



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Reposicionamiento de fármacos para la Enfermedad
de Parkinson y estrategias de nanotecnología
farmacéutica para su optimización”**

T E S I S

Que presenta

HÉCTOR HERNÁNDEZ PARRA

Para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

En la especialidad de

FARMACOLOGÍA

Directores de la Tesis:

Dr. BENJAMÍN FLORAN GARDUÑO

Dr. HERNÁN CORTES CALLEJAS

Ciudad de México

Diciembre, 2021

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico otorgado para la realización de este proyecto, con número de becario 1043048.

Este proyecto fue parcialmente financiado por el programa CB A1-S-15759 del CONACYT titulado “Diseño de herramientas de vectorización para nanotransportadores biodegradables y su posible aplicación en enfermedades neurodegenerativas” coordinado por el responsable técnico Dr. Gerardo Leyva Gómez, a quien agradezco todo su apoyo.

Agradezco al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), por la oportunidad y por proporcionarme los medios para la realización de este trabajo considerando las circunstancias debidas a la actual pandemia.

Agradezco al laboratorio 307 de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por permitirme trabajar en el desarrollo de una propuesta experimental y por brindarme un espacio seguro de trabajo a pesar de la contingencia sanitaria por la que actualmente pasamos.

Agradezco a mi director de tesis, el Dr. Benjamín Florán Garduño, por confiar en mí y por sus conocimientos que me brindó para llevar a cabo esta investigación.

Agradezco a mi co-director de tesis, el Dr. Hernán Cortés Callejas, por sus consejos, su paciencia, y su invaluable apoyo durante el desarrollo de este proyecto.

Agradezco de forma especial a mi comité tutorial, el Dr. Carlos Martín Cerda García Rojas y el Dr. Gerardo Leyva Gómez, por sus acertadas contribuciones que hicieron a mi trabajo y por su valioso tiempo compartido.

Agradezco al M. en C. Isaac Hiram Caballero Florán por su amistad, sus consejos y conocimientos compartidos.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis:

A mi madre, Gloria Parra Vargas por ser mi más grande inspiración y a quien le admiro incansablemente su fortaleza, porque a pesar de todos los problemas a los que se ha enfrentado en su vida, nunca se rinde. Madre, tu sonrisa es mi fuerza y tu valentía tu mayor legado hacia mí.

A mi segunda madre Adalí Santos Hernández por ser ese ángel que se preocupa y cuida de mi aun en la distancia, a quien agradezco infinitamente su apoyo y cariño incondicional.

A mis hermanos Jesús Adolfo Hernández Parra, Felipe Hernández Parra y Felipe Hernández Santos, a quienes quiero recordarles que la unión hace la fuerza, y que juntos podemos lograr grandes cosas.

Este logro es de todos ustedes.

“La familia no es algo importante. Lo es todo.”

Michael J. Fox (actor y activista por la cura de la Enfermedad de Parkinson)

ÍNDICE

	<i>Página</i>
1. Resumen/Abstract	6
2. Introducción	8
3. Antecedentes	9
3.1 Enfermedad de Parkinson	9
3.1.1 Prevalencia e incidencia	10
3.1.2 Carga social y económica provocada por la Enfermedad de Parkinson	12
3.1.3 Fisiopatología	13
3.1.4 Alteraciones en los Ganglios Basales	14
3.1.5 Tratamientos para la Enfermedad de Parkinson	16
3.1.6 Complicaciones relacionadas al tratamiento farmacológico	19
3.2 Reposicionamiento de fármacos	20
3.2.1 Ventajas del reposicionamiento de fármacos	22
3.2.2 Polifarmacología	23
3.3 Nanopartículas como vehículo para el transporte de fármacos	24
3.3.1 Nanopartículas coloidales biodegradables	25
3.3.2 Parámetros a considerar en el diseño de nanopartículas	28
3.3.2.1 Tamaño de partícula	28
3.3.2.2 Índice de polidispersión	29
3.3.2.3 Potencial Z	29
3.3.2.4 Morfología	30
3.3.2.5 Carga de fármaco	31
3.3.3 Mecanismos de transporte de nanopartículas a través de la Barrera Hematoencefálica	31
4. Planteamiento del problema	33

5. Objetivos	34
5.1 Objetivo general	34
5.2 Objetivos específicos	34
6. Metodología de investigación	35
7. Resultados y discusión	36
7.1 Reposicionamiento de fármacos en la Enfermedad de Parkinson	36
7.2 Fármacos candidatos a reposicionamiento en la Enfermedad de Parkinson	37
7.3 Fármacos con área de oportunidad para ser reformulados en nanoacarreadores	44
7.4 Estrategias de nanotecnología farmacéutica que pudieran optimizar el reposicionamiento de fármacos en la Enfermedad de Parkinson	45
7.4.1 Nanopartículas poliméricas como estrategia para la entrega de fármacos en el Sistema Nervioso Central	46
7.4.2 Funcionalización de superficie de nanopartículas poliméricas como estrategia para la optimización del transporte hacia el Sistema Nervioso central	47
7.4.3 Parámetros fisicoquímicos óptimos de nanopartículas para la entrega de fármacos en el Sistema Nervioso Central	49
7.5 Propuesta del diseño de nanopartículas	51
8. Conclusión	52
9. Perspectivas	53
10. Bibliografía	53
Anexo 1: artículo publicado	64

1. Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes, y es un padecimiento difícil de tratar. Debido a la falta de tratamientos seguros y efectivos para la EP, el reposicionamiento de fármacos busca encontrar nuevas alternativas de medicación, reduciendo el tiempo y los costos de investigación en comparación con la estrategia tradicional del desarrollo de medicamentos. Actualmente se están proponiendo fármacos con potencial para ser reutilizados para el tratamiento de la EP; sin embargo, una limitante de muchos de éstos para lograr el éxito terapéutico es su incapacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Esta tesis de revisión bibliográfica tuvo como objetivo recopilar evidencia de estos fármacos e identificar aquellos con el potencial de reformularse en nanoacarreadores. Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Science y Scopus de enero de 2015 a julio de 2021, con los descriptores "Enfermedad de Parkinson" y "reposicionamiento de fármacos" o "reutilización de fármacos". El Nilotinib ha demostrado resultados prometedores, aunque recientemente (marzo de 2021) Simuni et al., reportaron que este fármaco no logró incrementar los niveles de dopamina en un ensayo clínico de fase II. Los investigadores asociaron este hallazgo con el hecho de que Nilotinib alcanza una baja concentración en el líquido cefalorraquídeo, lo que indica una penetración cerebral deficiente. En este trabajo sugerimos la reformulación de estos fármacos (con baja capacidad para cruzar la BHE) en nanopartículas (NPs) biodegradables a base de polímeros para optimizar futuros ensayos de reposicionamiento. Adicionalmente, proponemos la funcionalización superficial de NPs como una estrategia complementaria que pudiera favorecer el cruce eficiente a través de la BHE. Se destacan tres características principales que deben ser consideradas para el diseño de NPs dirigidas al Sistema Nervioso Central: tamaño, potencial Z y recubrimiento o funcionalización de superficie.

Abstract

Parkinson's disease (PD) significantly affects patients' quality of life and is a complex condition to treat. Given the lack of safe and effective treatments for PD, drug repositioning seeks to find new medication alternatives, reducing research time and costs compared to the traditional drug development strategy. Different drugs with the potential to be reused for PD treatment are currently being proposed; however, many of them cannot cross the blood-brain barrier (BBB), which represents a limitation to achieving therapeutic success. This bibliographic review thesis aimed to collect evidence for these drugs and identify those that might be formulated into nanocarriers. We carried out a comprehensive search in PubMed, Web of Science, and Scopus from January 2015 to July 2021, with the descriptors "Parkinson's disease" and "drug repositioning" or "drug repurposing". Although Nilotinib has shown promising results, recently (March 2021) Simuni et al. reported that it failed in increasing dopamine levels in phase II clinical trials. The researchers associated this finding with low levels of Nilotinib in cerebrospinal fluid, indicating poor brain penetration. In this work, we suggest reformulating these drugs with a low ability to cross the BBB into biodegradable polymer-based nanoparticles (NPs) to optimize future repositioning tests. We also propose the surface functionalization of NPs as a complementary strategy that could promote efficient crossing through the BBB. Three main characteristics should be considered for the design of NPs aimed at the Central Nervous System: size, Z potential, and surface coverage or functionalization.

2. Introducción

Los desórdenes neurológicos han sido considerados la principal causa de discapacidad de manera general (Feigin et al., 2017). La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en todo el mundo, solo después de la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Saavedra Moreno et al., 2019), y el número de casos ha aumentado considerablemente en los últimos años. En 2016, 6.1 millones de personas con EP fueron registradas en todo el mundo, y solo en ese año causó 211,296 muertes (Dorsey et al., 2018).

A pesar de los avances en la comprensión de esta enfermedad, las terapias disponibles solo alivian los síntomas, pero no detienen la progresión de la enfermedad (Chen et al., 2018). Además de esto, se sabe que los fármacos utilizados para el tratamiento de la EP causan efectos secundarios que pueden llegar a ser tan graves como los síntomas de la propia enfermedad. Por lo tanto, es necesario implementar nuevos métodos de búsqueda para el descubrimiento de fármacos que ofrezcan alternativas de tratamiento más eficaces y seguras. Como resultado de estos esfuerzos, se ha utilizado el reposicionamiento de fármacos, lo cual reduce los costos y los tiempos de investigación en comparación con la estrategia tradicional de desarrollo de fármacos *de novo* (Parisi et al., 2020).

Actualmente, se están explorando numerosos fármacos que podrían ser reutilizados para el tratamiento de la EP, de los cuales algunos han mostrado resultados prometedores (Athauda et al., 2017; Chotibut et al., 2017; Pagan et al., 2020; Rassu et al., 2019; Schaffner et al., 2019; Zhang et al., 2019). Sin embargo, hay fármacos que presentan ciertas limitaciones para lograr el éxito terapéutico, como lo son problemas de biodisponibilidad y la incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). En este trabajo analizamos la información disponible sobre los fármacos propuestos para el reposicionamiento farmacológico en el tratamiento de la EP en los últimos seis años. De esta manera, identificamos aquellos fármacos con limitaciones en su biodisponibilidad y focalización al cerebro, y proponemos estrategias de nanotecnología farmacéutica para nuevos estudios de reposicionamiento de estos fármacos. Por lo tanto, el presente trabajo puede resultar de gran interés para

investigadores dedicados al desarrollo y mejora de vehículos para el transporte de fármacos hacia el Sistema Nervioso Central (SNC), ya que busca orientar contextualmente el diseño de nanopartículas (NPs) poliméricas enfocadas al tratamiento de la EP, con especial interés en la reutilización de fármacos.

3. Antecedentes

3.1 Enfermedad de Parkinson

La EP fue descrita por primera vez por el Dr. James Parkinson en 1817 en su ensayo sobre la parálisis agitante (Parkinson, 2002). Es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza principalmente por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la Substancia Nigra pars compacta (SNpc). La EP puede llegar a ser altamente discapacitante debido a los síntomas motores, como el temblor asimétrico en reposo lentamente progresivo, la rigidez muscular, la inestabilidad postural y la bradicinesia, que también son llamados síntomas cardinales (Jankovic, 2008). Se ha considerado que estas manifestaciones motores se vuelven evidentes cuando ha ocurrido la muerte de aproximadamente 50-70% de las neuronas dopaminérgicas (Simon et al., 2020). Por otra parte, también se presentan síntomas no motores que incluyen depresión, estreñimiento, anosmia y trastornos del sueño, los cuales pueden manifestarse años antes de los trastornos motores. De igual manera, durante estadios avanzados de la enfermedad, pueden aparecer otros síntomas no motores sumamente discapacitantes, como la disfunción autonómica, el dolor y el deterioro cognitivo (Simon et al., 2020; Sung & Nicholas, 2013).

Aunque se desconoce la causa principal de la EP, el riesgo de desarrollar esta enfermedad se ha asociado a factores biológicos (como la edad y el sexo), factores genéticos (como la presencia de polimorfismos o mutaciones en proteínas específicas) y factores ambientales (p. ej. El consumo de agua de pozo, la exposición a metales pesados y pesticidas como rotenona y paraquat) (Gatto et al., 2009; Nandipati & Litvan,

2016; National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2020; Silver et al., 2020; Tanner et al., 2011).

3.1.1 Prevalencia e incidencia

La EP afecta alrededor del 1% de la población mayor de 60 años y hasta al 5% de mayores de 85 años, la prevalencia es aproximadamente 1.4 veces mayor en hombres que en mujeres (Cerri et al., 2019; Dorsey et al., 2018; Tysnes & Storstein, 2017). La incidencia de la enfermedad incrementa con el envejecimiento de la población; por lo tanto, ya que la esperanza de vida ha aumentado en los últimos años, se espera que el número de casos de EP también aumente. A nivel mundial, se estima que en el 2020 había 9.4 millones de personas con EP (Maserejian et al., 2020), y que para el 2040 el número de casos será aproximadamente de 13 millones (Dorsey et al., 2018). Aproximadamente el 90% de los casos de EP son de causa esporádica (no se sabe su origen), mientras que 10% de los casos se han asociado a mutaciones genéticas (casos también conocidos como EP familiar) (Cerri et al., 2019).

En E.U.A, al menos hasta el 2010 se calculó una prevalencia de 680,000 personas con EP, para el 2020 se estimaron 930,000 casos, y para el 2030 se estiman 1,238,000 casos según las proyecciones de población de la Oficina del Censo de E.U.A (Marras et al., 2018; Maserejian et al., 2020). También se han observado variaciones regionales en la prevalencia, lo que podría sugerir una posible asociación de factores ambientales, nutricionales y de estilo de vida en la patogénesis de la EP.

En México no hay cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia de la EP. Sin embargo un estudio realizado por Rodríguez-Violante et al., (2019) estimó que la incidencia de la EP en la población mexicana aumenta con la edad y es más frecuente en hombres que en mujeres, al igual que lo reportado a nivel mundial. Martínez-Ramírez et al., (2020) utilizaron datos del Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología de México, y estimaron las proyecciones de la EP para años próximos, así como su distribución geográfica en nuestro país. La incidencia anual en México fue de 10.8 por cada

100,000 habitantes al menos en el 2018, y los estados con mayor incidencia fueron Sinaloa, Colima, y Durango. Martínez-Ramírez et al., (2020) también estimaron que para el 2023 la incidencia de EP será de 14.9 por cada 100,000 habitantes. La figura 1 muestra la distribución geográfica de EP en el 2018, en donde se observa mayor incidencia de EP en ciertas regiones, lo cual apoya los argumentos de un posible impacto ambiental, nutricional y de estilo de vida en la patogénesis de la EP.

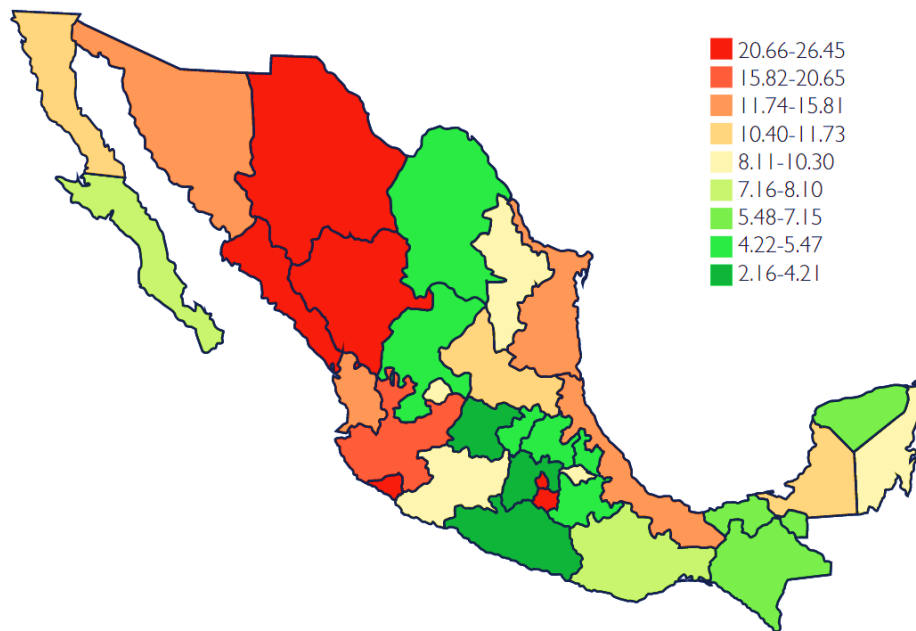


Fig. 1 Incidencia de la EP en México (2018). Los estados con mayor incidencia fueron los de las regiones noroeste y occidente del país. (modificada de Martínez-Ramírez et al., 2020)

3.1.2 Carga social y económica provocada por la Enfermedad de Parkinson

Los síntomas motores y no motores en la EP pueden llegar a ser tan incapacitantes que afectan gravemente la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) del paciente. El efecto incapacitante y progresivo de la EP ocasiona que los pacientes requieran de otras personas (cuidadores) para poder realizar sus actividades diarias. La carga para estos cuidadores es un tema amplio ya que deben brindar apoyo emocional, físico y social a los pacientes. El apoyo requerido es mayor a medida que progresa la EP, tanto que la QoL de los cuidadores puede verse seriamente afectada, desarrollando estrés, ansiedad, depresión y otros problemas de salud (Martinez-Martin et al., 2012). La carga económica de la EP recae principalmente en los pacientes y sus familiares, aunque también representa una carga significativa para los sistemas de salud de cada país. En un estudio realizado por Yang et al., (2020) estimaron que en E.U.A al menos hasta el 2017, la EP representó una carga económica total de \$51.9 billones de dólares; la carga total incluye costos médicos directos de \$25.4 billones y \$26.5 billones en costos indirectos y no médicos. En ese mismo estudio se proyectó una carga económica total para el año 2037, superior a los \$79 billones de dólares. El aumento en las estimaciones de prevalencia de la EP estima una creciente carga económica y social (Maserejian et al., 2020). Además, considerando que cuanto mayor es la progresión de la EP, mayor es el costo económico, son necesarios y urgentes nuevos tratamientos que sean seguros, eficaces, de bajo costo y capaces de detener o retrasar la progresión de la enfermedad. De esta manera se podrá reducir la carga futura que pudiera provocar la EP.

3.1.3 Fisiopatología

La EP se caracteriza por la degeneración progresiva de neuronas dopaminérgicas de la SNpc que proyectan hacia el cuerpo estriado y hacia otros núcleos cerebrales. Esta degeneración de neuronas se acompaña de la pérdida de fibras nerviosas y sinapsis (Benazzouz et al., 2014). Un hallazgo histopatológico común es la presencia de cuerpos de Lewy, que son inclusiones intraneuronales formadas por agregados insolubles de la proteína α -sinucleína plegada anormalmente (Martínez Fernández et al., 2016). En general, la base fisiopatológica de la EP es la disfunción de los ganglios basales debido a la pérdida de dopamina, su modulador central (Martínez Fernández et al., 2016) (véase en sección 3.1.4).

