

RESUMEN

Ya que la Barrera Hematoencefálica (BHE) tiene una importante función protectora, muchos principios activos con actividad farmacológica no son capaces de atravesarla. El empleo de vectores, como nanopartículas poliméricas, consigue favorecer el paso de los mismos al tejido diana (cerebro). Hay diferentes mecanismos de transporte que pueden ser utilizados por las nanopartículas para atravesar la BHE. La funcionalización de los nanosistemas permite que sean reconocidos por los mecanismos de transporte lo que puede significar una importante mejora en el tratamiento del Alzheimer y otras patologías.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el tratamiento de las patologías del sistema nervioso central resulta complejo y poco efectivo. Una de las principales razones es la presencia de la BHE. Aún así, cada día aparecen nuevos estudios que nos permiten comprender la estructura de esta barrera un poco mejor y poder desarrollar nuevos sistemas de liberación de fármacos que alcancen el cerebro aprovechando los mecanismos de transporte de la propia barrera. En la actualidad hay varios mecanismos para lograr superarla, el método que más se está estudiando es el empleo de nanopartículas. De los muchos tipos de nanopartículas, las que parecen dar mejores resultados son las poliméricas, por ser menos rígidas y densas y por su fácil funcionalización y la encapsulación de una gran variedad de principios activos. Este tipo de formulaciones se están empleando con bastante éxito para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer.

OBJETIVOS

- Revisión bibliográfica de nanopartículas poliméricas funcionalizadas para el tratamiento del Alzheimer
- Estudio de la barrera hematoencefálica y las alteraciones que sufre en pacientes con Alzheimer
- Estudio de los mecanismos de transporte de sustancias al cerebro

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión e investigación bibliográfica a partir de distintas bases de datos (PubMed, Science Direct, Medline y CIMA de la Agencia Española de Medicamentos). Las publicaciones elegidas están centradas en el tratamiento del Alzheimer empleando nanopartículas poliméricas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

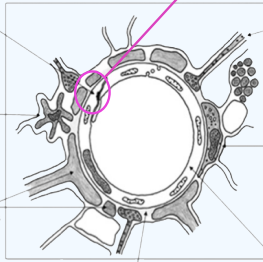
Barrera Hematoencefálica

Regula transporte selectivo
Protección ante sustancias tóxicas
Metabolismo de sustancias

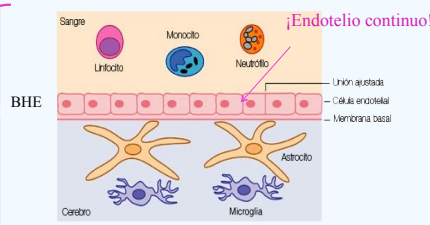
Estructura de la BHE

Funciones en los mecanismos de ruptura de la BHE (por su naturaleza de macrófago)

Refuerzan y mantienen las Uniones Estrechas



Matriz extracelular



Terminación axonal

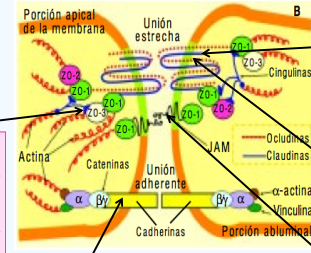
Apoyo estructural
Estabilidad a la pared vascular
Actúan en angiogénesis
Evitan apoptosis del endotelio

Pericito

Componente fundamental
Cada borde se une al de la célula contigua, sellando la hendidura intercelular

Endotelio

Estructura de las Uniones Estrechas



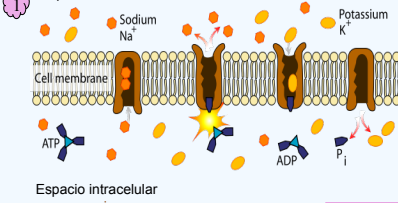
Claudina: es el componente principal de las uniones estrechas. Se unen por su dominio carboxilo terminal a las proteínas citoplasmáticas ZO-1, ZO-2, ZO-3.

Occludina: su unión con claudina de células vecinas da lugar a la barrera paracelular. También se asocian con las proteínas ZO. Proteína reguladora capaz de alterar la permeabilidad paracelular.

La cadherina se une mediante catenina a la actina y esta a su vez se une con todas las proteínas citoplasmáticas dando uniones adherentes que mantienen la integridad estructural y funcional de la BHE.

Mecanismos de transporte

1. Espacio extracelular



2. Mediado por transportadores

Transporte de iones: permite obtener la energía suficiente para el alto número de mitocondrias que hay en la BHE, también mantiene el pH necesario.

