

Farmacotoxicidad en la vehiculización de principios activos en la enfermedad de Parkinson

Pharmaco-toxicity of vehicles in drug therapy for Parkinson disease

Edgar Kröttsch*

* Laboratorio de Tejido Con-
juntivo, Centro Nacional de
Investigación y Atención de
Quemados, Instituto Na-
cional de Rehabilitación,
México D.F., México.

Dirección para correspondencia:
Edgar Kröttsch
Laboratorio de Tejido Conjuntivo,
Centro Nacional de Investigación
y Atención de Quemados.
Instituto Nacional de
Rehabilitación "Luis Guillermo
Ibarra Ibarra".
Calz. México-Xochimilco
Núm. 289, Col. Arenal
de Guadalupe, 14389,
Ciudad de México.
Tel: +5255-59991188
E-mail: kroted@yahoo.com.mx

Recibido:
16 de diciembre de 2014.
Aceptado:
15 de enero de 2015.

Este artículo puede ser consultado
en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave:

Farmacotoxicidad, enfermedad
de Parkinson, nanotecnología,
acarreadores, fármaco.

Key words:

Pharmacotoxicity, Parkinson
disease, nanotechnology,
carriers, drug.

Resumen

La terapéutica para las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo al parkinsonismo, se compone de paliativos y controladores de los síntomas, frecuentemente con efectos tóxicos sistémicos. Con el nacimiento de la nanotecnología farmacéutica, se consideró que la vehiculización de principios activos haría más eficiente la administración de los fármacos para el control y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. No obstante, la biología de los individuos juega un papel importante en el diseño de los sistemas de transporte y dosificación de las sustancias, puesto que el cerebro se encuentra semiaislado a través de la barrera hematoencefálica, y por otro lado, la administración de los posibles acarreadores de principios activos debe realizarse por vía sistémica; la cual no permanece inerte ante ningún material que se distribuya por el organismo. Incluso, el paso de los fármacos con o sin vehículos, sufre alteraciones durante su tránsito orgánico, efecto que dificulta más aun los diseños tecnológicos. Se vislumbra una posibilidad, a través de tecnologías combinadas, de incluir acarreadores biológicos (células) y fármacos en los que los principios activos queden protegidos del entorno biológico y el acarreador pueda transitar «libremente» por el organismo hasta encontrar el sitio blanco. Pero aún queda por resolver cómo los acarreadores biológicos, células principalmente, puedan dirigirse específicamente al sitio blanco sin liberar al fármaco durante el trayecto, ya que recordemos que las células acarreadoras están expuestas a un plétora de estímulos que las lleva a modificar el curso de su dirección y metabolismo, incluyendo la propia autodestrucción a través de la apoptosis.

Abstract

Drug treatment for neurodegenerative disorders such as Parkinsonism, are intended to improve or moderate symptoms in spite of their potential systemic toxic effects. Pharmaceutical nanotechnology focusing on vehiculization of drugs was expected to improve effectiveness on drug administration. However body responses have not always resulted as expected, since the hemato-encephalic barrier still plays her roll on drug transportation. Detoxification process of drugs and their vehicles can modify the expected clinical response to treatment. A hope arises to drug transportation, either by vehicles or by loaded cells with nanoparticles into specific targets through the central nervous system with no significant loss of power or systemic toxicity. Mechanisms of cell-drug transportation are still unsolved, even more to focus on cell tropism into specific targets since cells are exposed to a variety of stimuli capable to modify their direction, metabolism or even death by apoptosis.

Una característica de la enfermedad de Parkinson es que los pacientes no son atendidos hasta que experimentan los signos patognomónicos y/o los síntomas de la afección; incluso en ocasiones sólo acuden por tratamiento porque ya sufren de discriminación social o porque se avergüenzan de su estado físico y las limitaciones funcionales concomitantes. Aquí es donde comienza el diagnóstico del tipo de parkinsonismo y la estrategia

más apropiada para su control, en el mejor de los casos,¹ pues no existe tratamiento alguno y frecuentemente los pacientes y los sistemas de salud no cuentan con los recursos necesarios para administrar la mejor opción.