Tanto los factores genéticos (en la EP familiar) como los factores ambientales (en la EP esporádica) (Fig. 2) convergen en vías específicas, incluida la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la agregación de proteínas, la autofagia alterada y la neuroinflamación, que dan lugar a las manifestaciones clínicas de la EP (Z. Chen et al., 2020; Simon et al., 2020). La activación de la proteína c-Abl (Abelson tirosina quinasa) está relacionada con diversas vías patogénicas que podrían conducir a la muerte neuronal en respuesta al estrés oxidativo en la EP (Fig. 2). El estrés oxidativo se ha considerado como un proceso clave tanto en la EP esporádica como en la EP familiar. La proteína c-Abl actúa como un sensor de estrés oxidativo que al activarse es capaz de generar múltiples señales río abajo que conducen principalmente a la inactivación de la parkina, activación de la p38 α y la fosforilación de α -sinucleína. La inactivación de la parkina provoca la acumulación de sustratos patógenos (PARIS y AIMP2) que conducen a la muerte neuronal. La activación de p38 α y la fosforilación de α -sinucleína están potencialmente relacionadas con la citotoxicidad y la muerte neuronal (Brahmachari et al., 2017). En este sentido, la inhibición de la proteína c-Abl podría representar un potente blanco terapéutico para la EP (Abushouk et al., 2017; Karuppagounder et al., 2014).

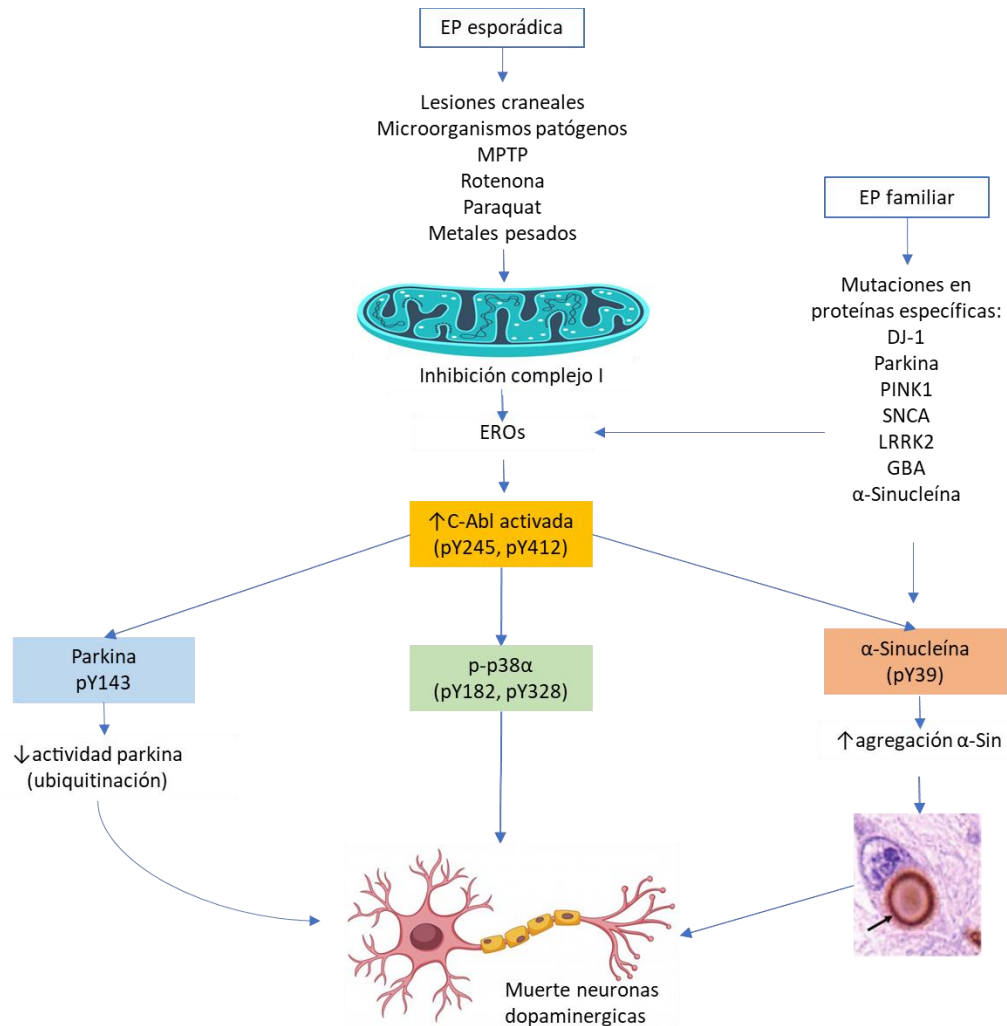


Fig. 2 Fisiopatología de la EP. Los factores ambientales y genéticos influyen en la fisiopatología de la EP al afectar vías comunes, incluida la función mitocondrial, el estrés oxidativo, la agregación de α -sinucleína y las vías de degradación de proteínas anormales. (modificada de Brahmachari et al., 2017 y Simon et al., 2020)

3.1.4 Alteraciones en los Ganglios Basales

Los ganglios basales son núcleos subcorticales que incluyen el núcleo estriado (formado por el caudado y el putamen), el núcleo subtalámico (NST), el globo pálido

en su porción externa (Gpe) e interna (Gpi), la substantia nigra pars reticulata (SNr), la SNpc y el núcleo ventro-lateral del tálamo (Fig. 3a) (Martínez Fernández et al., 2016). Los ganglios basales están implicados en tres circuitos: el motor, el límbico y el asociativo o cognitivo. La porción dorso-lateral de los ganglios basales constituye el circuito motor (Obeso et al., 2008). Estos núcleos están relacionados anatómicamente y funcionalmente, mediante proyecciones al tálamo desde el núcleo de salida principal (el complejo Gpi/SNr) constituyen una red que proyecta hacia la corteza cerebral, específicamente sobre la corteza motora primaria y sobre el área motora suplementaria, que a su vez permite regular la ejecución de los movimientos voluntarios (Fig. 3b).

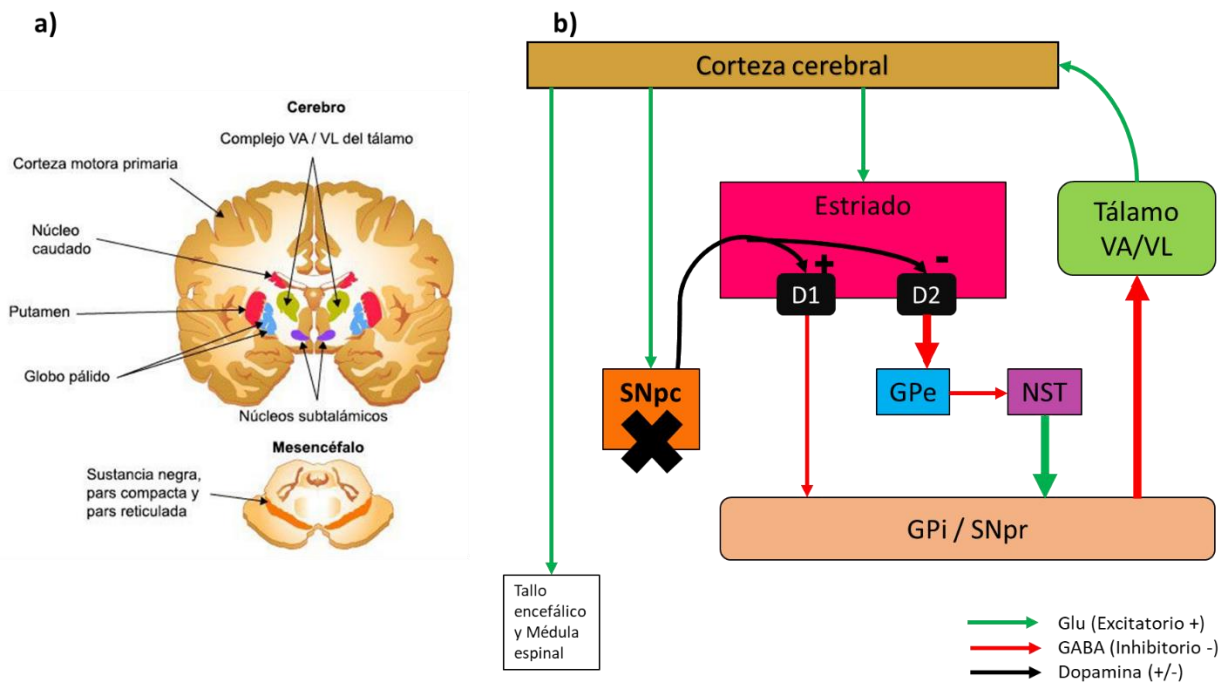


Fig. 3 a) Localización de ganglios basales en el cerebro a través de un corte coronal y en un corte trasversal a nivel del mesencéfalo. b) Circuito motor y vía directa (mediada por los receptores D1) e indirecta (mediada por los receptores D2).

La dopamina es un neurotransmisor que se produce en las neuronas de la SNpc y se libera en el cuerpo estriado para producir movimientos uniformes y deliberados (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2020). En este contexto, la falta de dopamina produce anomalías en la actividad nerviosa dentro del cerebro que provocan trastornos del movimiento. La pérdida de estimulación dopaminérgica lleva a la alteración del circuito motor, provocando una potenciación de la llamada vía indirecta o “inhibidora del movimiento” sobre la vía directa o “facilitadora del movimiento” (Fig. 3b). De igual manera, la falta de dopamina conduce a un incremento de la tasa de descarga del NST y del complejo Gpi/SNr; por lo tanto, hay una mayor inhibición del tálamo, lo que promueve una disminución de la comunicación tálamo-cortical que como efecto final tiene los trastornos del movimiento característicos de la EP (Martínez Fernández et al., 2016).

Algunos reportes estiman que los síntomas clínicos motores aparecen cuando hay una pérdida de más de la mitad (50-70%) de las neuronas dopaminérgicas (Simon et al., 2020). Este efecto retardado sobre los síntomas motores se debe a que el cuerpo estriado rio abajo de la SNpc desencadena mecanismos compensatorios, que pueden responder hasta cierto grado, ya que eventualmente, las neuronas en el cuerpo estriado también empiezan a morir (Zeng et al., 2018).

3.1.5 Tratamientos para la Enfermedad de Parkinson

Actualmente, ningún tratamiento es capaz de curar o detener la progresión de la EP. Los tratamientos disponibles se limitan a controlar los signos y síntomas de la enfermedad, lo que permite a los pacientes mejorar su QoL al menos durante un tiempo y dependiendo de la progresión de la enfermedad en cada individuo. Las opciones de tratamiento incluyen terapias quirúrgicas y farmacológicas.

Tratamientos quirúrgicos: Tales como la estimulación cerebral profunda, el ultrasonido enfocado y las terapias de reemplazo celular. Muchos pacientes con enfermedad de moderada a avanzada, y en condiciones en las que no responden a la terapia farmacológica, recurren a estos tratamientos. Sin embargo, en estos tipos de tratamientos se deben considerar aspectos esenciales como el costo y el riesgo, los cuales son generalmente muy elevados. Su éxito depende de la selección adecuada de pacientes y de la experiencia y habilidad del cirujano para optimizar resultados y minimizar complicaciones (Jankovic & Tan, 2020). En este sentido, es preferible utilizar terapias menos invasivas, más económicas y de menor riesgo, por lo que las terapias farmacológicas se utilizan como tratamientos de primera elección.

Tratamientos farmacológicos: La mayoría de los fármacos empleados en la EP se han centrado en restaurar la transmisión dopaminérgica neuronal. Sin embargo, también se utilizan fármacos dirigidos a los sistemas glutamatérgico, noradrenérgico, serotoninérgico y colinérgico, que también juegan un papel fundamental en los circuitos de los ganglios basales.

Tratamiento de síntomas motores:

Levodopa. Es un precursor oral de la dopamina y hasta la fecha se considera el “estándar de oro” en el tratamiento de la EP, ya que es el fármaco más eficaz para el tratamiento de las manifestaciones motoras (Martínez Fernández et al., 2016).

Agonistas dopaminérgicos. Actualmente solo se utilizan agonistas dopaminérgicos no ergóticos (distintos de los derivados del cornezuelo del centeno), que incluyen pramipexol, ropinirol, rotigotina y apomorfina. Estos fármacos pueden utilizarse como monoterapia para los síntomas motores, como terapia complementaria cuando los síntomas motores no están siendo controlados por la levodopa o cuando esta produce fluctuaciones motoras (Latt et al., 2019).

Anticolinérgicos. Como el trihexifenidilo y la benztropina, que antagonizan los efectos de la acetilcolina en los receptores muscarínicos postsinápticos de las interneuronas estriatales. Estos fármacos se utilizan principalmente para reducir el temblor y no tienen ningún efecto sobre las bradicinesias (Jankovic & Tan, 2020).

Antiglutamatergicos. La amantadina (un antagonista del receptor de glutamato NMDA), actualmente es el fármaco principal para tratar las discinesias inducidas por levodopa (LID, por sus siglas en inglés). Una formulación de liberación prolongada de amantadina, puede mejorar las discinesias y las fluctuaciones motoras (Jankovic & Tan, 2020).

Inhibidores de monoaminoxidasa (IMAO). Incluyen a la selegilina, la rasagilina y la safinamida. Aunque se usan con más frecuencia en la EP leve y temprana, estos IMAO también son efectivos en pacientes con EP moderadamente avanzada con complicaciones motoras relacionadas con la levodopa (Jankovic & Tan, 2020; Schapira et al., 2017).

Antagonistas del receptor de adenosina A2A. Como la istradefilina, que es un tratamiento complementario a la levodopa/carbidopa en pacientes con EP que experimentan episodios inactivos. Los episodios de inactividad se caracterizan por la baja respuesta al fármaco y la intensificación de los síntomas durante ciertos periodos (Torti et al., 2018).

Inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMTI). Como la entacapona, la tolcapona y la opicapona. Estos fármacos bloquean la degradación periférica de la levodopa y la degradación central de levodopa y dopamina, aumentando los niveles centrales de estas sustancias (Jankovic & Tan, 2020).

Tratamiento de síntomas no motores:

Los pacientes con EP desarrollan una amplia variedad de síntomas no motores, que incluyen depresión, ansiedad, apatía, psicosis, trastornos del sueño, estreñimiento, por nombrar algunos. Cada uno de estos síntomas debe tratarse de

forma particular. Por ejemplo, el donepezilo, la rivastigmina y la memantina proporcionan un beneficio modesto en pacientes con demencia asociada a la EP (Jankovic & Tan, 2020). Por otra parte, la pimavanserina, un agonista inverso de la serotonina con alta afinidad por el receptor 5-HT_{2A} (Cummings et al., 2014), fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar las alucinaciones y delirios asociados con la EP.

3.1.6 Complicaciones relacionadas al tratamiento farmacológico

Los fármacos actualmente disponibles para la EP pueden mejorar significativamente los síntomas; sin embargo, la eficacia de estos fármacos tiende a disminuir y aparecen complicaciones relacionadas con el uso prolongado. Dichas complicaciones incluyen fluctuaciones motoras y no motoras, LID, trastornos del control de impulsos (TCI), síndrome de desregulación dopaminérgica, síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina, síndrome de abstinencia a la levodopa, entre otros (Pirtošek et al., 2020). Entre los efectos adversos más recurrentes, en general, se encuentran; para los agonistas dopaminérgicos, somnolencia, náuseas, vómitos, mareos, hinchazón de las piernas y sudoración; para los COMTI, discinesias, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, alucinaciones, somnolencia, sequedad de boca y dolor abdominal; para los IMAO-B, mareos, somnolencia, ardor de estómago, náuseas, y pérdida de peso. Además, fármacos específicos pueden desarrollar efectos adversos graves como la amantadina, que puede provocar mareos, alucinaciones, y confusión; la amantadina de liberación prolongada, puede provocar estreñimiento, caída del cabello, y posibles exacerbaciones de insuficiencia cardíaca; el trihexifenidilo, puede provocar deterioro cognitivo, visión borrosa, y retención urinaria; entre otros (Jankovic & Tan, 2020). Los TCI, como el trastorno del juego patológico, el trastorno de compras compulsivas y el trastorno hipersexual, se han asociado a fármacos, como la levodopa, la amantadina, la rasagilina y los agonistas dopaminérgicos (Antonini et al., 2016; Gatto & Aldinio, 2019). Es oportuno destacar que algunos de los efectos secundarios aquí mencionados pueden llegar a ser incluso más incapacitantes que los efectos de la propia EP.

Como se mencionó anteriormente, la levodopa sigue siendo el "estándar de oro" en el tratamiento de la EP, incluso, la respuesta a la levodopa se utiliza como parte del diagnóstico de la enfermedad. Desafortunadamente, el tratamiento prolongado con levodopa lleva a la pérdida de su eficacia y los pacientes desarrollan tolerancia al fármaco. Además, su uso prolongado está asociado a efectos secundarios como fluctuaciones en la respuesta y LID, lo que representa una desventaja significativa de la terapia continua (Leyva-Gómez et al., 2015). Las LID son discinesias diferentes a las que se presentan característicamente con la progresión natural de la EP (Pirtošek et al., 2020). Las fluctuaciones relacionadas con la levodopa tienen diversas manifestaciones clínicas, las fluctuaciones no motoras generalmente preceden o acompañan a las fluctuaciones motoras (Pistacchi et al., 2017). Entre las fluctuaciones motoras, la de aparición más temprana es el "wearing-off" (deterioro al final de la dosis), que se caracteriza por un acortamiento progresivo del período entre la ingesta de una y otra dosis de levodopa (Olanow et al., 2009).

El uso de fármacos en la EP debe ser estrictamente vigilado y antes de medicar se deben tener en cuenta las condiciones clínicas en que se encuentra el paciente. Por ejemplo, los agonistas dopaminérgicos pueden usarse con mucha precaución en personas mayores, con deterioro cognitivo y/o hipotensión ortostática, pero deben evitarse totalmente cuando hay antecedentes de TCI o psicosis (Latt et al., 2019). Por lo tanto, debido a la pérdida de eficacia y a los múltiples efectos secundarios a los que se han asociado los fármacos utilizados en el tratamiento de la EP, es necesario implementar métodos de búsqueda para el descubrimiento de fármacos que ofrezcan alternativas de tratamiento más seguras y eficaces.

3.2 Reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento o reutilización de fármacos consiste en proporcionar un nuevo uso terapéutico a un fármaco existente y previamente aprobado para una indicación terapéutica distinta. Esta es una estrategia ampliamente utilizada en los últimos años como alternativa al desarrollo de fármacos de *novo* (Athauda & Foltynie,

2018; Parisi et al., 2020). La reutilización de fármacos se está posicionando como una alternativa atractiva para la comunidad científica y la industria farmacéutica (Casu et al., 2020), y puede ser de mayor interés para las organizaciones de financiamiento de la salud (Parsons, 2019).

