

Estrategia terapeutiko berritzaileak Parkinson gaixotasunean: nanopartikulak

(*Innovative therapeutic strategies in Parkinson's disease: nanoparticles*)

Maidier Zubelzu^{1,2#}, Jone Razquin^{1,2#}, Andrea Vaquero-Rodríguez^{2,3}, Raphaëlle Bidgood¹,
Naiara Ortuzar^{2,3}, Harkaitz Bengoetxea^{2,3}, Cristina Miguelez^{1,2}, José Ángel Ruiz-Ortega^{1,2},
José Vicente Lafuente^{2,3}, Teresa Morera-Herreras^{1,2*}

¹ Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

² Gaixotasun Neurodegeneratiboan taldea, Biobizkaia

³ Neurozientziak Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

#Egile horiek maila berdinean parte hartu zuten


LABURPENA: Parkinson gaixotasuna (PG) nahasmendu neurodegeneratibo motor ohikoena da, gai beltzaren zati trinkoko neurona dopaminergikoen galeragatik eta horrek eragindako mugitzeko desgaitasunagatik bereizten dena. Klinikari gehien erabiltzen diren egungo tratamenduek, hala nola levodopa, garuneko neurotransmisio dopaminergikoa lehengorazten dute. Hala ere, tratamendu horiek sintomatikoak baino ez dira, denbora pasa ahala eraginkortasuna galtzen dute eta eragin kaltegarri larriak eragiten dituzte. Eragin kaltegarrietako batzuk administrazio bidearekin lotuta daude; izan ere, aho-bidezko farmakoek hartzaile dopaminergikoen aktibazio ez-jarraitua eragiten dute, tratamenduarekin lotutako asaldura motorren agerpena bultzatuz. Horregatik, tratamendu berritzaileak aurkitzeaz gain, segurtasun-profil hobekak dituzten administrazio-sistema berriak garatzea beharrezkoa da. Hala, azken urteetan nanopartikulen eraginkortasuna aztertzen duten ikerketa desberdinak burutu dira. Izan ere, nanopartikulek hesi hematoentzefalikoa (HHE) erraz zeharkatzeaz gain, farmakoen bioerabilgarritasuna eta eraginkortasuna hobetuz eragin kaltegarriak minimizatzen dituzte. Nanogarraiatzaile organiko eta ez-organiko desberdinak erabiliz, levodopa, agonista dopaminergikoak edo faktore neurotrofikoak bezalako farmakoen eraginkortasuna aztertu da PG animalia-ereduetan, emaitza itxaropentsuak lortuz. Hala, nanoingeniaritzako partikulak oso tresna erabilgarria dirudite HHE gurutzatuz farmakoak modu segurua, eraginkor eta iraunkorrean emateko, eta beraz, PG bezalako nahasmendu neurologikoak tratatzeko etorkizun handiko estrategian bilaka daitezke.

HITZ GAKOAK: Parkinson gaixotasuna, nanomedikuntza, nanogarraiatzaileak, hesi hematoentzefalikoa

ABSTRACT: *Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative motor disorder, characterised by the loss of dopaminergic neurons of substantia nigra pars compacta and subsequent motor impairment. Current treatments most commonly used in clinics, such as levodopa, restore brain dopaminergic neurotransmission. However, these treatments are merely symptomatic, lose efficacy over time and cause serious side effects. Some of the adverse effects are related to the routes of administration, as oral drugs cause non-continuous activation of dopaminergic receptors, favouring the appearance of treatment-related motor disturbances. Therefore, in addition to finding innovative treatments, new delivery systems with better safety profiles need to be developed. In this sense, nanoparticles can easily cross the blood-brain barrier (BBB), in addition to improving the bioavailability and efficacy of drugs, therefore minimising side effects. The efficacy of drugs such as levodopa, dopaminergic agonists or neurotrophic factors has been evaluated using different organic and inorganic nanocarriers in animal models of PD, with encouraging results. Therefore, nanoengineered particles seem to be very useful tools to deliver drugs safely, efficiently and sustainably through the BBB, and may be a promising strategy to treat neurological disorders such as PD.*

KEYWORDS: *Parkinson's disease, nanomedicine, nanocarriers, blood-brain barrier*

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Teresa Morera-Herreras. Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia.  <https://orcid.org/0000-0002-7601-4914>, teresa.morera@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Zubelzu, Maidier; Razquin Jone; Vaquero-Rodríguez, Andrea; Raphaëlle Bidgood; Ortuzar, Naiara; Bengoetxea Harkaitz; Miguelez, Cristina; Ruiz-Ortega, Jose Angel; Lafuente, Jose Vicente; Morera-Herreras, Teresa (2023). <<Estrategia terapeutiko berritzaileak Parkinson gaixotasunean: nanopartikulak>>, *Ekaia*, 46, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.24852>)