Mucho se ha escrito acerca de la toxicidad local y sistémica tan severa que se deriva de las estrategias terapéuticas para la enfermedad de Parkinson en las que el uso de levodopa o sus derivados, si bien

resuelven una parte de la anomalía, también es cierto que generan tolerancia y efectos adversos como insomnio, náusea, disquinesia y alucinaciones.² Por ello los tecnólogos farmacéuticos se han concentrado en buscar otras alternativas de tratamiento menos agresivas y más efectivas. Algunas de esas estrategias se han enfocado en el diseño y desarrollo de vehículos que transporten los principios activos que controlan los efectos de la enfermedad,^{3,4} considerando que la permanencia prolongada del acarreador en tejido cerebral puede provocar toxicidad celular local o incluso tras su difusión sistémica, pueden generar efectos indeseables en otros órganos y sistemas del cuerpo.⁵

Las características fisicoquímicas que deben considerarse para que los materiales nanoestructurados se incorporen al sistema nervioso central (SNC), están relacionadas con el tamaño y la distribución de las dimensiones de la partícula, la forma, la superficie, su estructura cristalina, la porosidad y la capacidad de aglomeración. Además, la concentración de las nanopartículas deberá estar por debajo del límite tóxico en el momento en que éstas alcancen el SNC desde el sitio de administración. Algunos tipos de nanopartículas

elaborados con metales de transición o aquellas en las que la luz ultravioleta pueda modificarlas a un estado prooxidante, pueden desestabilizar el balance intracelular entre la producción de especies reactivas de oxígeno y los sistemas de detoxificación.⁶ Asimismo, esos materiales pueden tener afinidad por las membranas o el ADN de manera irreversible,⁷ lo cual causa una serie de desajustes metabólicos que van desde alteraciones estructurales hasta genómicas que incluyen apoptosis mediada a través de la vía de señalización relacionada con p53, disminución en la viabilidad celular, disparan el estrés oxidativo, incrementan la lactato deshidrogenasa y alteran el ciclo celular (*Cuadro I*).^{8,9}

En el caso de compuestos formados por una matriz y aquellas nanopartículas elaboradas a base de metales o cerámicas, su concentración en los fluidos corporales debería ser menor del límite tóxico demostrado (10^{-5} g/mL); sin embargo, éstos y otros datos relacionados con el tamaño, composición y disponibilidad en el cerebro aún no están estandarizados y solamente se cuenta con experiencias derivadas de diferentes investigaciones en las que se ha demostrado que nanopartículas minerales o de látex con tama-

Cuadro I. Efectos tóxicos de las nanopartículas y nanoacarreadores del daño bioquímico y su consecuencia clínica.

Blanco	Efecto	Tipo de daño	Consecuencia clínica
Membrana celular	Ruptura, daño por surfactantes, iones tóxicos	Alteración de la estructura membranal	Necrosis tisular
Citoplasma	Liberación de iones, inducción de p53, generación de radicales libres de oxígeno	Incremento de estrés oxidativo, apoptosis	Falla orgánica y necrosis
Vesículas	Peroxidación lipídica	Alteración en la permeabilidad membranal	Necrosis tisular
Lisosoma	Bloqueo enzimático	Alteración en el metabolismo celular	Funcionamiento deficiente del tejido y/u órgano
Mitocondria	Alteración en la cadena respiratoria, bloqueo enzimático	Incremento de estrés oxidativo, falla en la función del organelo	Falla orgánica y necrosis
Aparato de Golgi	Liberación de iones, daño oxidativo	Alteración en el ensamblaje proteico, oxidación de proteínas, interferencia postraducciona	Anormalidades en la síntesis, liberación y función de proteínas Alteraciones metabólicas sistémicas
Núcleo	Ruptura de la membrana nuclear y daño al ADN	Expresión génica alterada y variaciones en el ciclo celular	Tumorigénesis, función tisular aberrante

ños que van de las decenas al millar de nanómetros fueron detectadas en el cerebro tras su administración intravenosa, mientras que en otros ensayos se observó que los tamaños menores parecen no tener la misma biodisponibilidad pese a sus dimensiones más pequeñas (< 20 nm). Por su parte, los nanotubos de carbono de pared sencilla representan una buena posibilidad para liberar fármacos, ya que estos acarreadores tienen como blanco farmacológico a los lisosomas, lo cual se vuelve muy útil para transportar principios activos enfocados a enfermedades neurodegenerativas como Parkinson. Desafortunadamente, cuando los nanotubos se encuentran en dosis altas o si existe una actividad lisosomal limitada, otros organelos como la mitocondria pueden también incorporarse y generar efectos tóxicos al disminuir actividades enzimáticas fundamentales como la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa.⁵