El desarrollo de medicamentos de *novo* se ha vuelto cada vez más desafiante ya que aproximadamente el 90% de los medicamentos no alcanzan el éxito durante los ensayos clínicos de fase I, lo que hace que este proceso sea muy riesgoso, además de que requiere de una alta inversión económica y de largos periodos de tiempo de investigación (Von Eichborn et al., 2011). Debido al alto riesgo y la baja probabilidad de éxito de la estrategia tradicional del desarrollo de fármacos, las compañías farmacéuticas exploran cada vez más el reposicionamiento de fármacos (Athauda & Foltynie, 2018). Al menos hasta el 2014 se estimó que aproximadamente un tercio de las aprobaciones de medicamentos en E.U.A fueron para fármacos reutilizados, y se calculó que estos medicamentos generaron aproximadamente el 25% de los ingresos anuales de la industria farmacéutica (Jin & Wong, 2014; Naylor & Schonfeld, 2014; Talevi & Bellera, 2020).

Históricamente, muchos fármacos han sido reutilizados con éxito. Algunos ejemplos de reposicionamiento exitoso son: el sildenafil, que se estudió inicialmente para su uso en la hipertensión y angina de pecho, pero se reposicionó para tratar la disfunción eréctil (Von Eichborn et al., 2011); la talidomida, desarrollada en la década de 1950 como sedante para mujeres embarazadas, posteriormente fue reposicionada como terapia para la lepra y en el 2006 fue aprobada por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple (Rahmat et al., 2019); el rituxan, inicialmente fue indicado para el linfoma no Hodgkin y después fue aprobado para la leucemia linfocítica crónica y la artritis reumatoide (Dudley et al., 2011); finalmente, la amantadina se desarrolló inicialmente como antiviral (para la influenza tipo A) y ha sido reposicionado para el tratamiento de la EP (Lee & Kim, 2016).

Más recientemente, el reposicionamiento de fármacos se ha utilizado como una estrategia de emergencia para encontrar tratamientos de forma apremiante a enfermedades emergentes como es el caso de la actual pandemia del COVID-19. El

reposicionamiento de fármacos también se utiliza para aquellas enfermedades difíciles de tratar, incluyendo las neurodegenerativas como es la EP.

3.2.1 Ventajas del reposicionamiento de fármacos

El reposicionamiento de fármacos tiene ciertas ventajas respecto a la estrategia tradicional del desarrollo de fármacos, principalmente ofrece la posibilidad de reducir el riesgo, el tiempo y los costos de inversión. El costo total de llevar un medicamento de *novo* al mercado se estima entre 1 y 2 billones de dólares, mientras que el tiempo promedio requerido desde el descubrimiento del fármaco hasta el lanzamiento al mercado es de 12 a 16 años aproximadamente (Gavura, 2012; Reichert, 2003). Para el reposicionamiento de fármacos se estima que se requiere de aproximadamente 300 millones de dólares y un tiempo aproximado de 3 a 6 años (Ashburn & Thor, 2004; Naylor & Schonfeld, 2014).

Los fármacos candidatos a ser reposicionados tienen la ventaja de que ya están aprobados para su uso en humanos, y por lo tanto han superado los estándares regulatorios, incluidos los estudios preclínicos, clínicos y de farmacovigilancia posteriores a la comercialización (Talevi & Bellera, 2020). Estas ventajas permiten que el proceso de reposicionamiento sea en un menor tiempo, con menos inversión económica y con mayor probabilidad de éxito. En este contexto, si la dosis requerida para la nueva indicación terapéutica es la misma que la utilizada para la indicación inicial, se pueden evitar parte de los ensayos preclínicos e incluso los ensayos clínicos de fase I (Talevi & Bellera, 2020). Sin embargo, si la dosis es mayor o menor que la utilizada en la indicación original, serán necesarios nuevos estudios de seguridad farmacológica.

El reposicionamiento de fármacos representa un mercado atractivo para la industria farmacéutica, ya que cuando los medicamentos no tienen protección intelectual, o su patente ha expirado, se abre la posibilidad de obtener una patente para la nueva indicación terapéutica (Witkowski, 2011). Una condición favorable para lograr una patente sería que la nueva indicación requiera concentraciones no

comercializadas o que el fármaco requiera una reformulación farmacéutica, por ejemplo, en una nueva forma de administración que permita optimizar su uso. Al modificar la formulación de un fármaco reutilizado, los reformuladores podrían obtener una nueva patente ya que la invención sería considerada como una nueva composición de materia (Hernandez et al., 2017).

3.2.2 Polifarmacología

La polifarmacología es la capacidad que tiene una molécula o principio activo de interactuar sobre múltiples dianas biológicas, estas interacciones dan lugar a distintas indicaciones terapéuticas (Fig. 4) (Moya-García et al., 2017; Reddy & Zhang, 2013). La polifarmacología es aprovechada por el reposicionamiento de fármacos cuando las dianas biológicas adicionales son relevantes o forman parte de alguna otra patología para la que el fármaco no fue indicado inicialmente.

La meta del descubrimiento de fármacos basado en el objetivo terapéutico es identificar fármacos selectivos y/o afines al blanco terapéutico, con lo que se busca maximizar la eficacia y minimizar los efectos secundarios. Sin embargo, se ha observado que la mayoría de los compuestos activos producen efectos inesperados (efectos secundarios). Estos efectos inesperados se pueden deber a la asociación del fármaco a dianas biológicas fuera del objetivo.

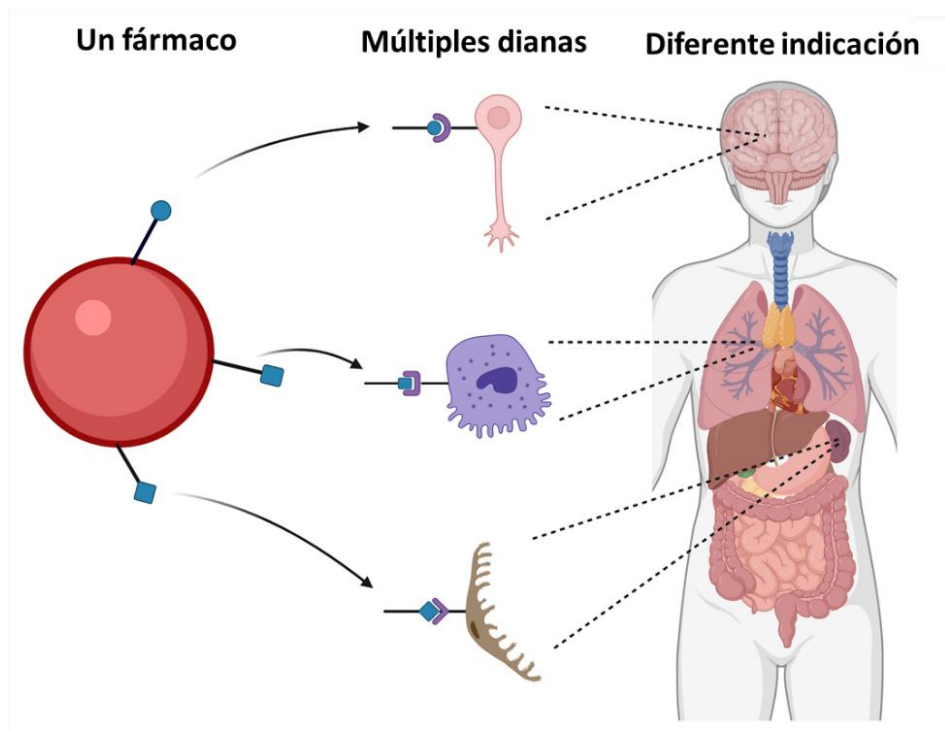


Fig. 4 Polifarmacología. Un fármaco puede tener más de un sitio activo, lo cual permite a la molécula dirigirse a diferentes dianas moleculares y dar lugar a distintas indicaciones terapéuticas.

3.3 Nanopartículas como vehículo para el transporte de fármacos

Las NPs como vehículo para el transporte de fármacos son sistemas coloidales sólidos que varían en tamaño de 10 a 1000 nm y están sintetizadas a base de materiales macromoleculares en los que el principio activo se atrapa, encapsula, o adsorbe (Khanmohammadi et al., 2015; Leyva-Gómez et al., 2015). Las NPs permiten mejorar los perfiles farmacocinéticos de los fármacos. Por ejemplo, son ideales para el transporte de fármacos muy hidrófobos y poco hidrosolubles al encapsularlos en compartimentos hidrófobos. Además permiten el direccionamiento de fármacos hacia dianas específicas mediante técnicas de focalización y son capaces de mejorar la seguridad y la biodisponibilidad de los fármacos, lo que conduce a una mayor eficacia terapéutica (Kumari et al., 2016).

La primera formulación en NPs aprobada por la FDA fue el Doxil, en el año de 1995. Esta formulación consiste en doxorubicina atrapada en liposomas funcionalizados con polietilenglicol (PEG). Desde entonces y al menos hasta enero del año 2016 hubo 26 NPs que fueron clínicamente aprobadas por la FDA y 46 se encontraban en ensayos clínicos (Anselmo & Mitragotri, 2016). El uso de NPs en la administración de fármacos ha recibido mucha atención en los últimos años, principalmente para el tratamiento del cáncer (Kumari et al., 2016), para enfermedades cerebrales (Masserini, 2013) y como vehículo para vacunas, por ejemplo, en la actual pandemia del COVID-19 se están usando NPs en vacunas para encapsular ARNm (Baden et al., 2021).

El uso de NPs permite reducir la toxicidad y los efectos secundarios de los fármacos; sin embargo, se debe tener cuidado en la toxicidad que pudieran provocar los materiales a partir de los cuales están sintetizadas las NPs. Actualmente se están evaluando distintos materiales para la preparación de NPs para la administración de fármacos, que van desde sustancias biológicas como albúmina, gelatina y fosfolípidos, hasta sustancias de naturaleza química como polímeros y metales (De Jong & Borm, 2008). Las NPs a base de metales como óxido de hierro, plata y oro han sido muy estudiadas y se han asociado a problemas de toxicidad, ya que pueden acumularse en órganos como el hígado y el bazo durante períodos prolongados (Almeida et al., 2011).

3.3.1 Nanopartículas coloidales biodegradables

Las NPs pueden sintetizarse a partir de diferentes materiales que ofrecen características fisicoquímicas variables y permiten diferentes formas de interacción con los sistemas biológicos. Las NPs coloidales biodegradables, como su nombre lo indica, se sintetizan a partir de materiales biodegradables, principalmente a base de lípidos y polímeros (Fig. 5).

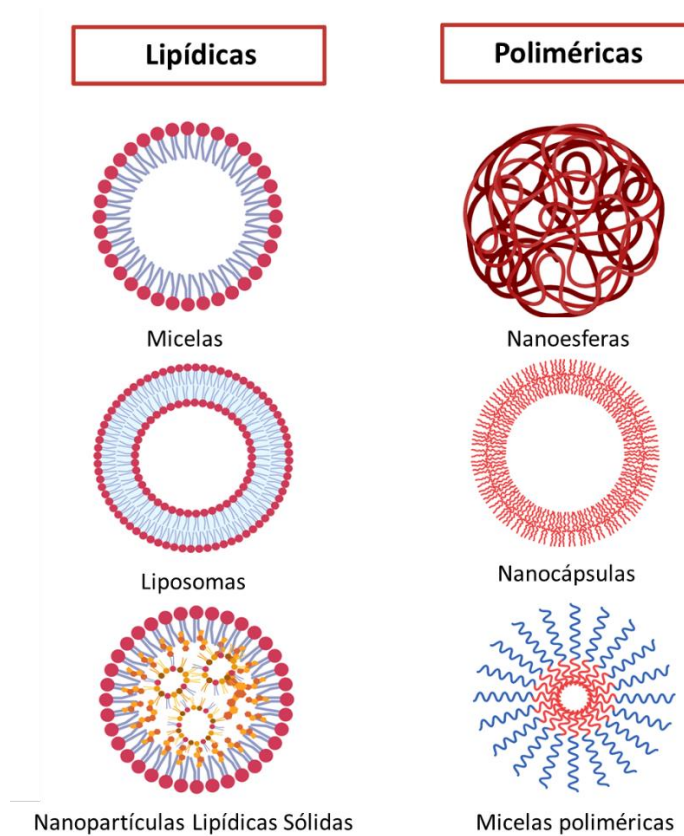


Fig. 5 Nanopartículas coloidales biodegradables. Se sintetizan a partir de materiales biodegradables y biocompatibles (lípidos, polímeros) que presentan una baja toxicidad, una alta tolerabilidad y permiten formar distintos tipos de NPs con diferentes propiedades fisicoquímicas.

Las NPs poliméricas han sido ampliamente estudiadas. El uso de biopolímeros tiene la ventaja de que existen métodos bien establecidos para su desarrollo y se encuentra amplia información sobre la toxicidad de estos materiales. Además, los polímeros ofrecen una alta capacidad para modificar sus propiedades fisicoquímicas (Leyva-Gómez et al., 2015). Algunos de los materiales poliméricos más utilizados son: la gelatina, el ácido hialurónico, el alginato, el quitosano (QS), el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), la polilactida, el PEG, la policaprolactona (PCL) y la celulosa polianiónica (Urrejola et al., 2018).

Por otra parte, las NPs lipídicas tienen ciertas ventajas que las hacen atractivas para ser utilizadas como nanoacarreadores de fármacos, principalmente su composición de matriz lipídica (a base de fosfolípidos, colesterol y/o triglicéridos) que es fisiológicamente tolerable, genera una baja toxicidad y conduce a una alta biodisponibilidad. Además, debido a su origen lipídico, se favorece el transporte linfático, evitando el metabolismo hepático y mejorando la biodisponibilidad oral. Sin embargo, estas NPs son ampliamente biodistribuidas y su vectorización hacia órganos diana específicos se vuelve difícil de controlar (Yuan et al., 2008).

El empleo de NPs coloidales biodegradables como sistemas de transporte de fármacos permite alcanzar los siguientes objetivos (De Jong & Borm, 2008):

- Mejorar la estabilidad física y química de los principios activos encapsulados.
- Aumentar la absorción de moléculas activas, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad.
- Actuar como sistemas de liberación controlada, reduciendo fluctuaciones de concentración de principios activos en sangre.
- Alcanzar tejidos específicos y penetrar barreras inalcanzables por principios activos convencionales gracias a su tamaño en escala nanométrica y a sus mecanismos de interacción superficial.
- Disminuir los efectos adversos y toxicidad asociados a la administración de fármaco libre.
- Otorgar protección al fármaco encapsulado, contra la degradación enzimática, química y/o inmunológica.

3.3.2 Parámetros a considerar en el diseño de nanopartículas

Es importante considerar al menos cinco parámetros para el desarrollo de un sistema nanoportador eficaz: tamaño de partícula, índice de polidispersión (PDI, por sus siglas en inglés), morfología, potencial zeta y carga de fármaco (Fig. 6).

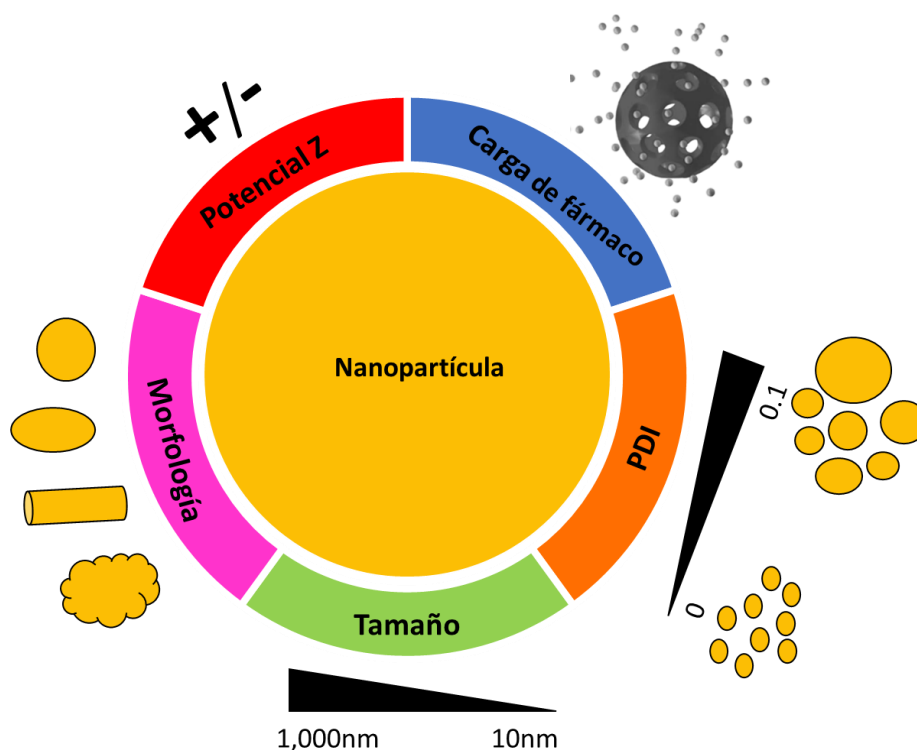


Fig. 6 Parámetros a considerar en el diseño y síntesis de nanopartículas. Diferentes morfologías, rango de tamaños, rango óptimo de índice de polidispersión (PDI), capacidad de carga de fármaco y carga superficial o potencial Z (medida en mV).

3.3.2.1 Tamaño de partícula

Desde el punto de vista funcional, no existe un tamaño de NPs estricto; sin embargo, desde un punto de vista tecnológico, las NPs para aplicaciones

farmacológicas deben medir entre 10 y 1,000 nm de diámetro (Kreuter, 2007). Las NPs con tamaños menores a 10 nm pueden ser rápidamente eliminadas de la circulación, además de que su capacidad de carga de fármaco sería mínima. Para determinar el tamaño óptimo es necesario realizar ensayos *in vitro* e *in vivo* con cada formulación propuesta. Hasta hace unos años se consideraba que la funcionalidad de las NPs estaba únicamente relacionada con su tamaño pequeño; actualmente, también se consideran clave otros parámetros de superficie como el potencial Z y la funcionalización superficial con otros materiales (Leyva-Gómez et al., 2015). El uso de combinaciones de materiales permite obtener NPs con diferentes aplicaciones, pero resultan partículas de grandes tamaños; sin embargo, tales formulaciones pueden ser funcionales si se demuestra su efecto en estudios *in vitro* e *in vivo* (Voigt et al., 2014).

3.3.2.2 Índice de polidispersión

La caracterización de la polidispersión es esencial en las aplicaciones de NPs, y es un parámetro difícil de controlar según el tipo de materiales y condiciones que se utilicen en la síntesis de NPs. Actualmente, el método de medición de PDI más común es la dispersión de luz dinámica (DLS, por sus siglas en inglés).

El PDI se usa para estimar la uniformidad de tamaño promedio de una solución de partículas, conforme incrementan los valores de PDI hay una distribución de tamaño más grande en la muestra de NPs. Este parámetro se debe interpretar cuidadosamente, ya que PDIs elevados también pueden indicar la floculación (agregación) de NPs. Una formulación de NPs se considera monodispersa cuando el valor de PDI es igual o inferior a 0.1 (Hughes et al., 2015).

