, de modo que, si bien no evitan la degeneración, sí que la disminuyen en gran medida y previenen los daños por estrés oxidativo.

Sin embargo, a la nanotecnología le queda mucho que recorrer para llegar a formar parte de la neurología del futuro. En apenas medio siglo de desarrollo ha ido abriéndose camino desde la física hasta los distintos campos donde se aplica en la actualidad, entre ellos la medicina, pero aún no ha desarrollado del todo su potencial. Por otro lado, la

investigación de terapias suele comprender varias fases, comenzando con estudios *in vitro* para seguir con modelos animales y, finalmente, humanos, donde se realizan ensayos clínicos que constan de cuatro fases. Es por esto que un fármaco potencial puede tardar varios años desde su desarrollo hasta su uso en clínica. Como consecuencia, la mayor parte de los estudios encontrados en la búsqueda bibliográfica se han realizado *in vitro* o en modelos animales, por lo que en muchos casos aún no se puede afirmar que el uso de nanodispositivos suponga un beneficio en humanos. Los estudios más avanzados son los de neoplasias del SNC, donde hay varios tratamientos en ensayo clínico, la mayoría en las fases I o II. Por otro lado, es en el campo de las lesiones del SNC donde menos avanzada están las terapias basadas en nanotecnología: salvo unos pocos estudios en animales, el resto son *in vitro*.

A pesar de estos inconvenientes, la nanotecnología tiene la capacidad de revolucionar la medicina, ya que su uso conlleva un cambio de mentalidad. A escala nanométrica, las sustancias tienen propiedades fisicoquímicas completamente diferentes que les permiten desempeñar funciones que la misma sustancia es incapaz de llevar a cabo a escala macro. Es más, se pueden combinar con otras para diseñar un nanodispositivo funcionalizado, capaz por sí mismo de realizar varias tareas de forma simultánea y específica. Estas características están cambiando radicalmente los distintos ámbitos de aplicación, al igual que ya los cambiaron radicalmente en su día la revolución industrial, los medios de comunicación social o la informática. Por supuesto, la medicina no es una excepción; y, más concretamente, la neurología. Esta especialidad, con numerosos retos sin superar en pleno siglo XXI y enfermedades que afectan a gran parte de la población, es una de las potenciales candidatas a verse enormemente beneficiada por la nanotecnología. Como han demostrado los resultados, supone una mejora sustancial en la efectividad de las terapias y supera obstáculos hasta ahora insuperados, como es atravesar la barrera hematoencefálica sin alterarla.

CONCLUSIONES

Se están desarrollando en la actualidad múltiples líneas de investigación sobre usos terapéuticos de la nanotecnología en neurología y, en concreto, en enfermedades neurodegenerativas, lesiones del sistema nervioso y neoplasias. La escala nanométrica confiere a las sustancias propiedades distintas a las que tienen a escala macro, lo que abre posibilidades terapéuticas nuevas. De este modo, un fármaco asociado a un nanodispositivo puede desempeñar funciones distintas de forma coordinada, entre las que se encuentra atravesar la barrera hematoencefálica, y es celularmente específico, disminuyendo los efectos secundarios. Como consecuencia, el uso terapéutico de la nanotecnología en neurología permite tanto mejorar la eficacia de fármacos ya existentes como el uso de sustancias que en su forma libre no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica o son potencialmente tóxicas.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Miguel Saceda Sánchez el haberme facilitado los *abstract* del trabajo de su equipo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Boulaiz H, Álvarez PJ, Ramírez A, Marchal JA, Prados J, Rodríguez-Serrano F et. al. Nanomedicine: Application Areas and Development Prospects. *Int. J. Mol. Sci.* 2011;12:3303-3321.
- 2.- Gendelman HE, Mosley RL, Boska MD, McMillan J. The promise of nanoneuromedicine. *Nanomedicine.* 2014;9(2):171–176
- 3.- Silva GA. What impact will nanotechnology have on neurology? *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2007;3(4):180-181.
4. - Re F, Gregori M, Masserini M. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Nanomed-Nanotechnol.* 2012;8:51-58.
5. - GhoshMitra S, Diercks DR, Mills NC, Hynds DL, Ghosh S. Role of engineered nanocarriers for axon regeneration and guidance: Current status and future trends. *Adv. Drug. Deliver Rev.* 2012;64:110-125.
6. - Sáenz del Burgo L, Hernández RM, Orive G, Pedraz JL. Nanotherapeutic approaches for brain cancer management. *Nanomed-Nanotechnol.* 2014;10:905-919.
7. - Balakrishnan B, Nance E, Johnston MV, Rangaramanujam K, Kannan S. Nanomedicine in cerebral palsy. *Int. J. Nanomedicine.* 2013;8:4183–4195
8. - Gendelman HE, Anantharam V, Bronich T, Ghaisasb S, Jin H, Kanthasamy AG et. al. Nanoneuromedicines for degenerative, inflammatory, and infectious nervous system diseases. *Nanomed-Nanotechnol.* 2015;11(3):751-767.
9. – Mizrahi M, Friedman-Levi Y, Larush L, Frid K, Binyamin O, Dori D et. al. Pomegranate seed oil nanoemulsions for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases: the case of genetic CJD. *Nanomed-Nanotechnol.* 2014;10(6):1353-1363.
10. – Ballerini C, Baldi G, Aldinucci A, Maggi P. Nanomaterial Applications in Multiple Sclerosis Inflamed Brain. *J Neuroimmune Pharm.* 2015;10:1-13.
11. – Zhan X, Gao M, Yanwen J, Zhang W, Wong WM, Yuan Q et. al. Nanofiber scaffolds facilitate functional regeneration of peripheral nerve injury. *Nanomed-Nanotechnol.* 2013;9:305-315.
12. – Horowitz PM, Chiocca EA. Nanotechnology-Based Strategies for the Diagnosis and Treatment of Intracranial Neoplasms. *World Neurosurg.* 2013;80(1/2):53-55.