Otros materiales que también han sido considerados para la elaboración de nanopartículas dirigidas al SNC, pero que presentan toxicidad son los fulerenos, cuya capacidad para incrementar la peroxidación lipídica ha quedado ampliamente demostrada, mientras que los dendrímeros de poliamidoamina generan fallas electrofisiológicas y defectos en la transmisión sináptica. Pese a esos efectos, por fortuna se ha demostrado igualmente que ciertas modificaciones en su estructura o la funcionalización de los grupos amino de las moléculas mencionadas reducen la neurotoxicidad.¹⁰

Por otro lado, la forma física se ha reconocido como un factor clave para el desarrollo y capacidad acarreadora de las nanopartículas, si bien existen diferentes geometrías que permiten mayor superficie de contacto y en consecuencia adsorción del principio activo, también pueden tener efectos destructivos en ciertos tejidos por donde son transportadas, que van desde los tejidos tegumentarios en los que se administran hasta el endotelio vascular por donde transitan.⁵

Otra forma de conseguir el efecto terapéutico pero con mayor control en la toxicidad es el uso de las prodrogas. Estos sistemas han sido probados para la liberación de fármacos hidrofílicos en el cerebro y su principio se basa en que la sustancia activa se encuentra modificada químicamente a través de un cambio en la estructura original, generando un producto de mayor tamaño para que se presente en forma «inerte», sin toxicidad biológica ni actividad terapéutica, pero con propiedades de reconocimiento sitio-específicas. Más aún, el diseño de algunas de estas prodrogas incluso conlleva un mecanismo de fijación para su anclaje directo en el cerebro. Este tipo de materiales contienen: un regulador, una fracción lipofílica de tamaño consi-

derable, un espaciador y un «localizador»; con estos cuatro elementos ahora puede hacerse llegar al SNC una serie de neuropéptidos con actividad farmacológica, tal es el caso de carmustina, encefalina, quiotorfina, estradiol, tirotrófina, hormona liberadora de tirotrófina (TRH), etcétera. Para ello, el fármaco generalmente se une covalentemente a un grupo lipofílico y los demás elementos le brindan protección, insolubilidad y orientación, lo que hace que el conjugado sea retenido en el cerebro donde selectivamente se metaboliza y libera al fármaco activo; con la consideración de que se elimina del resto del organismo incluso en su forma de prodroga, por lo que se supone tiene nulos efectos tóxicos.¹¹ No obstante esta alentadora tecnología, a la fecha no se cuenta con sistemas efectivos que consigan la totalidad del efecto y aun los sistemas más elaborados exhiben limitaciones.

No debemos olvidar que la introducción de sistemas nanoparticulados o nanovesiculados, además de ser susceptibles de modificación física, química y biológica dentro del organismo, también pueden despertar las respuestas de alerta inmunológica en su forma original y en la modificación que ocurre durante su distribución en el organismo.¹² Se conoce que las nanopartículas pueden disparar un proceso inflamatorio que da como resultado la liberación de citocinas como IL-6, IL-1 β y TNF- α entre otras, además de especies reactivas de oxígeno y proteína C-reactiva. Y cuando se internalizan en la célula, pueden incluso modificar la actividad de factores de transcripción, lo que desencadena alteraciones a nivel celular y humoral que pueden culminar en la aceleración de patologías como la aterosclerosis y vasculitis. Un efecto biológico que se genera alrededor de las nanopartículas ha sido de particular interés y es que durante su incorporación al organismo, éstas pueden integrar a su superficie diferentes átomos o moléculas que interaccionan por afinidad química o adsorción, generando una matriz conocida como «corona». La estructura y densidad de esta «corona» depende del tipo de elementos que la integren, particularmente se ha estudiado la composición de los elementos del plasma sanguíneo que pueden participar en este fenómeno y de los más de 1,000 descritos a la fecha, 125 ya están reconocidos como generadores del «adsorboma». El adsorboma se compone de proteínas con afinidad por lípidos o de factores del complemento y la coagulación, proteínas plasmáticas de la matriz extracelular, hemoglobina, albúmina, etcétera.¹³

Este efecto tiene dos desventajas para la nanotecnología: primero, puede aislar al nanomaterial del medio y limitar su efecto y segundo, puede hacerlo susceptible de reconocimiento por convertirse ahora

en una estructura de mayor tamaño que incorpora diferentes determinantes antigénicos capaces de ser reconocidos por células del sistema inmunológico.⁷