3.3.2.3 Potencial Z

El potencial z es una medida de la magnitud de la repulsión o atracción electrostática entre las NPs y es uno de los parámetros a controlar para lograr una mejor estabilidad farmacéutica, así como también una mejor interacción con el entorno

biológico. Su medición aporta información acerca de la dispersión o floculación de NPs, ya que potenciales Z con valores positivos o negativos permiten mantener una solución en dispersión, mientras que potenciales Z neutros o cercanos a la neutralidad son responsables de la floculación de NPs. La medición del potencial zeta es una de las formas de acortar las pruebas de estabilidad mediante la disminución del número de formulaciones candidatas, con el fin de reducir el tiempo y los costos de las pruebas.

La carga electrostática superficial de NPs se caracteriza mediante la combinación de electroforesis y velocimetría por láser doppler, y comúnmente se expresa como movilidad electroforética convertida a potencial zeta (en mV) (Starkloff et al., 2013). Para una mayor estabilidad de NPs solo por repulsión electrostática, se requiere un valor de potencial Z mínimo absoluto de $|30 \text{ mV}|$, mientras que aproximadamente $|20 \text{ mV}|$ proporciona una estabilidad a corto plazo y valores en el rango de $|5 \text{ mV}|$ indican baja estabilidad (agregación rápida) (Bhakay et al., 2018). Para el caso de una estabilización de NPs que combinen repulsión electrostática y estabilización estérica (estabilización electroestérica), se requiere contar con un valor mínimo de $|20 \text{ mV}|$. Las NPs pueden ser estabilizadas con ayuda de tensioactivos (agentes surfactantes) no iónicos, por lo tanto el efecto estérico resultante contribuye sustancialmente a la estabilidad de NPs con potenciales zeta por debajo de $|20 \text{ mV}|$ (Bhakay et al., 2018; Kocbek et al., 2006).

3.3.2.4 Morfología

Las NPs se presentan de formas variadas, como fibras, anillos, tubos, esferas, planas, ovaladas y de formas irregulares. Se ha reportado que la toxicidad de NPs en cierto grado depende de su morfología, esta toxicidad se relacionó a los procesos de envoltura de la membrana (captación celular) *in vivo* durante la endocitosis o fagocitosis. Se ha observado que la endocitosis de NPs esféricas es más fácil y rápida en comparación con las NPs de formas irregulares. De igual manera, las NPs no esféricas están más dispuestas a interferir a través de los capilares provocando consecuencias biológicas (Gatoo et al., 2014).

La microscopía electrónica de barrido, la microscopía electrónica de transmisión y la microscopía de fuerza atómica son los métodos utilizados para la caracterización morfológica de las NPs, estas técnicas permiten también estimar el tamaño de las NPs. En un estudio reciente se evaluó el tamaño y la morfología relativa de NPs de PCL/F68 cargadas con curcumina (Del Prado-Audelo et al., 2019). Las NPs exhibieron un tamaño aproximado de 200 nm con estructuras esféricas, por lo cual los autores concluyeron que las formas esféricas optimizan la relación entre la superficie y el volumen, proporcionando así NPs adecuadas con una movilización capilar eficaz para la administración del fármaco. Además, estas estructuras pequeñas y geoméricamente definidas facilitan el escape del sistema del retículo endoplásmico y de la fagocitosis por macrófagos.

3.3.2.5 Carga de fármaco

La capacidad de carga de fármaco es un parámetro importante para el uso de NPs como sistemas de transporte, porque es preferible transportar fármacos de alta potencia utilizando sistemas de carga de baja capacidad. Por el contrario, los fármacos de baja potencia deben transportarse en sistemas con alta capacidad de carga. Una carga de fármaco alta es adecuada para asegurar una liberación prolongada con una cantidad baja de NPs, a la vez que se evita alcanzar los niveles de toxicidad asociados a la matriz de las NPs (Leyva-Gómez et al., 2015). Aunque, la permeación, la biodistribución y la vida media dependen mayormente de los parámetros superficiales de NPs, debe considerarse que los tamaños de partícula más altos permiten una mayor capacidad de carga de fármaco.

3.3.3 Mecanismos de transporte de nanopartículas a través de la Barrera Hematoencefálica

Los mecanismos de internalización hacia el SNC a través de la BHE son influenciados por las propiedades fisicoquímicas y de superficie de las NPs. Los

principales mecanismos son: la endocitosis mediada por clatrina, la endocitosis mediada por caveolas y la apertura de uniones estrechas.

Endocitosis mediada por clatrina

Este mecanismo puede ser dependiente de receptores. Las NPs internalizadas de esta manera son aquellas que poseen en su superficie ligandos para receptores específicos. Dentro de los ligandos empleados destaca la transferrina, lactoferrina, riboflavina y la lipoproteína de baja densidad (Bareford & Swaan, 2007). Una vez unida la NP al receptor, se genera la invaginación de la vesícula, la cual tiene un diámetro cercano a los 120 nm; sin embargo, también se ha reportado la internalización de NPs mayores a 200 nm (Joanna et al., 2004).

Endocitosis mediada por caveolas

Este mecanismo es mediado a través de invaginaciones de la membrana celular, cuyo tamaño es inferior a los 80 nm. Después de la unión a la superficie celular, las partículas se mueven a lo largo de la membrana plasmática hacia las invaginaciones, donde son mantenidas a través de interacciones receptor-ligando (Bareford & Swaan, 2007). La vesícula ingresa al citosol por medio de caveolas, donde no existe ningún cóctel enzimático y se evita la degradación lisosomal.

Apertura de uniones estrechas

Algunos estudios han sugerido la capacidad de algunas NPs de abrir las uniones estrechas de las células endoteliales de la BHE (Kaiser et al., 2015; Lien et al., 2012). De acuerdo con dichos estudios, estas NPs inducen la disminución de la resistencia eléctrica en las uniones estrechas, lo que sugiere su apertura. Este tipo de mecanismo se ha observado específicamente en NPs a base de QS.

4. Planteamiento del problema

La EP afecta severamente la calidad de vida de los pacientes y representa una alta carga económica. Dada la falta de terapias seguras y eficaces, el reposicionamiento de fármacos busca ofrecer nuevas alternativas de tratamiento, aminorando tiempo y costos de investigación en comparación con la estrategia tradicional de desarrollo de fármacos. Actualmente se están proponiendo moléculas candidatas a reposicionamiento para la EP; sin embargo, una limitante de muchos de estos fármacos para alcanzar el éxito terapéutico es su incapacidad o baja capacidad para atravesar la BHE.

La BHE desempeña una función vital en la protección del cerebro contra patógenos y otros agentes nocivos; sin embargo, también representa un obstáculo para el tratamiento de las enfermedades cerebrales. La BHE ha mostrado una alta selectividad, que excluye a más del 98% de las moléculas terapéuticas. Esta selectividad es mediada por la glicoproteína P, una proteína capaz de hacer que los fármacos regresen al torrente sanguíneo a través de bombas de eflujo dependientes de ATP.

En la EP, es deseable la entrega de fármacos en las áreas afectadas del cerebro; no obstante, la mayoría de las moléculas terapéuticas aprobadas no pueden atravesar la BHE, lo que puede conducir al fracaso de ensayos clínicos de los fármacos propuestos para reposicionamiento en la EP. En ese sentido, las NPs como sistemas de transporte, ofrecen la posibilidad de superar la BHE con el fin de entregar fármacos de manera eficiente hacia el SNC.

5. Objetivos

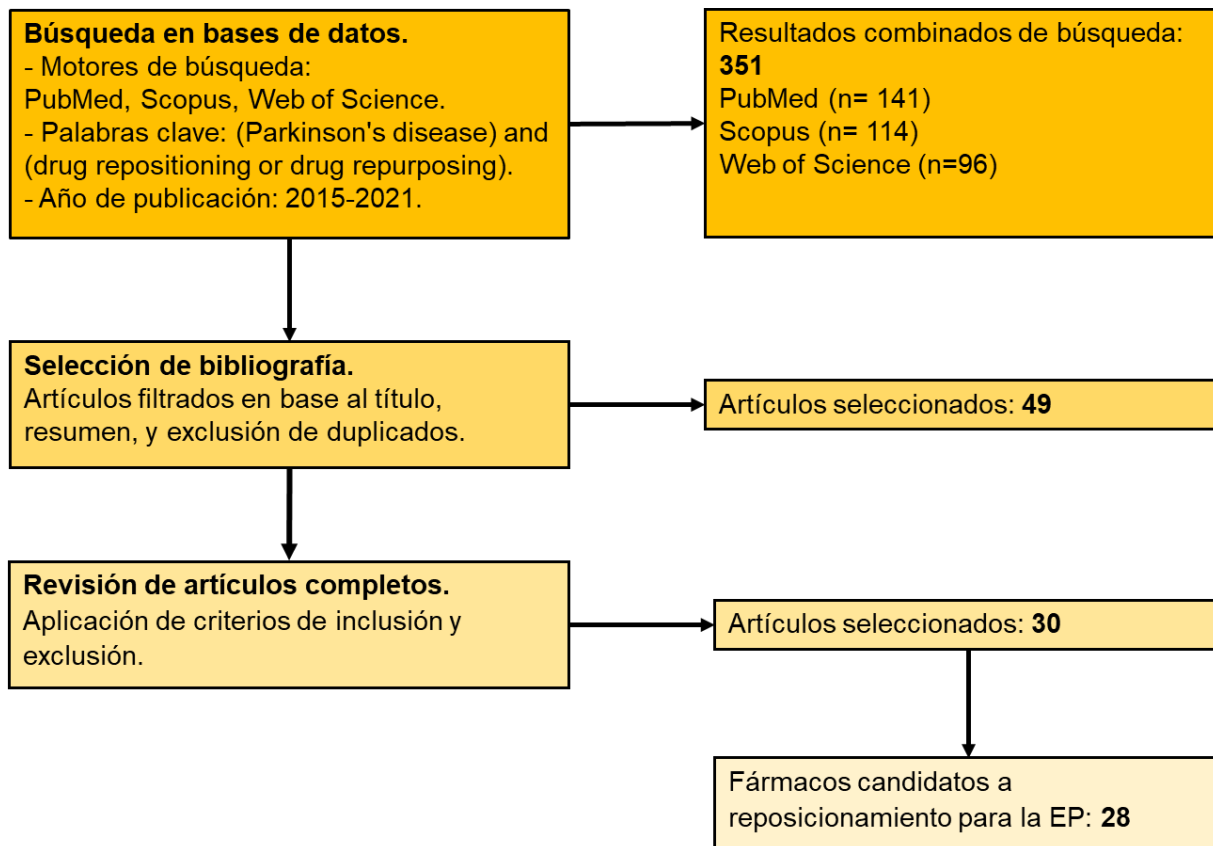
5.1 Objetivo general

- Realizar una revisión sobre el reposicionamiento de fármacos para la EP y proponer estrategias de nanotecnología farmacéutica para su optimización.

5.2 Objetivos específicos

- Identificar fármacos que están siendo propuestos como candidatos a reposicionamiento para la EP.
- Identificar fármacos con área de oportunidad para ser reformulados en nanoacarreadores.
- Proponer estrategias de nanotecnología farmacéutica para optimizar futuros estudios de reposicionamiento de fármacos para la EP.

6. Metodología de investigación



Criterios de inclusión

- Artículos que describan modelos de estudio *in vitro* y/o *in vivo*.
- Artículos originales.
- Artículos publicados en revistas con Factor de Impacto.

Criterios de exclusión

- Artículos duplicados.
- Artículos que describan la reutilización de un fármaco con indicación inicial para EP.
- Artículos que describan solo modelos *in silico* (cribados virtuales, modelados computacionales, etcétera).
- Artículos de revisión y reportes de casos.

7. Resultados y discusión

7.1 Reposicionamiento de fármacos en la Enfermedad de Parkinson

Algunos medicamentos han sido reposicionados con éxito para el tratamiento de la EP, como la amantadina, un antiviral que ahora se usa para tratar las LID (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2020). Actualmente, muchos fármacos se encuentran en ensayos como candidatos para ser reposicionados para la EP, algunos con resultados alentadores, pero que deben optimizarse para una mejor eficacia. En este contexto, es necesario realizar una búsqueda bibliográfica que recoja toda esta evidencia, identificando áreas de oportunidad para proponer mejoras y soluciones a posibles limitaciones. En este trabajo se identificaron los fármacos que se proponen para ser reposicionados para la EP en los últimos años (2015-1er semestre 2021). Se encontró que los estudios de reposicionamiento de fármacos para la EP han ido en aumento en los últimos años (Fig. 7). Por ejemplo, para la búsqueda en PubMed en los primeros tres años de este período (2015-2017), solo se recuperaron 41 publicaciones, mientras que en los siguientes tres años (2018-2020) se encontraron 98 publicaciones, lo cual implica un aumento de más de 50% en artículos relacionados, al menos con estas condiciones de búsqueda. A nivel de los tres motores de búsqueda en el periodo 2015-2017 se recuperaron 102 publicaciones, mientras que en el periodo 2018-2020 se encontraron 234 publicaciones. Finalmente, tan solo en el primer semestre del presente año se encontraron 65 publicaciones respecto al tema. Lo anterior demuestra la relevancia que está teniendo el reposicionamiento de fármacos en la EP y el creciente interés de la comunidad científica por difundir sus resultados en beneficio colectivo para encontrar nuevas alternativas de tratamiento para la EP.

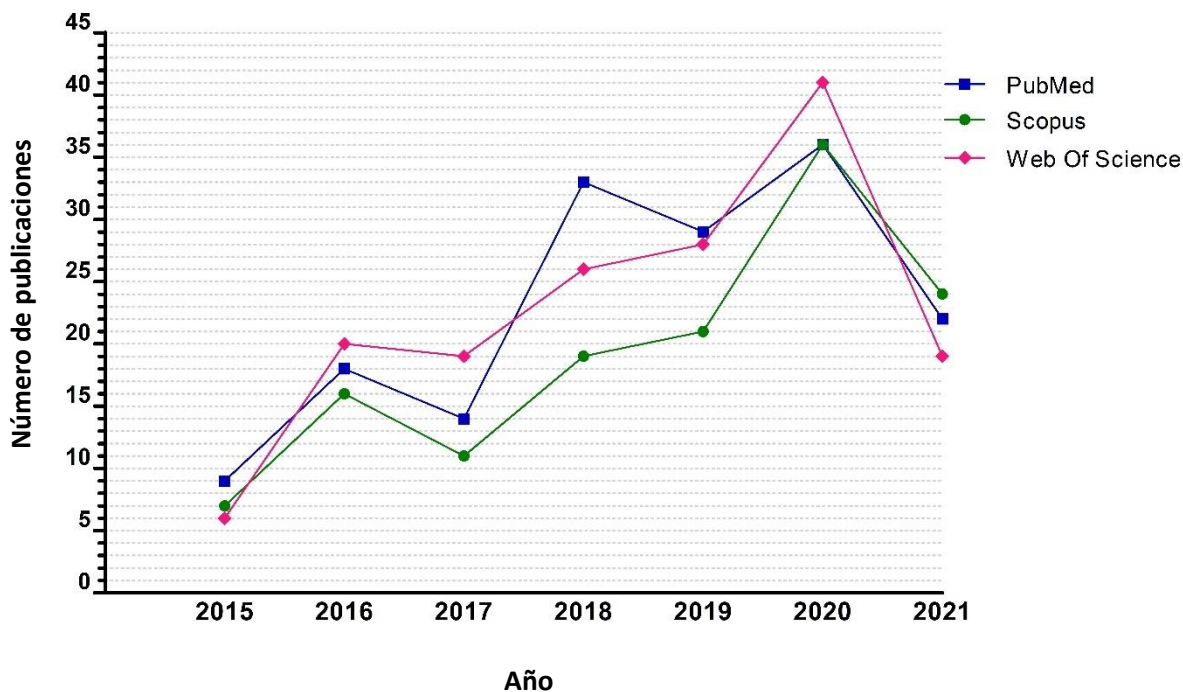


Fig. 7 Número de publicaciones indexadas en PubMed, Web of Science y Scopus que contienen los términos “(enfermedad de Parkinson) y (reposicionamiento o reutilización de fármacos)” en los últimos años (01/2015 - 06/2021).

7.2 Fármacos candidatos a reposicionamiento en la Enfermedad de Parkinson

La mayoría de los fármacos candidatos a reposicionamiento en la EP se encuentran en estudios iniciales (*in silico* o *in vitro*). Solamente algunos fármacos se encuentran en estudios más avanzados, como ensayos preclínicos o clínicos. En este análisis, se encontraron 28 fármacos propuestos para ser reutilizados en el tratamiento de la EP. En la tabla 1, se describen su indicación terapéutica inicial, su mecanismo de acción, su nueva indicación terapéutica sugerida y la propuesta de su nuevo mecanismo de acción.