13. – Caruso G, Caffo M, Alafaci C, Raudino G, Cafarella D, Lucerna S et. al. Could nanoparticle systems have a role in the treatment of cerebral gliomas? *Nanomed-Nanotechnol.* 2011;7:744-752.

14. – Saceda M, Ventero M, Barberá V, Lucero P, Sanz J, Fernández L et. al. *Nanotechnology based D-aminoacid oxidase enzymatic therapy potentiates the effects of radiotherapy in glioblastoma primary cultures.* Aceptado en el 18th ECCO-40th ESMO European Cancer Congress. Viena, 2015.

ANEXOS

ANEXO 1: ECUACIONES DE BÚSQUEDA

Ecuación 1: ("Nanotechnology"[Mesh]) AND "Neurology"[Mesh]

Ecuación 2: ("Nanotechnology"[Mesh]) AND "Neurodegenerative Diseases"[Mesh]

Ecuación 2.1: ("Nanotechnology"[Mesh]) AND "Alzheimer Disease"[Mesh]

Ecuación 2.2: ("Nanotechnology"[Mesh]) AND "Parkinson Disease"[Mesh]

Ecuación 3: ("Nanotechnology"[Mesh]) AND "Central Nervous System/injuries"[Mesh]

Ecuación 4: ("Nanotechnology"[Mesh]) AND "Nervous System Neoplasms"[Mesh]

ANEXO 2: RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

	1	2	2.1	2.2	3	4
PUBMED	6	98	47	17	2	64
JAMA Network	11	0	5	1	2	1
OVID	175	235	109	53	1	4
ScienceDirect	402	906	1221	968	712	143
SCOPUS	5325	2742	5401	2944	1655	552
SCOPUS (medicina)	1880	893	1453	932	644	276
Web of Science	7	103	85	38	28	2