Con el afán de evitar el reconocimiento inmunológico de los nanomateriales, se han empleado estrategias químicas y biológicas que faciliten su difusión sin alterar su objetivo que es alcanzar el tejido cerebral para liberar el fármaco de elección. Una posibilidad ha sido incorporar polietilenglicol (PEG) que puede ser de diferentes tamaños moleculares y con ello «PEGilar» los acarreadores, pues se sabe que el PEG se comporta como una molécula relativamente inerte que incluso evita el reconocimiento de estructuras antigénicas por los elementos celulares del sistema inmunológico.¹⁴ Sin embargo, esto no es del todo cierto, puesto que también se conoce que existe una respuesta celular contra el mismo PEG por medio de una reacción específica de las células B esplénicas y que se deriva de un mecanismo independiente de células T. Las células B del bazo producen anticuerpos de la clase IgM contra el PEG de manera tiempo variable; es decir, después de la primera administración endovenosa los títulos de anticuerpos se incrementan el día 3, alcanzan su máximo el día 5 y decrecen gradualmente hacia el día 28; para entonces el material ya fue eliminado casi en su totalidad a través de mecanismos fagocíticos y opsonizantes. Este tipo de respuesta está relacionado con el reconocimiento de antígenos asociados a membranas, lo que hace pensar que para que el PEG sea identificado requiere su conjugación, la repetición múltiple de su estructura monomérica y una población abundante de células B, en donde parece ser que el reconocimiento de los anticuerpos anti-PEG se presenta en epítomos de repetidos conformados de 4 a 5 unidades de oxietileno. Ahora bien, cuando el material que contiene al PEG se administra en dosis altas, se ha reportado que se presenta una anergia al polímero, lo cual puede ser de importancia en la posología del sistema.¹⁵

Probablemente la manera más segura de conducir la terapia neural a través de fármacos libres o nanoparticulados ha sido mediante el uso de estrategias prácticamente irreconocibles por el sistema inmunológico, éstas consisten en emplear estructuras vesiculares biológicas o células vivas en sí. Las primeras se basan en la utilización de organelos provenientes del sistema de transporte vesicular celular eucarótico que se conocen como exosomas. Estos cuerpos tienen origen endocítico, lo que permite «empaquetar» materiales de dimensiones de 40 a 100 nm que incluso exhiban marcadores de superficie de membrana para su interacción biológica con las células. Esta estrategia, si

bien ha sido considerada, sobre todo en la vehiculización de materiales involucrados en terapia génica (RNA silenciadores, sondas bloqueadoras, anticuerpos antiestructuras intracelulares, etcétera.), también tiene la limitante de que se trata de elementos todavía difíciles de producir y que deben ser administrados lo más cercano posible al sitio del daño, pues por su naturaleza estructural y biológica podrían interactuar con otro tipo de células del resto del organismo, generando alteraciones tisulares por su contenido.¹⁶

Las segundas, por su parte, emplean a macrófagos como vehículos acarreadores vivos de sustancias bioquímicas, por ejemplo, para transportar enzimas acopladas a nanomateriales (nanozimas). La tecnología se basa en la incorporación *ex vivo* de las nanozimas en las células autólogas aisladas, después éstas se reincorporan al organismo y se distribuyen sistémicamente a los diferentes tejidos de migración macrófaga, incluido el cerebro,¹⁷ donde el estado inflamatorio del tejido puede jugar un papel fundamental en la localización macrófaga terapéutica ya que las células activadas se anclan al endotelio inflamado y se extravasan al sitio dañado, lo que podría dirigir todavía más específicamente la terapia al SNC, ya sea en las condiciones mencionadas o más aun, por medio de nanoacarreadores de células troncales con capacidad regenerativa,¹⁸ aunque se sabe que por la condición de los pacientes con enfermedad de Parkinson, también puede haber otros sitios con daño que reclutarían a las células en cuestión.

En conclusión, debemos tomar en cuenta que los efectos terapéuticos y tóxicos derivados de la administración vehiculizada de fármacos o moléculas con capacidad de controlar la enfermedad de Parkinson, dependerá de la vía de administración y excreción, teniendo como rutas de ingreso preferentes la vascular, nasal y transdérmica; con eficiencia en ese orden, mientras que para su excreción las vías renal, pulmonar, hepática y esplénica se caracterizan por ser las más eficientes,¹⁹ lo que hace indispensable considerar a esos órganos y tejidos como posibles blancos de toxicidad.