Tabla 1. Fármacos candidatos para el reposicionamiento en el tratamiento de la EP

Fármaco	Indicación terapéutica inicial	Mecanismo de acción inicial	Nueva indicación terapéutica sugerida	Nuevo mecanismo de acción sugerido	Modelo de evaluación	Referencia
Exenatida	Diabetes mellitus tipo II	Agonista del receptor de GLP-1 que promueve la secreción de insulina dependiente de glucosa.	Neuroprotector en la EP	Ejerce efectos neuroprotectores a través de los receptores GLP-1, lo que resulta en mejoras en el rendimiento motor, el comportamiento, el aprendizaje y la memoria.	<i>In vivo</i> (ensayo clínico)	(Athaud et al., 2017)
Levetiracetam	Epilepsia parcial y generalizada	El mecanismo no está claro. Se sugiere que la unión a la vesícula sináptica 2A es el factor clave en su acción.	Neuroprotector en la EP	Contrarresta el efecto de la expresión patológica mutante de LRRK2 G2019S. Neuroprotector específico sobre la toxicidad patológica mutante de LRRK2.	<i>In vitro</i> (modelos celulares) <i>In vivo</i> (ensayo clínico)	(Rassu et al., 2019)
Semaglutida	Diabetes mellitus tipo II	Se une selectivamente al receptor de GLP-1 y estimula la síntesis de insulina, provocando una disminución de la glucosa en sangre.	Neuroprotector en la EP	Mejora las alteraciones motoras, previene la disminución de TH y la acumulación de α -syn, mientras aumenta la expresión de GDNF que protege las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra y el estriado.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón de EP crónica con MPTP)	(Zhang et al., 2019)
Vitamina B12	Deficiencias de vitamina B12	Cofactor de la enzima metionina sintasa, esencial para la síntesis de purinas y pirimidinas.	Neuroprotector en la EP	AdoCbl modula la actividad de LRRK2, lo que conduce a alteraciones de la conformación de proteínas y la unión de ATP en LRRK2 (inhibe la actividad quinasa).	<i>In vitro</i> (tejido cerebral) <i>In vivo</i> (modelo de ratón)	(Schaffner et al., 2019)
Pomalidomida	Mieloma múltiple	Actividad antineoplásica, inhibe la proliferación e induce la apoptosis de diversas células tumorales.	Neuroprotector en la EP	Actividad inhibidora de TNF- α . En <i>Drosophila</i> , su mecanismo principal podría ser mediado por la inhibición de las vías inflamatorias desencadenadas por el ortólogo de Eiger.	<i>In vivo</i> (modelo genético de EP en <i>Drosophila</i>)	(Casu et al., 2020)
Dabrafenib	Melanoma metastásico con la mutación BRAF V600E	Inhibe la actividad de la quinasa B-Raf y disminuye la proliferación de células tumorales que contienen un gen BRAF mutado.	Neuroprotector en la EP	Inhibe la apoptosis y mejora la fosforilación de ERK. Existe una interacción proteína-proteína entre B-Raf y Rit2 (RIT2, gen de riesgo de EP).	<i>In vitro</i> (modelo celular) <i>In vivo</i> (modelo animal)	(Uenaka et al., 2018)
Ketoconazol	Infecciones por hongos	Interactúa con 14- α -esterol desmetilasa, inhibe la síntesis de ergosterol, aumentando la permeabilidad de las células fúngicas.	Neuroprotector en la EP	Se detuvo la muerte de neuronas dopaminérgicas. Al momento no hay mecanismos sugeridos.	<i>In vivo</i> (modelo transgénico de EP en <i>Drosophila</i>)	(Styczyńska-Soczka et al., 2017)
Felodipino	Hipertensión esencial leve a moderada	La inhibición de la entrada de iones de calcio a través de los canales de calcio de tipo L activados por voltaje disminuye la vasoconstricción.	Neuroprotector en la EP	Elimina la α -syn mutante en el cerebro de los ratones.	<i>In vivo</i> (modelo de pez cebra y murino)	(Siddiqi et al., 2019)
Raloxifeno	Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas	SERM que aumenta la expresión de proteínas en la matriz ósea.	Neuroprotector en la EP	Previene la pérdida de neuronas dopaminérgicas en el plexo mientérico, evitando el aumento de la densidad de macrófagos proinflamatorios.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón de EP con MPTP)	(Poirier et al., 2016)
Omarigliptina	Diabetes mellitus tipo II	Inhibidor de DPP-4.	Neuroprotector en la EP	Aumento de los niveles de GLP-1 y otras hormonas mediante la inhibición de la enzima degradadora DPP-4.	<i>In vivo</i> (modelo murino)	(Ayoub et al., 2018)

Triflusal	Profilaxis del trastorno tromboembólico	La acetilación del grupo activo de COX-1 previene la formación de tromboxano-B2 en las plaquetas.	Neuroprotector en la EP	Aumenta la producción endógena de FGF20 tanto en el tracto nigroestriatal como en el mesencefálico ventral.	<i>In vivo</i> (modelo de rata lesionada con 6-OHDA)	(Fletcher et al., 2019)
Candesartán	Presión arterial alta, insuficiencia cardíaca	Antagonista del receptor AT1. La acción antihipertensiva se debe a la disminución de la resistencia periférica sistémica.	Neuroprotector en la EP	Los bloqueadores AT1 conducen a una disminución en el número de células microgliales OX6-ir, expresión de ARNm de CD68, actividad NADPH, expresión de marcadores del fenotipo M1 y muerte neuronal dopaminérgica inducida por α -syn.	<i>In vivo</i> (modelo de sobreexpresión α -syn, en vector AAV9- α -syn)	(Rodríguez-Pérez et al., 2018)
Telmisartan	Hipertensión	Antagonista selectivo del receptor AT1. Su unión al receptor disminuye la resistencia vascular sistémica.	Neuroprotector en la EP	Los bloqueadores AT1 conducen a una disminución en el número de células microgliales OX6-ir, expresión de ARNm de CD68, actividad NADPH, expresión de marcadores del fenotipo M1 y muerte neuronal dopaminérgica inducida por α -syn.	<i>In vivo</i> (modelo de sobreexpresión α -syn, en vector AAV9- α -syn)	(Rodríguez-Pérez et al., 2018)
Nitazoxanida	Infecciones gastrointestinales	Produce lesión de la membrana celular en parásitos y despolariza la membrana mitocondrial.	Neuroprotector en la EP	Se mejoran las pérdidas en la producción de OCR y ATP. Confiere protección contra la pérdida de neuronas TH-positivas de la SNpc.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón de EP aguda con MPTP)	(Amireddy et al., 2017)
Metformina	Diabetes mellitus tipo II	Inhibe la actividad del complejo mitocondrial I. Disminuye los niveles de glucosa en sangre al disminuir la gluconeogénesis y la absorción intestinal de glucosa.	Neuroprotector en la EP	Rescató neuronas TH-positivas, restauró el agotamiento de dopamina. La neuroprotección podría ser mediada por la inhibición de la fosforilación de α -syn y la inducción de factores neurotróficos. Previene la neurodegeneración dopaminérgica inducida por rotenona al reducir la peroxidación lipídica.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón de EP subcrónica con MPTP) <i>In vivo</i> (modelo de ratón de EP con rotenona)	(Katila et al., 2017) (Ozbeý et al., 2020)
Nilotinib	Leucemia mielógena crónica	Inhibe la actividad tirosina quinasa de la proteína BCR-ABL (oncogén que causa la leucemia mielógena).	Neuroprotector en la EP	Inhibe la enzima c-Abl. En la EP, esta proteína se hiperactiva y promueve distintas vías que llevan a la muerte de neuronas dopaminérgicas.	<i>In vivo</i> (ensayo clínico)	(Pagan et al., 2020; Simuni et al., 2021)
Exemestano	Cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas	Se une irreversiblemente al sitio activo de la aromatasas, reduciendo las concentraciones de estrógenos. Esto retrasa el crecimiento del tumor y la progresión de la enfermedad.	Neuroprotector en la EP	Activa la vía de señalización de Nrf2, induce la expresión génica de NQO1, HO-1 y GCL y suprime las respuestas inflamatorias. Al elevar las enzimas antioxidantes, parece proteger las neuronas dopaminérgicas nigrales.	<i>In vitro</i> (cultivos celulares) <i>In vivo</i> (modelo murino)	(Son et al., 2017)
Salbutamol	Broncoespasmo y otros trastornos broncopulmonares crónicos	La activación de β 2AR en el músculo liso de las vías respiratorias lleva a la activación del AMPc y la relajación muscular.	Neuroprotector en la EP Asociado con un menor riesgo de EP	Los ligandos β 2AR modulan la transcripción del gen α -syn (<i>SNCA</i>) mediante la acetilación de la histona 3 (lisina 27) de su promotor. Aumenta la producción de FGF20 endógeno en el tracto nigroestriatal y puede potencialmente afectar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón lesionado con 6-OHDA) <i>In vitro</i> (cultivos neuronales) <i>In vivo</i> (humanos y animales)	(Fletcher et al., 2019) (Mittal et al., 2017)

Pentamidina	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	El mecanismo exacto no está claro. Se cree que interfiere con el metabolismo nuclear.	Mejora el rendimiento motor en la EP	Produce inhibición de S100B, que inhibe la vía RAGE/NF-κB en el circuito nigroestriatal, lo que mejora el rendimiento motor.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón de EP con MPTP)	(Rinaldi et al., 2019)
Ceftriaxona	Infecciones bacterianas (antibiótico)	La fracción de betalactámicos se une a enzimas de la membrana citoplásmica bacteriana, produciéndoles paredes celulares defectuosas.	Anti-LID	Puede atenuar la pérdida de TH mientras aumenta la captación de glutamato y la expresión del transportador de glutamato GLT-1, este aumento podría alcanzar el umbral del nivel de expresión de GLT-1 necesario para prevenir o reducir las LID.	<i>In vivo</i> (modelo de rata de 6-OHDA)	(Chotibut et al., 2017)
Vilazodona	Antidepresivo	El mecanismo exacto no está claro. Se sabe que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y actúa como un agonista parcial en los receptores 5HT-1A.	Anti-LID	Inhibe selectivamente la regulación génica inducida por L-DOPA en la vía directa del cuerpo estriado reducido en dopamina.	<i>In vivo</i> (modelo de rata lesionada con 6-OHDA)	(Altwal et al., 2020; Meadows et al., 2018)
Azul de metileno	Metahemoglobinemia adquirida	Reacciona dentro de los glóbulos rojos, convierte el ión férrico (Fe ³⁺) a su estado ferroso portador de oxígeno (Fe ²⁺).	Anti-LID	Es probable que se produzcan efectos antidiscinéticos a través de la inhibición de sGC en el SNC.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón lesionado con 6-OHDA)	(Bariotto-dos-Santos et al., 2019)
Nalbufina	Analgésico (dolor moderado a severo)	Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se cree que interactúa con un sitio receptor de opiáceos en el SNC.	Anti-LID	Los análisis del cuerpo estriado mostraron que la co-terapia con nalbufina bloquea varias vías moleculares de LID.	<i>In vivo</i> (modelo de EP en primates no humanos tratados con MPTP)	(Potts et al., 2015)
Ketamina	Anestesia general	Interactúa con receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de opiáceos, canales de iones de Ca ²⁺ muscarínicos, sensibles al voltaje y monoaminérgicos.	Anti-LID	El efecto está mediado por la liberación de BDNF en el cuerpo estriado, seguida de la activación de vía de señalización de ERK1/2 y mTOR. Esto conduce a una reducción en la densidad de las espinas dendríticas tipo "mushroom", un fenotipo altamente correlacionado con LID.	<i>In vivo</i> (modelo de LID en roedor)	(Bartlett et al., 2020)
Fumarato de dimetilo	Esclerosis múltiple	No es muy conocido. Se cree que regula al alza la vía Nrf2 que se activa en respuesta al estrés oxidativo.	Sinucleinopatía asociada a la EP	Activa NRF2 en los ganglios basales, protege las neuronas dopaminérgicas nigrales contra la toxicidad α-syn y disminuye la astrocitosis y la microglia.	<i>In vivo</i> (modelo de ratón)	(Lastres-Becker et al., 2016)
Kanamicina	Infecciones bacterianas (antibiótico)	Se une a cuatro nucleótidos del ARNr 16S, lo que interfiere con el complejo de iniciación.	Sinucleinopatía asociada a la EP	Inhibe eficazmente la fase de solución y la agregación de α-syn inducida por lípidos.	<i>In vitro</i>	(Mahapatra et al., 2019)
Inciclinida o CMT-3	Actividad antibiótica reducida	Se han utilizado en ensayos para tratar la infección por VIH, entre otros, para los que aún no se conocen los mecanismos específicos.	Sinucleinopatía asociada a la EP	Inhibe la agregación de amiloide α-syn. Desmonta las fibrillas α-syn en fragmentos más pequeños que no se pueden sembrar en reacciones de agregación posteriores (mecanismo de extracción de fibrillas).	<i>In vitro</i> (cultivos celulares)	(González-Lizárraga et al., 2020)
Doxiciclina	Infecciones bacterianas (antibiótico de amplio espectro)	Inhibe la traducción uniéndose a la porción de ARNr 16S del ribosoma 9, evitando la unión del ARNt a la subunidad 30S.	Sinucleinopatía asociada a la EP	Reforma los oligómeros de α-syn e inhibe su agregación, evitando así la citotoxicidad en las células dopaminérgicas.	<i>In vitro</i> (modelo celular)	(González-Lizárraga et al., 2017)

Adocobalamina (AdoCbl), angiotensina II tipo 1 (AT1), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), tetraciclina 3 modificada químicamente (CMT-3), sistema nervioso central (SNC), ciclooxigenasa-1 (COX-1), dopamina (DA), dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), quinasa regulada por señal extracelular (ERK), factor de crecimiento de fibroblastos 20 (FGF20), capa de células ganglionares (GCL), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), hemo oxigenasa-1

(HO-1), discinesia inducida por L-DOPA (LID), cinasa de repetición 2 rica en leucina (LRRK2), receptor de rapamicina en mamíferos (mTOR), 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), factor nuclear-kappa B (NF-kB), quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), tasa de consumo de oxígeno (OCR), Enfermedad de Parkinson (EP), receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE), modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM), guanilil ciclasa soluble (sGC), tirosina hidroxilasa (TH), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), α -Sinucleína (α -syn), 6-hidroxidopamina (6-OHDA).

Los fármacos candidatos presentados en la tabla 1 han sido evaluados en ensayos *in vitro* y/o *in vivo*. Sin embargo, solo seis de estos fármacos se encontraron con evidencia de ensayos clínicos en ClinicalTrials.gov, como posibles tratamientos para la EP: exenatida, nilotinib, levetiracetam, vitamina B12, ceftriaxona y semaglutida.

Exenatida

Es uno de los fármacos más estudiados y con resultados prometedores para un reposicionamiento exitoso. Al menos hasta el primer semestre del año 2021, se encontraron tres ensayos en estado de reclutamiento, dos en estado activo, uno terminado y uno en estado desconocido (estudio que ha pasado su fecha de finalización y no ha tenido una actualización de estado en más de dos años). El estudio con el identificador NCT01971242 concluyó en noviembre de 2016. Su principal objetivo fue comparar la eficacia de exenatida frente a un placebo en la subescala motora Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale en pacientes con EP de gravedad moderada. En un estudio de fase II con 60 participantes, doble ciego controlado con placebo, la exenatida tuvo efectos positivos en las puntuaciones motoras. Aunque se desconoce si afecta la fisiopatología de la EP o induce efectos sintomáticos duraderos, lo que sí se sabe es que la exenatida representa una propuesta alentadora para su reutilización en la EP.

Nilotinib

Se encontraron tres ensayos clínicos registrados, uno en estado desconocido y dos en estado finalizado. El estudio finalizado más reciente con el identificador NCT03205488 publicó sus primeros resultados en julio de 2020. Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase II, en grupo paralelo, en dos

cohortes, con el objetivo de definir la seguridad, tolerabilidad y actividad biológica de la administración crónica de nilotinib en participantes con EP. En este estudio, la administración oral diaria de nilotinib se evaluó como un tratamiento crónico de los síntomas de la EP. Los resultados demostraron una seguridad y tolerabilidad aceptables de nilotinib. Sin embargo, la baja exposición al líquido cefalorraquídeo combinada con los datos de eficacia de tendencia negativa llevó a los autores de este ensayo clínico a sugerir que el nilotinib no debería probarse más en la EP. Tomando en cuenta los resultados de ensayos clínicos anteriores en los que se han informado datos de eficacia, nosotros sugerimos que los ensayos clínicos deberían continuar, pero optimizando la administración del fármaco mediante estrategias de direccionamiento hacia el SNC.

Levetiracetam

Este fármaco presenta actualmente tres ensayos clínicos en fase finalizada, uno en fase suspendida, uno en fase de reclutamiento y uno en fase desconocida. Los tres ensayos finalizados se refieren a la actividad anti-LID de levetiracetam en la EP y no se han publicado los resultados de dichos estudios. En julio de 2009 se concluyó un ensayo de fase IV, con el identificador NCT00307450, realizado como un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en pacientes con EP con LID de moderada a grave en tratamiento dopaminérgico estable. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de levetiracetam para el tratamiento de LID en la EP, los resultados mostraron que levetiracetam tenía efectos antidiscinéticos leves sin empeorar los síntomas parkinsonianos ni comprometer la eficacia de la levodopa.

Vitamina B12

Se encontró un ensayo clínico de la vitamina B12 para la EP. Este estudio con identificador NCT00208611 fue un ensayo de fase III y su objetivo fue evaluar la

respuesta a la suplementación con cobalamina en pacientes con EP. Desafortunadamente este ensayo no tuvo éxito, ya que la inscripción de pacientes no se completó dentro del período de tiempo especificado y el financiamiento también se terminó. Este estudio piloto podría haber proporcionado datos críticos para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes que se considera que tienen niveles séricos de vitamina B12 por debajo de lo normal.

Ceftriaxona

Este fármaco se encuentra actualmente en un ensayo clínico con el identificador NCT03413384. Se encuentra en estado de reclutamiento y es un ensayo de fase II, con una fecha estimada de finalización del estudio en mayo del año 2022. Su objetivo es evaluar la eficacia y seguridad de la ceftriaxona en pacientes con demencia leve por EP. Los efectos observados en el modelo animal de demencia por EP han sugerido que la ceftriaxona es un tratamiento médico potencialmente prometedor para los pacientes con demencia por EP para mejorar los defectos cognitivos.

Semaglutida

Este fármaco es uno de los propuestos recientemente para su reutilización en la EP, y que ha llegado a ensayos clínicos; actualmente se encuentra en una prueba clínica con el identificador NCT03659682. Este estudio se encuentra en un estado de "aun no reclutando", con una fecha de finalización estimada de diciembre del año 2024, y su objetivo es evaluar las posibles propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias de la semaglutida en la EP.

Estos ensayos clínicos nos exponen lo prometedor que es el reposicionamiento de fármacos en la EP. Interesantemente, exenatida, levetiracetam y nilotinib han presentado resultados alentadores que sugieren la necesidad de ensayos más

completos. Por otro lado, algunas pruebas clínicas se han mantenido en estado “desconocido”, a los que no se le ha dado continuidad y para lo cual se deben analizar las posibles causas del por qué no se están reportando los resultados.

7.3 Fármacos con área de oportunidad para ser reformulados en nanoacarreadores

De los fármacos que se encuentran en ensayos clínicos, se identificó su capacidad para cruzar la BHE y si se han propuesto para ser reformulados en NPs. Aunque estos seis fármacos ya han sido reformulados en NPs con fines de investigación, la mayoría se han reformulado con el objetivo de superar la barrera gastrointestinal. Por lo tanto, dichos fármacos presentan una posible área de oportunidad para ser reformulados en NPs con el objetivo de promover una entrega eficiente hacia el SNC (tabla 2).

Tabla 2. Fármacos en ensayos clínicos y con área de oportunidad de reformulación en NPs

Fármaco	Estado de ensayos clínicos	¿Cruza la BHE?	¿Formulado en NPs? (Tipo / Composición)	Área de oportunidad
Exenatida	4 – Reclutamiento 1 – Activo 1 – Terminado 1 – Desconocido	Sí	NPs poliméricas / CSK-DEX-PLGA. (Song et al., 2019)	Rápidamente eliminado por filtración glomerular, la reformulación en NPs podría aumentar su vida media en plasma y evitar la degradación enzimática.
Vitamina B12	1 – Terminado	Sí	NPs lípido-proteína / Proteína de cebada- α -tocoferol-Fosfolípido. (Liu et al., 2019)	Su reformulación en NPs con funcionalización superficial permitiría su direccionamiento al cerebro.
Semaglutida	1 – Aún no se está reclutando	No	Liposomas / Fosfolípido-Colesterol. (CN104055735A, 2013)	Su reformulación en NPs podría permitir el paso a través de la BHE y una liberación controlada que evite la acumulación tóxica debido a su vida media de aproximadamente 1 semana.
Nilotinib	1 – Activo 2 – Terminado	Baja permeabilidad	Micelas poliméricas / Estireno-co-ácido maleico. (Archibald et al., 2016)	La baja exposición al líquido cefalorraquídeo limita su uso en EP. La reformulación en NPs podría permitir la vectorización hacia el SNC y el cruce de la BHE
Levetiracetam	3 – Terminado 1 – Suspendido 1 – Aún no se está reclutando 1 – Desconocido	Sí	NPs poliméricas / PLGA. (Kandilli et al., 2020)	Su reformulación en NPs podría reducir la dosis, la frecuencia de administración y los efectos secundarios.
Ceftriaxona	1 – Reclutamiento	Sí	NPs poliméricas / CS. (Manimekalai et al., 2017)	Se administra parenteralmente, con solo 1% de biodisponibilidad oral. Su reformulación en NPs podría aumentar su biodisponibilidad y permitir una liberación controlada.