ANEXO 3: RESUMEN DE APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA NANOTECNOLOGÍA EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Enfermedad	Nanodispositivo	Fármaco/sustancia con la que se combina	Información adicional	Fuente
Alzheimer	Nanoliposomas funcionalizados	Ácido fosfatídico o cardiolipina	Disminuyen los niveles cerebrales de péptido β amiloide (efecto <i>hundimiento</i>). Tienen una alta afinidad por el péptido β amiloide y disminuyen la toxicidad del fármaco <i>in vitro</i>	4
	Nanoliposomas	Anticuerpos monoclonales contra la $A\beta$ proteína	Tienen una alta afinidad por el péptido β amiloide tanto <i>in vitro</i> como <i>ex vivo</i> en muestras post mortem de cerebros de pacientes con Alzheimer	4
		Derivados de curcumina	Tienen una alta afinidad por el péptido β amiloide y disminuyen su agregación <i>in vitro</i>	4
	Fullerenos C60	-	Se están investigando para inhibir la fibrilización del péptido β amiloide; se ha demostrado su eficacia en ratas	4
	Nanopartículas de poliestireno	Quelante de hierro	El tratamiento con quelantes metálicos para proteger contra el daño oxidativo está muy limitado por su hepatotoxicidad y neurotoxicidad. Al combinarlos con nanopartículas, se protege a las neuronas de la toxicidad de los péptidos β amiloides y se inhibe su agregación <i>in vitro</i> sin efectos secundarios significativos	4
	Nanopartículas de polisorbato 80 cubiertas de poli(n-butilcianoacrilato)	Tacrina (inhibidor de la acetilcolinesterasa)	Promueven la función cognitiva residual en modelos animales con Alzheimer	4
	Nanopartículas poliméricas	Curcumina	Su administración intraperitoneal disminuye el daño por las especies reactivas del oxígeno, mientras que su administración oral aumenta significativamente la memoria	7
	Nanopartículas lipídicas sólidas	Piperina	Reducen el estrés oxidativo	7
		Indometacina	Atenúan la muerte celular y suprimen la activación de la microglía	7
Nanotubos de carbono	Acetilcolina	Su efecto terapéutico se basa en la liberación de acetilcolina en el interior de lisosomas neuronales	7	
Parkinson	Nanopartículas de quitosan	Dopamina	Experimentos <i>in vivo</i> con ratas han demostrado que son menos citotóxicas, llegan al cerebro y se acumulan en el <i>striatum</i> más que la dopamina libre	4, 8
	Nanopartículas	Genes	Constituyen una alternativa a los virus en la terapia génica del Parkinson, ya que limita	4

			el riesgo de una respuesta inmunitaria excesiva o de mutagénesis	
	Nanopartículas de lactoferrina modificada	Gen del factor neurotrófico humano	Mejoran significativamente la actividad locomotora, reducen la pérdida de neuronas dopaminérgicas y mejoran los niveles de dopamina en cerebro de ratas	4
	Nanopartículas de polibutil cianoacrilato rodeadas de polisorbato-80	Factor de crecimiento neural	Reducen los síntomas de oligoquinesia, rigidez y temblor	7
	Nanopartículas de poliláctico-co-ácido glicólico-polietilenglicol	Urocortina	Su administración intravenosa atenúan el daño del tracto estriado, y su administración intranasal favorece la recuperación funcional y comportamental	7
	Nanopartículas lipídicas sólidas	Apomorfina	Aumenta la eficacia de la recuperación comportamental	7
	Dendrímeros PEGilados	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF)	Mejoran la actividad locomotora, reducen la pérdida neuronal y potencian el nivel de los neurotransmisores	7
	Inmunoliposomas		Recuperan parcialmente el tracto estriado	7
	Nanodispositivos a modo de andamios (<i>scaffold</i>)	Dopamina	Son implantados en el parénquima del lóbulo frontal. Han sido probados en ratas con resultados satisfactorios	8
	Nanogeles		Han sido probados en ratas con resultados satisfactorios	8
Enfermedades priónicas	Dendrímeros	Poliaminas	Retiran la isoforma priónica al conducirla a los lisosomas para su degradación. La carga permanente positiva de los dendrímeros disminuye su toxicidad	4
	Nanopartículas multicapa de oro	Sulfonatos y aminas primarias	Obstaculizan la acumulación de la isoforma priónica en células de neuroblastoma a bajas concentraciones. Son capaces de atravesar la BHE de murinos y entrar en áreas cercanas a donde se acumulan las isoformas priónicas	4
	Nanoemulsión	Aceite de semillas de granada (que contiene ácido punícico, un potente antioxidante)	En ratones, la nanoemulsión retrasó significativamente la aparición de la enfermedad priónica genética y pospuso la agravación una vez se manifestó. No disminuyó la acumulación de la isoforma priónica, sino que redujo la oxidación lipídica y la muerte neuronal, lo que indica un efecto neuroprotector	9
Esclerosis múltiple/ELA	Fullerenos	-	Enlentecen la progresión de la enfermedad por la disminución de la pérdida axonal y mielínica	8