Mediado por transportadores: empleado para la obtención de nutrientes, incluye GLUT1 (transporte de glucosa), L1 (aa esenciales), CNT2 o MCT1 (cuerpos cetónicos).

Transporte activo de salida: son los ATPBC, uno de los principales es la P-gp. Se expresan también varias proteínas asociadas multiresistentes a fármacos que colaboran para reducir la entrada de fármacos y sustancias tóxicas.

Mediado por receptor: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

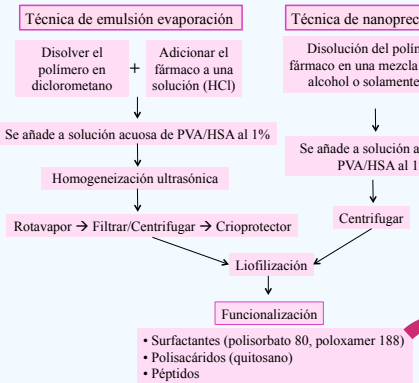
Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

Mediado por receptores: permiten la entrada y salida de péptidos y proteínas de mayor tamaño.

Mediado por caveolas: son invaginaciones de la membrana plasmática ricas en proteínas y lípidos. Regulan endocitosis, transcitosis y señalización en microdominios con base lipídica de la BHE.

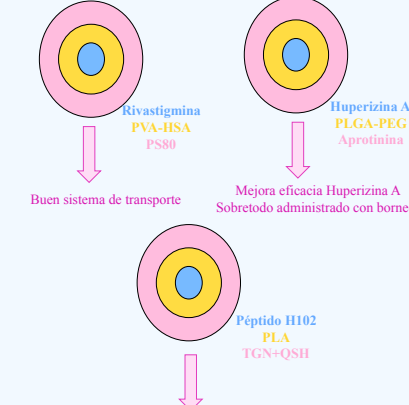
Nanopartículas: elaboración y funcionalización



Resultados de Estudios de Elaboración y Funcionalización:

- Polisorbato 80: adsorbe ApoA y ApoE, dando endocitosis mediada por receptor y llegando hasta parénquima cerebral. Eficacia en estudio de glioblastomas.
- Poloxamer 188: adsorben ApoA-1, da endocitosis mediada por receptor. Tasa de eliminación mayor.
- Quitosano: mayores nivel de entrada al cerebro que P188. No eran transportadas hasta el tejido cerebral.
- P80-PLGA fueron las que mostraron mayor tiempo en circulación sanguínea.
- Citotoxicidad: solo hay peligro cuando se supera la concentración crítica micelar.
- Mejor vía de administración: arteria carótida.
- PLGA-PS80 es la combinación más efectiva.

Nanopartículas: tratamiento del Alzheimer



Incremento del paso del péptido H102 conjugadas con ambos péptidos Respecto a sin funcionalizar o funcionalizado solo con TGN

CONCLUSIONES

- ✓ El empleo de nanopartículas funcionalizadas es una prometedora herramienta para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.
- ✓ La nanotecnología permite modificar las características farmacocinéticas de numerosos agentes activos aumentando su distribución en el cerebro, mejorando su eficacia terapéutica y reduciendo los efectos adversos.

Cada nuevo estudio aporta mejores resultados:

- Mejor eficacia terapéutica
- Selección de las mejores combinaciones de: fármaco + transportador + moléculas de funcionalización

BIBLIOGRAFÍA

- Escobar, A., Gómez, B., 2008. Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. Revista Mexicana de Neurociencia Septiembre-Octubre, 9(5): 395-4.
- Wohlfart, S., Gelperina, S., Kreuter, J., 2012. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. Journal of Controlled Release 161, 264-273.
- Ballabh, P., Braun, A., Nadergaurd, M., 2004. The blood-brain barrier: an overview Structure, regulation, and clinical implications. Neurobiology of Disease 16, 1-13.
- Zlokovic, B.V., 2008. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. Neuron 57, 178-201.
- Steinger, S.C., Kreuter, J., Khalansky, A.S., Skidan, I.N., Bobruskin, I.N., Smirnova, Z.S., Severin, S.E., Uhl, R., Kock, M., Geiger, K.D., Gelperina, S.E. 2004. Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicin-loaded nanoparticles. Int. J. Cancer 109, 759-767.
- Tahara, K., Miyazaki, Y., Kawashima, Y., Kreuter, J., Yamamoto, H. 2010. Brain targeting with surface-modified poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) nanoparticles delivered via carotid artery administration. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 77, 84-88.