Un fármaco prometedor, pero que ha generado mucha discusión sobre su eficacia para tratar la EP, es el nilotinib. Por ejemplo, Pagan et al., (2020) llevaron a cabo un ensayo clínico que sugiere que el nilotinib altera el metabolismo de la dopamina y parece reducir la α -sinucleína total en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, Simuni et al., (2020) reportaron que nilotinib no alteró los niveles de dopamina o sus metabolitos y lo asociaron con las bajas concentraciones que alcanza en el líquido cefalorraquídeo, lo que indica una penetración cerebral deficiente. Como se comentó en los antecedentes de este trabajo, se ha propuesto a la proteína c-Abl como potencial objetivo terapéutico para la EP (Fig. 2). No obstante, la mayoría, si no es que todos los inhibidores de c-Abl actualmente en ensayo clínico o ya aprobados por la FDA carecen de propiedades favorables, incluida la penetración cerebral limitada, toxicidad y la inhibición de quinasas fuera del objetivo, lo que dificulta gravemente su éxito como tratamiento en la EP (Brahmachari et al., 2017).

7.4 Estrategias de nanotecnología farmacéutica que pudieran optimizar el reposicionamiento de fármacos en la Enfermedad de Parkinson

Para optimizar futuros ensayos de reposicionamiento de fármacos para la EP se propone el empleo de NPs coloidales biodegradables, destacando tres características fisicoquímicas principales que deben ser consideradas para el diseño aquellas dirigidas hacia el SNC: tamaño, potencial Z y funcionalización de superficie. Estos parámetros influyen en el cruce a través de BHE, y podrían facilitar el paso de fármacos como el nilotinib hacia el cerebro. Las NPs coloidales biodegradables lipídicas y poliméricas son las de mayor interés debido a que estas son sintetizadas a base de materiales biocompatibles y biodegradables que presentan una baja toxicidad y una alta capacidad para modificar sus propiedades fisicoquímicas.

7.4.1 Nanopartículas poliméricas como estrategia para la entrega de fármacos en el Sistema Nervioso Central

Las NPs poliméricas presentan ciertas ventajas respecto a las NPs lipídicas que las hacen de elección para el transporte de fármacos hacia el SNC, principalmente debido a una mayor capacidad que tienen los polímeros para ser modificados y con ello controlar características como el tamaño, potencial Z, y funcionalización de superficie. Estas NPs se componen de polímeros biodegradables como el ácido poliláctico, poliacrilamida, PLGA, QS, PCL, PEG, entre otros (Alexander et al., 2019).

Recientemente se han reportado estudios sobre la reformulación en NPs poliméricas de fármacos que se utilizan actualmente para la EP, todos estos con fines de investigación. Zhao et al., (2020) desarrollaron NPs poliméricas basadas en PEG-PCL para encapsular ginkgolido B, el cual se cree que tiene una acción neuroprotectora en la EP. El ginkgolido B tiene una biodisponibilidad oral deficiente que limita su aplicación clínica; no obstante, las NPs facilitaron su liberación sostenida, mejorando así su capacidad para acumularse en el cerebro y alcanzar una mayor biodisponibilidad. Las NPs tuvieron un tamaño de 91.26 ± 1.34 nm, PDI de 0.17 ± 0.01 , potencial Z de -12.09 ± 0.97 mV, capacidad de carga de 26.93% y eficiencia de entrapamiento (EE) de 87.52%. Se observó un patrón de liberación bifásica, ~ 30% del ginkgolido B total se liberó durante las dos primeras h, seguido de una liberación sostenida más gradual del 94% hasta un período de 48 h. La bromocriptina es un fármaco ampliamente utilizado en la EP, que ralentiza y minimiza las fluctuaciones motoras asociadas con la levodopa. Shadab et al., (2013) desarrollaron NPs de QS cargadas con bromocriptina con un tamaño medio de 161.3 nm, un potencial zeta de 40.3 mV, capacidad de carga de 37.8%, EE del 84.2%. De acuerdo con los autores, estas NPs incrementaron la captación cerebral del fármaco. De manera similar, Fernandes et al., (2018) desarrollaron NPs de PLGA-PEG, como acarreadores de cumarina, un potente fármaco inhibidor de la MAO-B, pero con baja solubilidad acuosa, lo que impide su uso en pruebas in vivo. Las NPs tuvieron un tamaño medio de 105 nm, un potencial zeta de -10.1 mV y una EE del 50%.

Por otra parte, las NPs poliméricas a base de PLGA son una opción atractiva y muy estudiada debido a las propiedades fisicoquímicas de las cadenas de PLGA. El PLGA es un polímero sintético compuesto de monómeros de poli (ácido láctico) (PLA) y poli (ácido glicólico) (PGA), conservando las propiedades de ambos copolímeros. El PLA es más hidrófobo que el PGA, por lo tanto, un copolímero de PLGA con una proporción más alta de LA respecto al GA puede degradarse más lentamente (Kim et al., 2019). Experimentalmente se ha determinado que el PLGA en una proporción 50:50 (LA:GA) tiene la tasa de degradación más rápida (Lü et al., 2014), por lo cual esta es la proporción más usada en la síntesis de NPs de PLGA. Sin embargo, si la intención es sintetizar NPs de liberación sostenida es preferible aumentar el contenido de LA. Pese a las excelentes propiedades que tiene el PLGA para la síntesis de NPs, una limitante es la baja afinidad hacia la BHE, lo cual se podría mejorar con una adecuada funcionalización de superficie.

7.4.2 Funcionalización de superficie de nanopartículas poliméricas como estrategia para la optimización de transporte hacia el Sistema Nervioso Central

La funcionalización de la superficie de las NPs poliméricas se logra mediante la adición de materiales a la capa superficial, permitiendo principalmente mejorar la afinidad de estas hacia determinadas células y/o blancos terapéuticos y facilitando la permeabilidad celular. Se han evaluado diversos materiales como polímeros, proteínas, agentes surfactantes y otros aditivos que confieren diferentes características a las NPs (Fig. 8a). Por ejemplo, se ha observado un aumento de la expresión de receptores de lactoferrina en neuronas dopaminérgicas estriatales y de la sustancia nigra, así como en las células endoteliales de la BHE de pacientes con EP (Leveugle et al., 1996; Tang et al., 2019). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la afinidad de NPs hacia las neuronas dopaminérgicas y la BHE, es la funcionalización de superficie con lactoferrina que actúa como ligando para promover la transcitosis mediada por receptores (Fig. 8b). Otros ejemplos de materiales utilizados para el recubrimiento de superficie de NPs para la administración de fármacos en la EP se muestran en la tabla 3.

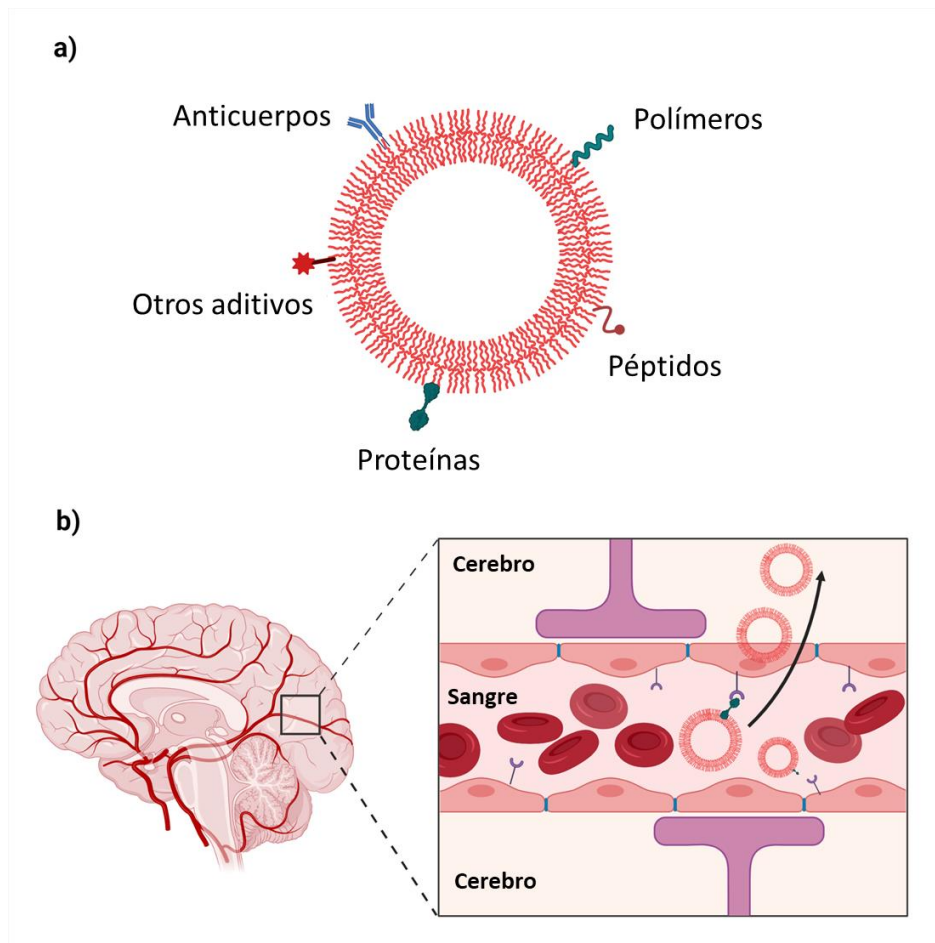


Fig. 8 a) La funcionalización de superficie de NPs con materiales adecuados puede aumentar la especificidad hacia la BHE; estos materiales pueden ser polímeros, proteínas, anticuerpos, péptidos y otros aditivos. b) La funcionalización de NPs con proteínas específicas dirigidas hacia receptores que se encuentren selectivamente expresados o de expresión aumentada en células endoteliales de la BHE promueve el cruce a través de la BHE mediante la transcitosis mediada por receptores.

Li et al., (2018) utilizaron lactoferrina para funcionalizar NPs poliméricas de PLGA para dirigir shikonina al cerebro para tratar el glioma, y reportaron una mayor internalización de las NPs funcionalizadas a través de la BHE. Las NPs recubiertas de QS también se han investigado como sistemas prometedores para la administración de fármacos al cerebro. Fernandes et al., (2018) desarrollaron NPs de QS para el direccionamiento efectivo de un inhibidor de la enzima dipeptidil peptidasa-4,

saxagliptina, los resultados indicaron un área bajo la curva 3.42 veces mayor en el cerebro para el fármaco encapsulado en NPs.

Tabla 3. Ejemplos de materiales utilizados para la funcionalización de superficie de NPs propuestas para la administración de fármacos en la EP.

Composición de NPs	Material funcional	Función	Referencia
DA-Tf-LP	Transferrina	Cruce a través de la BHE y barrera gastrointestinal	(Du et al., 2013; Lopalco et al., 2018)
B-Lf-PEG-PLGA	Lactoferrina	Cruce de BHE	(Tang et al., 2019)
pDNA-NGF-GNP	Factor de Crecimiento Nervioso	Mejora de la captación neuronal	(Hu et al., 2018)
Angiopep-DGL-PEG	Angiopep	Cruce de BHE	(Huang et al., 2013)
RHCl-Polisorbato 80-QS	Polisorbato 80	Cruce de BHE	(Ray et al., 2018)
DA-PEG-LP	Polietilenglicol	Evasión del Sistema inmune	(Kang et al., 2016)
Selegilina-QS	Quitosano	Cruce de BHE	(Sridhar et al., 2018)

Borneol (B), Quitosano (QS), Dopamina (DA), Dendrigrft de poli-L-lisina (DGL), Nanopartícula de oro (GNP), Factor neurotrófico derivado de glía humana (hGDNF), Lactoferrina (Lf), Liposomas (LP), Facto de crecimiento nervioso (NGF), Nanopartículas (NPs), Plásmidos de DNA (pDNA), Polietilen glicol (PEG), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), clorhidrato de ropinirol (RHCl), Transferrina (Tf).

7.4.3 Parámetros fisicoquímicos óptimos de nanopartículas para la entrega de fármacos en el Sistema Nervioso Central

Es importante puntualizar que no hay un consenso único sobre las características fisicoquímicas que deben cumplir las NPs y poder lograr una mayor eficiencia de entrega de fármacos al SNC, ya que estas características dependen de

los materiales específicos utilizados en su síntesis. Por ejemplo, se ha observado que NPs de tamaños relativamente grandes, pero con revestimientos superficiales adecuados (por ejemplo, surfactantes no iónicos, polímeros catiónicos) son capaces de atravesar la BHE. Por lo tanto, se recomienda evaluar de manera *in vitro* e *in vivo* cada nanoformulación propuesta. Sin embargo, para el diseño de NPs dirigidas al SNC se deben considerar ciertos parámetros de una forma general, como el tamaño, el PDI, la morfología, la capacidad de carga de fármacos y el potencial Z.

En cuanto al tamaño, se ha visto que hay una mayor adsorción a medida que disminuye el tamaño, NPs de 100 nm de diámetro se adsorben significativamente mayor que las partículas más grandes (Desai et al., 1996; Yu et al., 2016). En otro estudio, se demostró que las NPs más pequeñas, entre 50 y 100 nm, no parecen exhibir una diferencia significativa en la adsorción celular (Bannunah et al., 2014). Por otro lado, se ha documentado que incluso NPs de 345 nm y hasta de 422 nm pueden cruzar la BHE (Leyva-Gómez et al., 2015; Voigt et al., 2014). Por lo tanto, sugerimos que un tamaño de NPs entre 100 y 345 nm podría ser óptimo, o al menos debería usarse como punto de referencia para el diseño de NPs. De igual manera, el PDI debe ser menor a 0.1 para que se considere una distribución de tamaños monodispersa. Referente a la morfología, se prefieren NPs esféricas que garanticen una adecuada relación volumen/superficie de contacto, y por lo tanto una mejor adsorción celular. En cuanto a la carga de fármacos, es preferible transportar fármacos en NPs con alta capacidad de carga para asegurar una mayor entrega de fármacos con una baja cantidad de NPs y evitar la acumulación tóxica de los materiales utilizados en la síntesis de las NPs. Finalmente, el potencial Z debería ser mayor que $|20\text{mV}|$ para garantizar una dispersión prolongada de las nanoformulaciones en solución. Debido a la carga superficial negativa que tienen las células endoteliales de la BHE, las NPs con potencial Z positivo son preferibles para promover la bioadhesión electrostática y, en consecuencia, la permeabilidad de la BHE.

7.5 Propuesta del diseño de nanopartículas

Con base a lo revisado y discutido en el presente trabajo, proponemos el diseño de NPs como vehículo para la entrega de fármacos en la EP, con el objetivo de que puedan ser sintetizadas, caracterizadas y probadas en un futuro trabajo. Dichas NPs serían sintetizadas a partir de PLGA como polímero base, más PVA (alcohol polivinílico) como agente surfactante, y recubiertas con QS irradiado con rayos gamma (Fig. 9).

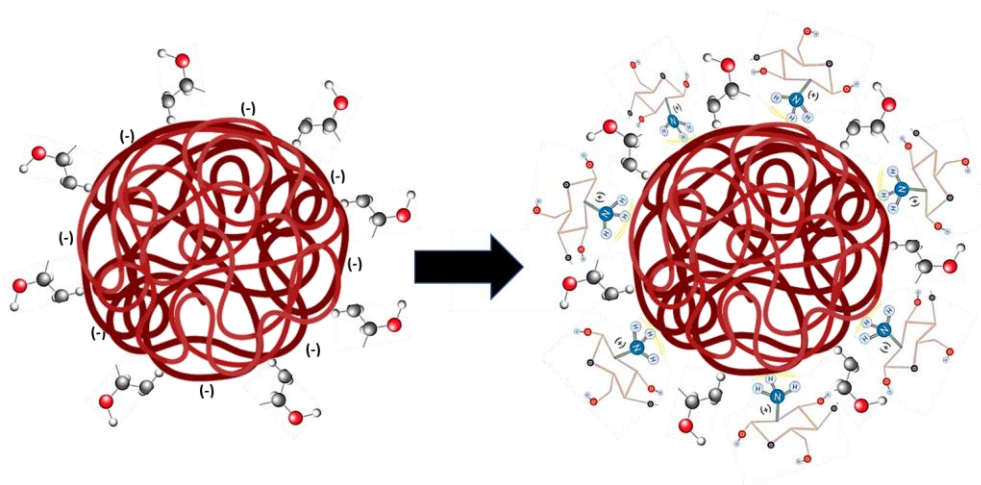


Fig. 9 Prototipo de NPs sintetizadas a partir de PLGA (matriz polimérica), más PVA (agente surfactante no iónico), con una funcionalización superficial mediante el recubrimiento con QS irradiado con rayos gamma.

Las NPs poliméricas a base de PLGA han sido ampliamente estudiadas y se recomienda su uso debido a su alta biocompatibilidad y grado de biodegradación, además de otras ventajas que ya se han citado anteriormente. Sin embargo, una desventaja de las NPs de PLGA es la presencia de liberación explosiva del fármaco, que podría provocar efectos secundarios, además de que presentan una baja adhesión a la BHE. Para superar estas limitaciones, se funcionalizarán las NPs con QS irradiado con rayos gamma.

El QS es un polisacárido catiónico natural con alta biocompatibilidad y baja toxicidad, además tiene la capacidad de formar complejos con el PLGA debido a la electroatracción entre sus grupos amino y los grupos carboxilo del PLGA. El QS también promueve la adhesión electrostática hacia las células de la BHE (cargadas negativamente). Una limitante para el uso de QS en NPs es su alto peso molecular y su alto grado de polidispersión, lo que conduce a un bajo grado de reproducibilidad. En ese sentido, la irradiación gamma a ciertas dosis es capaz de fragmentar las cadenas de QS y con ello disminuir el peso molecular del polímero.

Por lo tanto, es posible que las NPs de PLGA recubiertas con QS irradiado faciliten la administración de fármacos hacia el SNC. Debido al potencial Z positivo que dará el QS irradiado a las NPs de PLGA se espera que la captación celular y la internalización cerebral de estas NPs se incremente. Además, se espera que el acortamiento de las cadenas de QS permita conservar el tamaño, el PDI y la forma característica de las NPs de PLGA.

8. Conclusión

Se identificaron 28 fármacos propuestos como potenciales candidatos para ser reposicionados en el tratamiento de la EP, seis de ellos se han evaluado en ensayos clínicos de reposicionamiento. El nilotinib se encuentra en ensayos clínicos de fase II. Sin embargo, su principal limitante para alcanzar el éxito terapéutico ha sido su baja capacidad para atravesar la BHE, por lo que consideramos que el nilotinib podría reformularse en NPs poliméricas para llevar a cabo nuevos ensayos clínicos. Para optimizar futuros estudios de reposicionamiento para la EP y en general la entrega de fármacos hacia el SNC, proponemos el uso de nanopartículas poliméricas a base de PLGA, recubiertas con QS irradiado con rayos gamma y con un potencial Z positivo que promueva la bioadhesión y el cruce eficiente a través de la BHE.