La paradoja que se desprende de este concepto es que al emplear nanoacarreadores con blanco terapéutico específico, en muchos de los casos se presenta una alta neurotoxicidad e incluso daños superiores a los manifestados por la misma enfermedad de Parkinson,²⁰ por lo que los tecnólogos farmacéuticos deben analizar antes de idear una estrategia de vehiculización, los elementos que componen la «triada de identidad» que consiste en la forma del nanomaterial, el efecto bioquímico causado por el acarreador y la

fisiología que genera, en ambos sentidos, positivo y negativo,¹³ ya que en poblaciones susceptibles los nanomateriales pueden llevar a efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario por tener la capacidad de atravesar la barrera placentaria, así como a alteraciones vasculares, cardíacas y respiratorias entre una variedad más de daños tisulares.²¹

Bibliografía

1. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014; 311 (16): 1670-1683.
2. Kim SN, Doo AR, Park JY, Choo HJ, Shim I, Park JJ et al. Combined treatment with acupuncture reduces effective dose and alleviates adverse effect of L-dopa by normalizing Parkinson's disease-induced neurochemical imbalance. *Brain Res*. 2014; 1544: 33-44.
3. Fernández M, Barcia E, Fernández-Carballido A, García L, Slowing K, Negro S. Controlled release of rasagiline mesylate promotes neuroprotection in a rotenone-induced advanced model of Parkinson's disease. *Int J Pharm*. 2012; 438 (1-2): 266-278.
4. Fernández M, Negro S, Slowing K, Fernández-Carballido A, Barcia E. An effective novel delivery strategy of rasagiline for Parkinson's disease. *Int J Pharm*. 2011; 419 (1-2): 271-280.
5. Giordano C, Albani D, Gloria A, Tunesi M, Rodilossi S, Russo T et al. Nanocomposites for neurodegenerative diseases: hydrogel-nanoparticle combinations for a challenging drug delivery. *Int J Artif Organs*. 2011; 34 (12): 1115-1127.
6. Li T, Shi T, Li X, Zeng S, Yin L, Pu Y. Effects of nano-MnO₂ on dopaminergic neurons and the spatial learning capability of rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11 (8): 7918-7930.
7. Fernandes C, Soni U, Patravale V. Nano-interventions for neurodegenerative disorders. *Pharmacol Res*. 2010; 62 (2): 166-178.
8. Jain V, Jain S, Mahajan SC. Nanomedicines based drug delivery systems for anti-cancer targeting and treatment. *Curr Drug Deliv*. 2014; Aug 22. En prensa.
9. Elsaesser A, Howard CV. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64 (2): 129-137.
10. Hwang SR, Kim K. Nano-enabled delivery systems across the blood-brain barrier. *Arch Pharm Res*. 2014; 37 (1): 24-30.
11. Alam MI, Beg S, Samad A, Baboota S, Kohli K, Ali J et al. Strategy for effective brain drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2010; 40 (5): 385-403.
12. Modi G, Pillay V, Choonara YE, Ndesendo VM, du Toit LC, Naidoo D. Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders. *Prog Neurobiol*. 2009; 88 (4): 272-285.
13. Walkey CD, Chan WC. Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment. *Chem Soc Rev*. 2012; 41 (7): 2780-2799.
14. Nowacek A, Kosloski LM, Gendelman HE. Neurodegenerative disorders and nano formulated drug development. *Nanomedicine (Lond)*. 2009; 4 (5): 541-555.
15. Verhoef JJ, Carpenter JF, Anchordoquy TJ, Schellekens H. Potential induction of anti-PEG antibodies and complement activation toward PEGylated therapeutics. *Drug Discov Today*. 2014. pii: S1359-6446(14)00342-0. En prensa.
16. O'Loughlin AJ, Woffindale CA, Wood MJ. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. *Curr Gene Ther*. 2012; 12 (4): 262-274.
17. Brynskikh AM, Zhao Y, Mosley RL, Li S, Boska MD, Klyachko NL et al. Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease. *Nanomedicine (Lond)*. 2010; 5 (3): 379-396.
18. Arora P, Sindhu A, Dilbaghi N, Chaudhury A, Rajakumar G, Rahuman AA. Nano-regenerative medicine towards clinical outcome of stem cell and tissue engineering in humans. *J Cell Mol Med*. 2012; 16 (9): 1991-2000.
19. Bose T, Latawiec D, Pratim MP, Mandal S. Overview of nano-drugs characteristics for clinical application: the journey from the entry to the exit point. *J Nanopart Res*. 2014; 16: 2527.
20. Pehlivan SB. Nanotechnology-based drug delivery systems for targeting, imaging and diagnosis of neurodegenerative diseases. *Pharm Res*. 2013; 30 (10): 2499-2511.
21. Li Y, Zhang Y, Yan B. Nanotoxicity overview: nano-threat to susceptible populations. *Int J Mol Sci*. 2014; 15 (3): 3671-3697.