	Nanopartículas lipídicas sólidas	Riluzol	Presentan gran capacidad de carga del fármaco y menor distribución indiscriminada en ratas	4
	Liposomas	Glucocorticoides y tempamina	Liberan fármacos, crean tolerancia, son celularmente específicas y tienen efecto antioxidante	10
	Nanopartículas de polietilenoimina	-	Liberan fármacos y son celularmente específicas	10
	Nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA)	PEG y partículas inmunomodificadoras con carga negativa	Liberan fármacos, son celularmente específicas e inducen la apoptosis	10
	Nanopartículas de poliestireno	Partículas inmunomodificadoras con carga negativa	Son celularmente específicas e inducen la apoptosis	10

ANEXO 4: RESUMEN DE APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LESIONES DEL SNC (TAMBIÉN INCLUYE LESIONES DE NERVIOS PERIFÉRICOS)

Trastorno/lesión	Nanodispositivo	Fármaco/sustancia con la que se combina	Información adicional	Fuente
Lesión medular	Nanopartículas de silicio PEGiladas	-	Recuperan la conducción en la médula espinal en conejillos de Indias	7
	Nanotubos de carbono	Polietileno glicol	Provocan cierta mejoría en la función locomotora de las patas traseras en ratas	7
Lesión en nervios periféricos	Hidrogel anfipático con un andamiaje de nanofibras autoensamblables	-	A corto y largo plazo hay una mayor protección de las motoneuronas, regeneración axonal, remielinización y regeneración del músculo.	11
Parálisis cerebral infantil	Dendrímeros de poliamidoamina	N-acetilcisteína	Disminuyen la respuesta inflamatoria y mejoran el estado de la sustancia blanca y la función motora en conejos. La aplicación del tratamiento con dendrímeros es entre 10 y 100 veces más eficaz que si se aplicase el fármaco en forma libre	7
Regeneración y	Nanopartículas de	Factor de crecimiento	Estimulan el crecimiento axonal. El polipirrol es biocompatible con células de	5

crecimiento axonal <i>in vitro</i>	silicio mesoporoso en una matriz de polipirrol	nervioso	mamíferos, y permite la liberación del factor de crecimiento en respuesta a un estímulo externo (pH, temperatura, estimulación eléctrica, campo magnético)	
	Nanopartículas magnéticas	Se colocan en el interior de microesferas de alginato que contienen también factor de crecimiento nervioso	Permiten fijar las microesferas en un área determinada y controlar la liberación del factor de crecimiento con un campo magnético	5
	Nanopartículas magnéticas PEGiladas	Fosfolípidos	Promueven el crecimiento de neuritas a bajas concentraciones	5
	Nanopartículas magnéticas	Ligando peptídico β NGF	Promueven el crecimiento de neuritas	5
	Nanotubos de carbono de capa simple	Ácido poli-m-aminobenceno sulfónico y polietileno glicol	Promueven el crecimiento de neuritas	5
		Plasma de oxígeno o de nitrógeno/hidrógeno	Promueven el crecimiento de neuritas	5
		Carga negativa	Aumentan la síntesis de acetilcolina	5
		Polietileno glicol	Promueven el crecimiento de neuritas de neuronas del hipocampo	5
	Nanotubos de carbono de capa múltiple	-	Promueven la extensión de neuritas de neuronas del hipocampo embrionarias	5
		4-hidroxinonenal	Promueven el nacimiento de neuritas	5
		Carga positiva	Promueven la elongación y ramificación de las neuritas	5
		Surfactantes orgánicos	Modifican drásticamente la longitud de los fascículos neuronales y las interconexiones entre neuritas	5
		Poli(L-ácido láctico-co-3-caprolactona)	Aumenta la adhesión, proliferación y crecimiento de neuritas en cultivos de neuronas	5
Puntos cuánticos	Factor de crecimiento nervioso	Retienen la actividad biológica, estimulan los receptores Trk e inician la diferenciación neuronal	5	