9. Perspectivas

- Caracterización fisicoquímica de las NPs propuestas (al momento, ya se tienen NPs sintetizadas).
- Pruebas de estabilidad de NPs en suspensión y liofilizadas.
- Ensayos de toxicidad e internalización celular *in vitro*, en células de linaje cerebral.
- Estudios de internalización cerebral *in vivo*, en roedores.

10. Bibliografía

- Abushouk, A. I., Negida, A., Elshenawy, R. A., Zein, H., Hammad, A. M., Menshawy, A., & Mohamed, W. M. Y. (2017). C-Abl Inhibition; A novel therapeutic target for parkinson's disease. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 17(1), 14–21. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170602101538>
- Alexander, A., Agrawal, M., Uddin, A., Siddique, S., Shehata, A. M., Shaker, M. A., Rahman, S. A. U., Abdul, M. I. M., & Shaker, M. A. (2019). Recent expansions of novel strategies towards the drug targeting into the brain. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5895–5909. <https://doi.org/10.2147/IJN.S210876>
- Almeida, J. P. . M., Chen, A. L., Foster, A., & Drezek, R. (2011). In vivo biodistribution of nanoparticles. *Nanomedicine*, 6(5), 815–835. <https://doi.org/10.2217/NNM.11.79>
- Altwal, F., Moon, C., West, A. R., & Steiner, H. (2020). The Multimodal Serotonergic Agent Vilazodone Inhibits L-DOPA-Induced Gene Regulation in Striatal Projection Neurons and Associated Dyskinesia in an Animal Model of Parkinson's Disease. *Cells*, 9(10), 2265. <https://doi.org/10.3390/cells9102265>
- Amireddy, N., Puttapaka, S. N., Vinnakota, R. L., Ravuri, H. G., Thonda, S., & Kalivendi, S. V. (2017). The unintended mitochondrial uncoupling effects of the FDA-approved anti-helminth drug nitazoxanide mitigates experimental parkinsonism in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 292(38), 15731–15743. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.791863>
- Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2016). Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering & Translational Medicine*, 1(1), 10. <https://doi.org/10.1002/BTM2.10003>
- Antonini, A., Chaudhuri, K. R., Boroojerdi, B., Asgharnejad, M., Bauer, L., Grieger, F., & Weintraub, D. (2016). Impulse control disorder related behaviours during long-term rotigotine treatment: a post hoc analysis. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1556–1565. <https://doi.org/10.1111/ene.13078>
- Ashburn, T. T., & Thor, K. B. (2004). Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(8), 673–683. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>
- Athauda, D., & Foltynie, T. (2018). Drug Repurposing in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 32(8), 747–

761. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0548-y>

- Athauda, D., Maclagan, K., Skene, S. S., Bajwa-Joseph, M., Letchford, D., Chowdhury, K., Hibbert, S., Budnik, N., Zampedri, L., Dickson, J., Li, Y., Aviles-Olmos, I., Warner, T. T., Limousin, P., Lees, A. J., Greig, N. H., Tebbs, S., & Foltynie, T. (2017). Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *390*(10103), 1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)
- Ayoub, B. M., Mowaka, S., Safar, M. M., Ashoush, N., Arafa, M. G., Michel, H. E., Tadros, M. M., Elmazar, M. M., & Mousa, S. A. (2018). Repositioning of omarigliptin as a once-weekly intranasal anti-parkinsonian agent. *Scientific Reports*, *8*(1), 8959. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27395-0>
- Baden, L. R., Sahly, H. M. El, Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Rouphael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, *384*(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2035389>
- Bannunah, A. M., Vllasaliu, D., Lord, J., & Stolnik, S. (2014). Mechanisms of nanoparticle internalization and transport across an intestinal epithelial cell model: Effect of size and surface charge. *Molecular Pharmaceutics*, *11*(12), 4363–4373. <https://doi.org/10.1021/mp500439c>
- Bareford, L. M., & Swaan, P. W. (2007). Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *59*(8), 748. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2007.06.008>
- Bariotto-dos-Santos, K., Padovan-Neto, F. E., Bortolanza, M., dos-Santos-Pereira, M., Raisman-Vozari, R., Tumas, V., & Del Bel, E. (2019). Repurposing an established drug: an emerging role for methylene blue in L-DOPA-induced dyskinesia. *European Journal of Neuroscience*, *49*(6), 869–882. <https://doi.org/10.1111/ejn.14079>
- Bartlett, M. J., Flores, A. J., Ye, T., Smidt, S. I., Dollish, H. K., Stancati, J. A., Farrell, D. C., Parent, K. L., Doyle, K. P., Besselsen, D. G., Heien, M. L., Cowen, S. L., Steece-Collier, K., Sherman, S. J., & Falk, T. (2020). Preclinical evidence in support of repurposing sub-anesthetic ketamine as a treatment for L-DOPA-induced dyskinesia. *Experimental Neurology*, *333*, 113413. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113413>
- Benazzouz, A., Mamad, O., Abedi, P., Bouali-Benazzouz, R., & Chetrit, J. (2014). Involvement of dopamine loss in extrastriatal basal ganglia nuclei in the pathophysiology of Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(87), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00087>
- Bhakay, A., Rahman, M., Dave, R. N., & Bilgili, E. (2018). Bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs via nanocomposites: Formulation–Processing aspects and challenges. *Pharmaceutics*, *10*(3), 86. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030086>
- Brahmachari, S., Karuppagounder, S. S., Ge, P., Lee, S., Dawson, V. L., Dawson, T. M., & Ko, H. S. (2017). c-Abl and Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Journal of Parkinson's Disease*, *7*(4), 589. <https://doi.org/10.3233/JPD-171191>
- Casu, M. A., Mocci, I., Isola, R., Pisanu, A., Boi, L., Mulas, G., Greig, N. H., Setzu, M. D., & Carta, A. R. (2020). Neuroprotection by the Immunomodulatory Drug Pomalidomide in the Drosophila LRRK2WD40 Genetic Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*(31), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00031>
- Cerri, S., Mus, L., & Blandini, F. (2019). Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(3), 501. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- Chen, X., Gumina, G., & Virga, K. G. (2018). Recent Advances in Drug Repurposing for Parkinson's

Disease. *Current Medicinal Chemistry*, 26(28), 5340–5362.
<https://doi.org/10.2174/0929867325666180719144850>

- Chen, Z., Li, G., & Liu, J. (2020). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiology of Disease*, 134(104700), 1–18.
<https://doi.org/10.1016/J.NBD.2019.104700>
- Chotibut, T., Meadows, S., Kasanga, E. A., McInnis, T., Cantu, M. A., Bishop, C., & Salvatore, M. F. (2017). Ceftriaxone reduces L-dopa-induced dyskinesia severity in 6-hydroxydopamine parkinson's disease model. *Movement Disorders*, 32(11), 1547–1556.
<https://doi.org/10.1002/mds.27077>
- Cummings, J., Isaacson, S., Mills, R., Williams, H., Chi-Burris, K., Corbett, A., Dhall, R., & Ballard, C. (2014). Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 383(9916), 533–540. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62106-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62106-6)
- De Jong, W. H., & Borm, P. J. A. (2008). Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *International Journal of Nanomedicine*, 3(2), 133–149. <https://doi.org/10.2147/IJN.S596>
- Del Prado-Audelo, M. L., Magaña, J. J., Mejía-Contreras, B. A., Borbolla-Jiménez, F. V., Giraldo-Gomez, D. M., Piña-Barba, M. C., Quintanar-Guerrero, D., & Leyva-Gómez, G. (2019). In vitro cell uptake evaluation of curcumin-loaded PCL/F68 nanoparticles for potential application in neuronal diseases. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52, 905–914.
<https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2019.05.042>
- Desai, M. P., Labhasetwar, V., Amidon, G. L., & Levy, R. J. (1996). Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: Effect of particle size. *Pharmaceutical Research*, 13(12), 1838–1845. <https://doi.org/10.1023/A:1016085108889>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J. Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S. M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., Hankey, G. J., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939–953.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Du, W., Fan, Y., Zheng, N., He, B., Yuan, L., Zhang, H., Wang, X., Wang, J., Zhang, X., & Zhang, Q. (2013). Transferrin receptor specific nanocarriers conjugated with functional 7peptide for oral drug delivery. *Biomaterials*, 34(3), 794–806. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.10.003>
- Dudley, J. T., Deshpande, T., & Butte, A. J. (2011). Exploiting drug-disease relationships for computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*, 12(4), 303–311.
<https://doi.org/10.1093/bib/bbr013>
- Feigin, V. L., Krishnamurthi, R. V., Theadom, A. M., Abajobir, A. A., Mishra, S. R., Ahmed, M. B., Abate, K. H., Mengistie, M. A., Wakayo, T., Abd-Allah, F., Abdulle, A. M., Abera, S. F., Mohammed, K. E., Abyu, G. Y., Asgedom, S. W., Atey, T. M., Betsu, B. D., Mezgebe, H. B., Tuem, K. B., ... Zaki, M. E. (2017). Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 16(11), 877–897. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
- Fernandes, C., Martins, C., Fonseca, A., Nunes, R., Matos, M. J., Silva, R., Garrido, J., Sarmiento, B., Remião, F., Otero-Espinar, F. J., Uriarte, E., & Borges, F. (2018). PEGylated PLGA Nanoparticles As a Smart Carrier to Increase the Cellular Uptake of a Coumarin-Based Monoamine Oxidase B Inhibitor. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 10(46), 39557–39569.
<https://doi.org/10.1021/acsami.8b17224>

- Fernandes, J., Ghatge, M., Basu Mallik, S., & Lewis, S. (2018). Amino acid conjugated chitosan nanoparticles for the brain targeting of a model dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *International Journal of Pharmaceutics*, 547(1–2), 563–571. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2018.06.031>
- Fletcher, E. J. R., Jamieson, A. D., Williams, G., Doherty, P., & Duty, S. (2019). Targeted repositioning identifies drugs that increase fibroblast growth factor 20 production and protect against 6-hydroxydopamine-induced nigral cell loss in rats. *Scientific Reports*, 9(1), 8336. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44803-1>
- Gatoo, M. A., Naseem, S., Arfat, M. Y., Mahmood Dar, A., Qasim, K., & Zubair, S. (2014). Physicochemical properties of nanomaterials: Implication in associated toxic manifestations. *BioMed Research International*, 2014(498420), 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/498420>
- Gatto, E. M., & Aldinio, V. (2019). Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Frontiers in Neurology*, 10(351), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00351>
- Gatto, N. M., Cockburn, M., Bronstein, J., Manthripragada, A. D., & Ritz, B. (2009). Well-Water Consumption and Parkinson's Disease in Rural California. *Environmental Health Perspectives*, 117(12), 1912. <https://doi.org/10.1289/EHP.0900852>
- Gavura, S. (2012). *What does a new drug cost? Part II: The productivity problem*. Science-Based Medicine. <https://sciencebasedmedicine.org/what-does-a-new-drug-cost-part-ii-the-productivity-problem/>
- González-Lizárraga, F., Ploper, D., Ávila, C. L., Socías, S. B., dos-Santos-Pereira, M., Machín, B., Del-Bel, E., Michel, P. P., Pietrasanta, L. I., Raisman-Vozari, R., & Chehín, R. (2020). CMT-3 targets different α -synuclein aggregates mitigating their toxic and inflammogenic effects. *Scientific Reports*, 10(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76927-0>
- González-Lizárraga, F., Socías, S. B., Ávila, C. L., Torres-Bugeau, C. M., Barbosa, L. R. S., Binolfi, A., Sepúlveda-Díaz, J. E., Del-Bel, E., Fernandez, C. O., Papy-Garcia, D., Itri, R., Raisman-Vozari, R., & Chehín, R. N. (2017). Repurposing doxycycline for synucleinopathies: remodelling of α -synuclein oligomers towards non-toxic parallel beta-sheet structured species. *Scientific Reports*, 7(41755), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep41755>
- Hernandez, J. J., Prysizlak, M., Smith, L., Yanchus, C., Kurji, N., Shahani, V. M., & Molinski, S. V. (2017). Giving drugs a second chance: Overcoming regulatory and financial hurdles in repurposing approved drugs as cancer therapeutics. *Frontiers in Oncology*, 7(273), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00273>
- Hu, K., Chen, X., Chen, W., Zhang, L., Li, J., Ye, J., Zhang, Y., Zhang, L., Li, C. H., Yin, L., & Guan, Y. Q. (2018). Neuroprotective effect of gold nanoparticles composites in Parkinson's disease model. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 14(4), 1123–1136. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.01.020>
- Huang, R., Ma, H., Guo, Y., Liu, S., Kuang, Y., Shao, K., Li, J., Liu, Y., Han, L., Huang, S., An, S., Ye, L., Lou, J., & Jiang, C. (2013). Angiopep-conjugated nanoparticles for targeted long-term gene therapy of parkinson's disease. *Pharmaceutical Research*, 30(10), 2549–2559. <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1005-8>
- Hughes, J. M., Budd, P. M., Tiede, K., & Lewis, J. (2015). Polymerized high internal phase emulsion monoliths for the chromatographic separation of engineered nanoparticles. *Journal of Applied Polymer Science*, 132(1), 41229. <https://doi.org/10.1002/APP.41229>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>

- Jankovic, Joseph, & Tan, E. K. (2020). Parkinson's disease: Etiopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 91(8), 795–808. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>
- Jin, G., & Wong, S. T. C. (2014). Toward better drug repositioning: prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discovery Today*, 19(5), 637. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2013.11.005>
- Joanna, R., Volker, O., Inge S., Z., & Dick, H. (2004). Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *The Biochemical Journal*, 377(Pt 1), 159–169. <https://doi.org/10.1042/BJ20031253>
- Kaiser, M., Pereira, S., Pohl, L., Ketelhut, S., Kemper, B., Gorzelanny, C., Galla, H. J., Moerschbacher, B. M., & Goycoolea, F. M. (2015). Chitosan encapsulation modulates the effect of capsaicin on the tight junctions of MDCK cells. *Scientific Reports*, 5(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep10048>
- Kang, Y. S., Jung, H. J., Oh, J. S., & Song, D. Y. (2016). Use of PEGylated Immunoliposomes to Deliver Dopamine Across the Blood–Brain Barrier in a Rat Model of Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 22(10), 817–823. <https://doi.org/10.1111/cns.12580>
- Karuppagounder, S. S., Brahmachari, S., Lee, Y., Dawson, V. L., Dawson, T. M., & Ko, H. S. (2014). The c-Abl inhibitor, Nilotinib, protects dopaminergic neurons in a preclinical animal model of Parkinson's disease. *Scientific Reports*, 4(4874), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep04874>
- Katila, N., Bhurtel, S., Shadfar, S., Srivastav, S., Neupane, S., Ojha, U., Jeong, G. S., & Choi, D. Y. (2017). Metformin lowers α -synuclein phosphorylation and upregulates neurotrophic factor in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 125, 396–407. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.015>
- Khanmohammadi, M., Elmizadeh, H., & Ghasemi, K. (2015). Investigation of Size and Morphology of Chitosan Nanoparticles Used in Drug Delivery System Employing Chemometric Technique. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(3), 665–675. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2015.1761>
- Kim, K. T., Lee, J. Y., Kim, D. D., Yoon, I. S., & Cho, H. J. (2019). Recent Progress in the Development of Poly(lactic-co-glycolic acid)-Based Nanostructures for Cancer Imaging and Therapy. *Pharmaceutics*, 11(280), 1–28. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS11060280>
- Kocbek, P., Baumgartner, S., & Kristl, J. (2006). Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 312(1–2), 179–186. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2006.01.008>
- Kreuter, J. (2007). Nanoparticles-a historical perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 331(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2006.10.021>
- Kumari, P., Ghosh, B., & Biswas, S. (2016). Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *Journal of Drug Targeting*, 24(3), 179–191. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1051049>
- Lastres-Becker, I., García-Yagüe, A. J., Scannevin, R. H., Casarejos, M. J., Kügler, S., Rábano, A., & Cuadrado, A. (2016). Repurposing the NRF2 Activator Dimethyl Fumarate as Therapy Against Synucleinopathy in Parkinson's Disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 25(2), 61–77. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6549>
- Latt, M. D., Lewis, S., Zekry, O., & Fung, V. S. C. (2019). Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson's Disease. *Drugs and Aging*, 36(3), 189–202. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0629-0>