ANEXO 5: RESUMEN DE APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA NANOTECNOLOGÍA EN NEOPLASIAS NEUROLÓGICAS

Nanodispositivo	Fármaco/sustancia con la que se combina	Tipo de tumor	Información adicional	Fuente
Liposomas	Cytarabina combinada con temozolomida	Glioblastoma multiforme, glioma, astrocitoma, tumor cerebral	Fase de ensayo clínico I/II	6
	Cytarabina combinada con metotrexato	Metástasis del SNC, metástasis cerebrales, metástasis leptomenígeas	Fase de ensayo clínico II	6
	Irinotecan	Glioblastoma, gliosarcoma, astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, oligoastrocitoma anaplástico mixto, astrocitoma maligno NOS	Fase de ensayo clínico I	6
	Vincristina	Neuroblastoma, tumores cerebrales	Fase de ensayo clínico I/II	6
	Doxorrubicina combinada con Trastuzumab	Metástasis cerebrales, glioma maligno	Fase de ensayo clínico I/IIa	6
Implante con liberación sostenida por carmustina (CASANT)	Carmustina	Astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, oligoastrocitoma anaplástico, glioblastoma	Fase de ensayo clínico III	6
	Carmustina	Astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, oligoastrocitoma anaplástico, glioblastoma	Fase de ensayo clínico III	6
Obleas	Carmustina combinada con radiación, bevacizumab y temozolomida	Glioblastoma multiforme, gliosarcoma	Fase de ensayo clínico II	6
	Carmustina	Glioma maligno	Fase de ensayo clínico I/II	6
	Carmustina combinada con 5-ALA	Glioblastoma	Fase de ensayo clínico II	6
Nanopartículas	Ferumoxitol combinado con bevacizumab y dexametasona	Neoplasias cerebrales	Fase de ensayo clínico I	6
	Etirinotecan pegol	Astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma	Fase de ensayo clínico II	6
Nanopartículas de óxido de hierro	Clorotoxina	Meduloblastoma	Son capaces de atravesar la BHE sin alterarla y unirse	12

envueltas por un copolímero de polietileno glicol- quitosano			específicamente a un tumor sólido en ratones, aunque aún no se ha demostrado un efecto en la supervivencia	
Nanopartículas de hierro	-	Linfoma del SNC	Podrían mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad	12
Nanopartículas de óxido de hierro y polietileno glicol conjugado con quitosano	Fragmento de anticuerpo anti-CD20	Linfoma primario del SNC	Son estables durante al menos una semana en medio biológico y se unen selectivamente y entran en las células CD20 positivas, lo que puede incrementar la eficacia del tratamiento.	12
Nanoesferas de oro y silicio	Anticuerpo contra el factor de crecimiento epidérmico humano	Meduloblastoma	Consiguen la muerte celular <i>in vitro</i> tras aplicar radiación láser	13
	Anticuerpo contra el receptor alfa 2 interleuquina-13	Gliomas	Consiguen la muerte celular <i>in vitro</i> en las líneas celulares de gliomas U373 y U87	13
Nanotubos de carbono	Anticuerpos monoclonales	Gliomas	Provocan daño selectivo mediante terapia fototermal <i>in vitro</i>	13
	Genes, fragmentos pequeños de ADN o ARN pequeños de interferencia	Tumores a los que se aplique terapia génica	Permiten llevar a cabo la terapia génica con menor riesgo de toxicidad o mutagénesis que si se utilizan virus	13
Dendrímeros	Paclitaxel	Gliomas	El dendrímero libre no es citotóxico, y el dendrímero cargado no causa ningún efecto en las células no tumorales <i>in vitro</i>	13

Formulaciones de nanopartículas	Paclitaxel	Tumores cerebrales y del SNC	Fase de ensayo clínico I. Disminuyen la permeabilidad vascular del tumor	13
Nanopartículas cubiertas de polisorbato	Doxorrubicina	Glioblastoma	Incrementan el tiempo de supervivencia en ratones y en algunos casos remisión a largo plazo, sin observarse neurotoxicidad	13
Liposomas	Topotecán	Glioblastoma multiforme	Aumentan la supervivencia 20 veces en ratones	13
	Doxorrubicina y receptores IL-13	Gliomas	Inhiben el crecimiento en animales	13
Nanoconjugados	Ácido polimálico y anticuerpos monoclonales	Gliomas	Constituyen un tratamiento efectivo en animales	13
Nanopartículas	Indometacina	Gliomas	Reducen significativamente la mitosis y la proliferación microvascular en ratas	13
Nanopartículas PEGiladas	Albúmina y plásmido codificador de ligando del factor de necrosis tumoral Apo2	Gliomas	El plásmido es incorporado a la célula cancerosa, inhibiendo el crecimiento tumoral y prolongando la supervivencia en murinos	13
Nanopartículas con un núcleo de magnetita cubierto por Dietilaminoetil-celulosa	Enzima DAO (D-aminoácido oxigenasa)	Glioblastoma multiforme	Aumentan la muerte celular en glioblastoma multiforme <i>in vitro</i> , sobre todo cuando se combinan con radioterapia	14