- Lee, H. M., & Kim, Y. (2016). Drug Repurposing Is a New Opportunity for Developing Drugs against Neuropsychiatric Disorders. *Schizophrenia Research and Treatment*, 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/6378137>
- Leveugle, B., Faucheux, B. A., Bouras, C., Nillesse, N., Spik, G., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Hof, P. R. (1996). Cellular distribution of the iron-binding protein lactotransferrin in the mesencephalon of Parkinson's disease cases. *Acta Neuropathologica*, 91(6), 566–572. <https://doi.org/10.1007/s004010050468>
- Leyva-Gómez, G., Cortés, H., Magaña, J. J., Leyva-García, N., Quintanar-Guerrero, D., & Florán, B. (2015). Nanoparticle technology for treatment of Parkinson's disease: the role of surface phenomena in reaching the brain. *Drug Discovery Today*, 20(7), 824–837. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.02.009>
- Li, H., Tong, Y., Bai, L., Ye, L., Zhong, L., Duan, X., & Zhu, Y. (2018). Lactoferrin functionalized PEG-PLGA nanoparticles of shikonin for brain targeting therapy of glioma. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107(Pt A), 204–211. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2017.08.155>
- Lien, C. F., Molnár, É., Toman, P., Tsibouklis, J., Pilkington, G. J., Górecki, D. C., & Barbu, E. (2012). In vitro assessment of alkylglyceryl-functionalized chitosan nanoparticles as permeating vectors for the Blood–Brain Barrier. *Biomacromolecules*, 13(4), 1067–1073. <https://doi.org/10.1021/BM201790S>
- Lopalco, A., Cutrignelli, A., Denora, N., Lopodota, A., Franco, M., & Laquintana, V. (2018). Transferrin functionalized liposomes loading dopamine HCl: Development and permeability studies across an In vitro model of human blood-brain barrier. *Nanomaterials*, 8(3), 178. <https://doi.org/10.3390/nano8030178>
- Lü, J. M., Wang, X., Marin-Muller, C., Wang, H., Lin, P. H., Yao, Q., & Chen, C. (2014). Current advances in research and clinical applications of PLGA-based nanotechnology. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 9(4), 325–341. <https://doi.org/10.1586/ERM.09.15>
- Mahapatra, A., Sarkar, S., Biswas, S. C., & Chattopadhyay, K. (2019). An aminoglycoside antibiotic inhibits both lipid-induced and solution-phase fibrillation of α -synuclein: In vitro. *Chemical Communications*, 55(74), 11052–11055. <https://doi.org/10.1039/c9cc04251b>
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., Eeden, S. K. Van Den, Willis, A. W., & Tanner, C. (2018). Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinson's Disease*, 4(21), 1–7. <https://doi.org/10.1038/S41531-018-0058-0>
- Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., & Forjaz, M. J. (2012). Quality of life and burden in caregivers for patients with Parkinson's disease: Concepts, assessment and related factors. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12(2), 221–230. <https://doi.org/10.1586/erp.11.106>
- Martínez-Ramírez, D., Rodríguez-Violante, M., Velázquez-Ávila, E. S., Cervantes-Arriaga, A., González-Cantú, A., Corona-Vázquez, T., & Velásquez-Pérez, L. (2020). Incidencia y distribución geográfica de la enfermedad de Parkinson en México. *Salud Pública de México*, 62(6), 873–875. <https://doi.org/10.21149/11750>
- Martínez Fernández, R., Gasca Salas, C., Sánchez Ferro, Á., & Obeso, J. Á. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev. Med. Condes*, 27(3), 363–379. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.010>
- Maserejian, N., Vinikoor-Imler, L., & Dille, A. (2020). *Estimation of the 2020 Global Population of Parkinson's Disease (PD)*. International Parkinson and Movement Disorder Society. <https://www.mdsabstracts.org/abstract/estimation-of-the-2020-global-population-of-parkinsons->

disease-pd/

- Masserini, M. (2013). Nanoparticles for Brain Drug Delivery. *ISRN Biochemistry*, 2013, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2013/238428>
- Meadows, S. M., Conti, M. M., Gross, L., Chambers, N. E., Avnor, Y., Ostock, C. Y., Lanza, K., & Bishop, C. (2018). Diverse serotonin actions of vilazodone reduce l-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in hemi-parkinsonian rats. *Movement Disorders*, 33(11), 1740–1749. <https://doi.org/10.1002/mds.100>
- Mittal, S., Bjørnevik, K., Im, D. S., Flierl, A., Dong, X., Locascio, J. J., Abo, K. M., Long, E., Jin, M., Xu, B., Xiang, Y. K., Rochet, J. C., Engeland, A., Rizzu, P., Heutink, P., Bartels, T., Selkoe, D. J., Caldarone, B. J., Glicksman, M. A., ... Scherzer, C. R. (2017). β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science*, 357, 891–898. <https://doi.org/10.1126/science.aaf3934>
- Moya-García, A., Adeyelu, T., Kruger, F. A., Dawson, N. L., Lees, J. G., Overington, J. P., Orengo, C., & Ranea, J. A. G. (2017). Structural and Functional View of Polypharmacology. *Scientific Reports*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10012-x>
- Nandipati, S., & Litvan, I. (2016). Environmental Exposures and Parkinson's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(9), 881. <https://doi.org/10.3390/IJERPH13090881>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2020). *Parkinson's Disease: Hope Through Research*. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Parkinsons-Disease-Hope-Through-Research>
- Naylor, S., & Schonfeld, J. M. (2014). *Therapeutic Drug Repurposing, Repositioning and Rescue Part I: Overview*. Drug Discovery World (DDW). <https://www.ddw-online.com/media/32/therapeutic-drug-repurposing.pdf>
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodríguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: Therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(S3), 548–559. <https://doi.org/10.1002/MDS.22062>
- Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*, 72(21 SUPPL. 4), 1–136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c>
- Ozbey, G., Nemutlu-Samur, D., Parlak, H., Yildirim, S., Aslan, M., Tanriover, G., & Agar, A. (2020). Metformin protects rotenone-induced dopaminergic neurodegeneration by reducing lipid peroxidation. *Pharmacological Reports*, 72(5), 1397–1406. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00095-1>
- Pagan, F. L., Hebron, M. L., Wilmarth, B., Torres-Yaghi, Y., Lawler, A., Mundel, E. E., Yusuf, N., Starr, N. J., Anjum, M., Arellano, J., Howard, H. H., Shi, W., Mulki, S., Kurd-Misto, T., Matar, S., Liu, X., Ahn, J., & Moussa, C. (2020). Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Potential Biomarkers in Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 77(3), 309–317. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4200>
- Parisi, D., Adasme, M. F., Sveshnikova, A., Bolz, S. N., Moreau, Y., & Schroeder, M. (2020). Drug repositioning or target repositioning: A structural perspective of drug-target-indication relationship for available repurposed drugs. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 1043–1055. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.04.004>
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(2), 223–236. <https://doi.org/10.1176/JNP.14.2.223>

- Parsons, C. G. (2019). CNS repurposing - Potential new uses for old drugs: Examples of screens for Alzheimer's disease, Parkinson's disease and spasticity. *Neuropharmacology*, *147*, 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.027>
- Pirtošek, Z., Bajenaru, O., Kovács, N., Milanov, I., Relja, M., & Skorvanek, M. (2020). Update on the Management of Parkinson's Disease for General Neurologists. *Parkinson's Disease*, *2020*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2020/9131474>
- Pistacchi, M., Gioulis, M., Sanson, F., & Marsala, S. (2017). Wearing off: A complex phenomenon often poorly recognized in Parkinson's disease. A study with the WOQ-19 questionnaire. *Neurology India*, *65*(6), 1271–1279. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.217959>
- Poirier, A. A., Côté, M., Bourque, M., Morissette, M., Di Paolo, T., & Soulet, D. (2016). Neuroprotective and immunomodulatory effects of raloxifene in the myenteric plexus of a mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *48*, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.004>
- Potts, L. F., Park, E. S., Woo, J. M., Dyavar Shetty, B. L., Singh, A., Braithwaite, S. P., Voronkov, M., Papa, S. M., & Mouradian, M. M. (2015). Dual κ -agonist/ μ -antagonist opioid receptor modulation reduces levodopa-induced dyskinesia and corrects dysregulated striatal changes in the nonhuman primate model of Parkinson disease. *Annals of Neurology*, *77*(6), 930–941. <https://doi.org/10.1002/ana.24375>
- Rahmat, M., Sklavenitis Pistofidis, R., & Ghobrial, I. M. (2019). Repositioning the Repurposed Drug, a Structural Study of Thalidomide Analogs. *The Hematologist*, *16*(3). <https://doi.org/10.1182/HEM.V16.3.9556>
- Rassu, M., Biosa, A., Galioto, M., Fais, M., Sini, P., Greggio, E., Piccoli, G., Crosio, C., & Iaccarino, C. (2019). Levetiracetam treatment ameliorates LRRK2 pathological mutant phenotype. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *23*(12), 8505–8510. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14674>
- Ray, S., Sinha, P., Laha, B., Maiti, S., Bhattacharyya, U. K., & Nayak, A. K. (2018). Polysorbate 80 coated crosslinked chitosan nanoparticles of ropinirole hydrochloride for brain targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *48*, 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.08.016>
- Reddy, A. S., & Zhang, S. (2013). Polypharmacology: drug discovery for the future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *6*(1), 41–47. <https://doi.org/10.1586/ECP.12.74>
- Reichert, J. M. (2003). Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States. *Nature Reviews Drug Discovery*, *2*(9), 695–702. <https://doi.org/10.1038/nrd1178>
- Rinaldi, F., Seguella, L., Gigli, S., Hanieh, P. N., Del Favero, E., Cantù, L., Pesce, M., Sarnelli, G., Marianecchi, C., Esposito, G., & Carafa, M. (2019). InPentosomes: An innovative nose-to-brain pentamidine delivery blunts MPTP parkinsonism in mice. *Journal of Controlled Release*, *294*, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.007>
- Rodríguez-Perez, A. I., Sucunza, D., Pedrosa, M. A., Garrido-Gil, P., Kulisevsky, J., Lanciego, J. L., & Labandeira-Garcia, J. L. (2018). Angiotensin Type 1 Receptor Antagonists Protect Against Alpha-Synuclein-Induced Neuroinflammation and Dopaminergic Neuron Death. *Neurotherapeutics*, *15*(4), 1063–1081. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0646-z>
- Rodríguez-Violante, M., Velásquez-Pérez, L., & Cervantes-Arriaga, A. (2019). Incidence rates of Parkinson's disease in Mexico: Analysis of 2014-2017 statistics. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *20*(3), 136–140. <https://doi.org/10.24875/RMN.M19000043>
- Saavedra Moreno, J. S., Millán, P. A., & Buriticá Henao, O. F. (2019). Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*, *35*(3 supl. 1), 2–10. <https://doi.org/10.22379/2422402244>

- Schaffner, A., Li, X., Gomez-Llorente, Y., Leandrou, E., Memou, A., Clemente, N., Yao, C., Afsari, F., Zhi, L., Pan, N., Morohashi, K., Hua, X., Zhou, M. M., Wang, C., Zhang, H., Chen, S. G., Elliott, C. J., Rideout, H., Ubarretxena-Belandia, I., & Yue, Z. (2019). Vitamin B 12 modulates Parkinson's disease LRRK2 kinase activity through allosteric regulation and confers neuroprotection. *Cell Research*, 29(4), 313–329. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0153-8>
- Schapira, A. H. V., Fox, S. H., Hauser, R. A., Jankovic, J., Jost, W. H., Kenney, C., Kulisevsky, J., Pahwa, R., Poewe, W., & Anand, R. (2017). Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 74(2), 216–224. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4467>
- Shadab, M. D., Khan, R. A., Mustafa, G., Chuttani, K., Baboota, S., Sahni, J. K., & Ali, J. (2013). Bromocriptine loaded chitosan nanoparticles intended for direct nose to brain delivery: Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Scintigraphy study in mice model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(3), 393–405. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.007>
- Siddiqi, F. H., Menzies, F. M., Lopez, A., Stamatakou, E., Karabiyik, C., Ureshino, R., Ricketts, T., Jimenez-Sanchez, M., Esteban, M. A., Lai, L., Tortorella, M. D., Luo, Z., Liu, H., Metzakopian, E., Fernandes, H. J. R., Bassett, A., Karran, E., Miller, B. L., Fleming, A., & Rubinsztein, D. C. (2019). Felodipine induces autophagy in mouse brains with pharmacokinetics amenable to repurposing. *Nature Communications*, 10(1), 1817. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09494-2>
- Silver, M. R., Racette, B. A., Dube, U., Faust, I. M., & Nielsen, S. S. (2020). Well Water and Parkinson Disease in Medicare Beneficiaries: A Nationwide Case-Control Study. *Journal of Parkinson's Disease*, 10(2), 693. <https://doi.org/10.3233/JPD-191793>
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/J.CGER.2019.08.002>
- Simuni, T., Fiske, B., Merchant, K., Coffey, C. S., Klingner, E., Caspell-Garcia, C., Lafontant, D. E., Matthews, H., Wyse, R. K., Brundin, P., Simon, D. K., Schwarzschild, M., Weiner, D., Adams, J., Venuto, C., Dawson, T. M., Baker, L., Kostrzebski, M., Ward, T., & Rafaloff, G. (2021). Efficacy of Nilotinib in Patients with Moderately Advanced Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 78(3), 312–320. https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2020.4725/JAMANEUROL_E204725_S001_PDF.PDF
- Son, H. J., Han, S. H., Lee, J. A., Shin, E. J., & Hwang, O. (2017). Potential repositioning of exemestane as a neuroprotective agent for Parkinson's disease. *Free Radical Research*, 51(6), 633–645. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1353688>
- Sridhar, V., Gaud, R., Bajaj, A., & Wairkar, S. (2018). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in Parkinson's disease. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 14(8), 2609–2618. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.08.004>
- Starkloff, W. J., Palma, S. D., & Gonzalez-Vidal, N. L. (2013). Nanosuspensions: Particle size reduction as tool to improve lipophilic drugs bioavailability. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 44(4), 7–16.
- Styczyńska-Soczka, K., Zechini, L., & Zografos, L. (2017). Validating the Predicted Effect of Astemizole and Ketoconazole Using a Drosophila Model of Parkinson's Disease. *Assay and Drug Development Technologies*, 15(3), 106–112. <https://doi.org/10.1089/adt.2017.776>
- Sung, V. W., & Nicholas, A. P. (2013). Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: Expanding the View of Parkinson's Disease Beyond a Pure Motor, Pure Dopaminergic Problem. *Neurologic Clinics*, 31(3), S1–S16. <https://doi.org/10.1016/J.NCL.2013.04.013>

- Talevi, A., & Bellera, C. L. (2020). Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(4), 397–401. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1704729>
- Tang, S., Wang, A., Yan, X., Chu, L., Yang, X., Song, Y., Sun, K., Yu, X., Liu, R., Wu, Z., & Xue, P. (2019). Brain-targeted intranasal delivery of dopamine with borneol and lactoferrin co-modified nanoparticles for treating Parkinson's disease. *Drug Delivery*, 26(1), 700–707. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1636420>
- Tanner, C. M., Kame, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P., & Langston, J. W. (2011). Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866–872. <https://doi.org/10.1289/EHP.1002839>
- Torti, M., Vacca, L., & Stocchi, F. (2018). Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease: is it a promising strategy? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(16), 1821–1828. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1524876>
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Uenaka, T., Satake, W., Cha, P. C., Hayakawa, H., Baba, K., Jiang, S., Kobayashi, K., Kanagawa, M., Okada, Y., Mochizuki, H., & Toda, T. (2018). In silico drug screening by using genome-wide association study data repurposed dabrafenib, an anti-melanoma drug, for Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 27(22), 3974–3985. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy279>
- Urrejola, M. C., Soto, L. V., Zumarán, C. C., Peñaloza, J. P., Álvarez, B., Fuentesvilla, I., & Haidar, Z. S. (2018). Polymeric nanoparticle systems: structure, elaboration methods, characteristics, properties, biofunctionalization and Self-assembly layer by layer technologies. *International Journal of Morphology*, 36(4), 1463–1471. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022018000401463>
- Voigt, N., Henrich-Noack, P., Kockentiedt, S., Hintz, W., Tomas, J., & Sabel, B. A. (2014). Surfactants, not size or zeta-potential influence blood-brain barrier passage of polymeric nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.02.013>
- Von Eichborn, J., Murgueitio, M. S., Dunkel, M., Koerner, S., Bourne, P. E., & Preissner, R. (2011). PROMISCUOUS: A database for network-based drug-repositioning. *Nucleic Acids Research*, 39(SUPPL. 1), D1060–D1066. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1037>
- Witkowski, T. X. (2011). Intellectual property and other legal aspects of drug repurposing. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 8(3–4), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2011.06.007>
- Yang, W., Hamilton, J. L., Kopil, C., Beck, J. C., Tanner, C. M., Albin, R. L., Ray Dorsey, E., Dahodwala, N., Cintina, I., Hogan, P., & Thompson, T. (2020). Current and projected future economic burden of Parkinson's disease in the U.S. *Npj Parkinson's Disease*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41531-020-0117-1>
- Yu, M., Yang, Y., Zhu, C., Guo, S., & Gan, Y. (2016). Advances in the transepithelial transport of nanoparticles. *Drug Discovery Today*, 21(7), 1155–1161. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.05.007>
- Yuan, H., Huang, L. F., Du, Y. Z., Ying, X. Y., You, J., Hu, F. Q., & Zeng, S. (2008). Solid lipid nanoparticles prepared by solvent diffusion method in a nanoreactor system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 61(2), 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2007.07.015>

Zeng, X. S., Geng, W. S., Jia, J. J., Chen, L., & Zhang, P. P. (2018). Cellular and molecular basis of neurodegeneration in Parkinson disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*(109), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00109>

Zhang, L., Zhang, L., Li, L., & Hölscher, C. (2019). Semaglutide is neuroprotective and reduces α -synuclein levels in the chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(1), 157–171. <https://doi.org/10.3233/JPD-181503>






Zhao, Y., Xiong, S., Liu, P., Liu, W., Wang, Q., Liu, Y., Tan, H., Chen, X., Shi, X., Wang, Q., & Chen, T. (2020). Polymeric Nanoparticles-Based Brain Delivery with Improved Therapeutic Efficacy of Ginkgolide B in Parkinson's Disease. *International Journal of Nanomedicine*, *15*, 10453–10467. <https://doi.org/10.2147/IJN.S272831>

Anexo 1: artículo publicado

Durante el desarrollo de este proyecto, se publicó un artículo de revisión sobre el uso de surfactantes no iónicos para la estabilización de nanopartículas poliméricas para usos biomédicos. Publicado en la revista *Materials* (factor de impacto: 3.623).

Review

Non-Ionic Surfactants for Stabilization of Polymeric Nanoparticles for Biomedical Uses

Hernán Cortés ^{1,†} , Héctor Hernández-Parra ^{2,†}, Sergio A. Bernal-Chávez ³, María L. Del Prado-Audelo ⁴ , Isaac H. Caballero-Florán ^{2,3}, Fabiola V. Borbolla-Jiménez ¹, Maykel González-Torres ⁵ , Jonathan J. Magaña ^{1,4,*}  and Gerardo Leyva-Gómez ^{3,*} 

¹ Laboratorio de Medicina Genómica, Departamento de Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México 14389, Mexico; hcortes@inr.gob.mx (H.C.); fvbj@hotmail.com (F.V.B.-J.)

² Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México 07360, Mexico; hector.hernandez@cinvestav.mx (H.H.-P.); hiram.qfohead@gmail.com (I.H.C.-F.)

³ Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, Mexico; q901108@hotmail.com

⁴ Escuela de Ingeniería y Ciencias, Departamento de Bioingeniería, Tecnológico de Monterrey Campus Ciudad de México, CDMX, Ciudad de México 14380, Mexico; luisa.delpradoa@gmail.com

⁵ CONACyT-Laboratorio de Biotecnología, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México 14389, Mexico; mikegcu@gmail.com

* Correspondence: magana.jj@tec.mx (J.J.M.); leyva@quimica.unam.mx (G.L.-G.)

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Cortés, H.; Hernández-Parra, H.; Bernal-Chávez, S.A.; Prado-Audelo, M.L.D.; Caballero-Florán, I.H.; Borbolla-Jiménez, F.V.; González-Torres, M.; Magaña, J.J.; Leyva-Gómez, G. Non-Ionic Surfactants for Stabilization of Polymeric Nanoparticles for Biomedical Uses. *Materials* **2021**, *14*, 3197. <https://doi.org/10.3390/ma14123197>

Academic Editor: Pedro Fonte

Received: 10 May 2021

Accepted: 31 May 2021

Published: 10 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Surfactants are essential in the manufacture of polymeric nanoparticles by emulsion formation methods and to preserve the stability of carriers in liquid media. The deposition of non-ionic surfactants at the interface allows a considerable reduction of the globule of the emulsion with high biocompatibility and the possibility of oscillating the final sizes in a wide nanometric range. Therefore, this review presents an analysis of the three principal non-ionic surfactants utilized in the manufacture of polymeric nanoparticles; polysorbates, poly(vinyl alcohol), and poloxamers. We included a section on general properties and uses and a comprehensive compilation of formulations with each principal non-ionic surfactant. Then, we highlight a section on the interaction of non-ionic surfactants with biological barriers to emphasize that the function of surfactants is not limited to stabilizing the dispersion of nanoparticles and has a broad impact on pharmacokinetics. Finally, the last section corresponds to a recommendation in the experimental approach for choosing a surfactant applying the systematic methodology of Quality by Design.

Keywords: non-ionic surfactant; nanoparticle; polysorbates; poly(vinyl alcohol); poloxamer; stability; quality by design