Jasoa: maiatzak 25, 2023; Onartua: abenduak 4, 2023

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Parkinson gaixotasuna (PG) Alzheimer gaixotasunaren atzetik nahasmendu neurodegeneratibo ohikoena da. Gaur egun, 65 urte baino gehiagoko biztanleriaren %3ri eragiten dio, eta biztanleria zahartu ahala, haren prebalentziak gora egiten du [1,2]. PGren fisiopatologian gai beltzaren zati trinkoko neurona dopaminergikoen galera progresiboa gertatzen da, eta horren ondorioz, gai beltz-gorputz ildaskatu bideko dopamina maila murriztu eta borondatezko mugimenduen alterazioak sortzen dira.

Gaur egun, dopamina ordezkatzeko terapia farmakologikoak dira PGren aurkako lehen aukera terapeutikoa, eta lebodopak erreferentziazko tratamendua izaten jarraitzen du. Lebodopa dopaminaren aitzindari metabolikoa da, eta gorputz ildaskatura heltzen denean, bertan dopaminara eraldatzen da. Horrela, gorputz ildaskatuko transmisio dopaminergikoa hobetu eta sintoma motorrak arintzen ditu. Hala ere, lebodopak sintoma motorren arintze eraginkorra lortzen badu ere, ez du gaixotasunaren progresioa geldiarazten, eta denborarekin tratamenduaren eraginkortasuna murriztu eta ondorio desiragaitzak eragiten ditu [3]. Administrazio bideak lotura izan dezake eragin kaltegarrietako batzuekin; izan ere, aho-bidezko farmakoek hartzaille dopaminergikoen aktibazio ez-jarraitua eragiten dute, eta horrek, tratamenduarekin lotutako asaldura motorren agerpena bultzatzen du. Agonista dopaminergikoak ere erabilgarri izan daitezke PG tratatzeko, hartzaille dopaminergikoetara lotu eta nolabait dopamina ordezkatzeko baitute [4]. Hasierako monoterapia bezala edo lebodoparekin konbinatuta erabil daitezke, eta lebodopa bezain eraginkorrak ez badira ere, farmako honen ondoriozko asaldura motorren atzeratzea ahalbidetu dezakete [5].

Beste alde batetik, terapia farmakologikoez gain, terapia ez-farmakologikoak ere ikertzen dira. Esaterako, animalia-ereduetan egindako hainbat ikerketek iradokitzen dute animaliak ingurumen aberastuetan edukitzeak sintoma motorren hobetzea eragin dezakeela [6]. Hobetze horren arrazoietakoa bat, ingurumen aberastuak faktore neurotrofikoaren adierazpena areagotzea izan daiteke; hala nola, glia zeluletatik eratorritako faktore neurotrofikoarena (GDNF) edota garunetik eratorritako faktore neurotrofikoarena (BDNF) [7]. Faktore neurotrofiko horiek abantaila desberdinak izan ditzakete: zelula-barneko kaltzio kontzentrazioa orekatzea, dopamina maila areagotzea, estres oxidatzailea gutxitzea, mitokondrien funtzioa mantentzea edota neuroinflamazioa ekiditea.

Orain arte, PGren aurkako tratamendu berrien erronkarik handiena hesi hematoentzefalikoa (HHE) zeharkatzeko estrategiak garatzea izan da. HHE garuneko hesi fisiologikoa da, eta garunaren eta odol-hodien arteko substantzien trukaketa kontrolatzen du, molekula gehienak garunera iristea eragotziz [8–10]. HHEk iragazkortasun txikia eta selektiboa du, ia molekula handi guztiak eta molekula txikien %98

garunean sartzea oztopatuz [8,11]. Molekula ezberdinek HHE zeharkatzeko duten gaitasuna parametro ezberdinek zehazten dute, hala nola, pisu molekularrak, tamainak, formak, ionizazio-egoerak, lipofiliak eta plasma-proteina loturaren afinitateak [9]. Horrez gain, HHEn hainbat garraiatzaile eta gainazaleko hartzaile daude, molekula handien eta hidrofiliaren norabide bakarreko mugimendua errazten dutenak. Aldiz, substantzia lipofiliak erraz sar daitezke garuneko parenkiman transzitosiaren bidez [8,10].

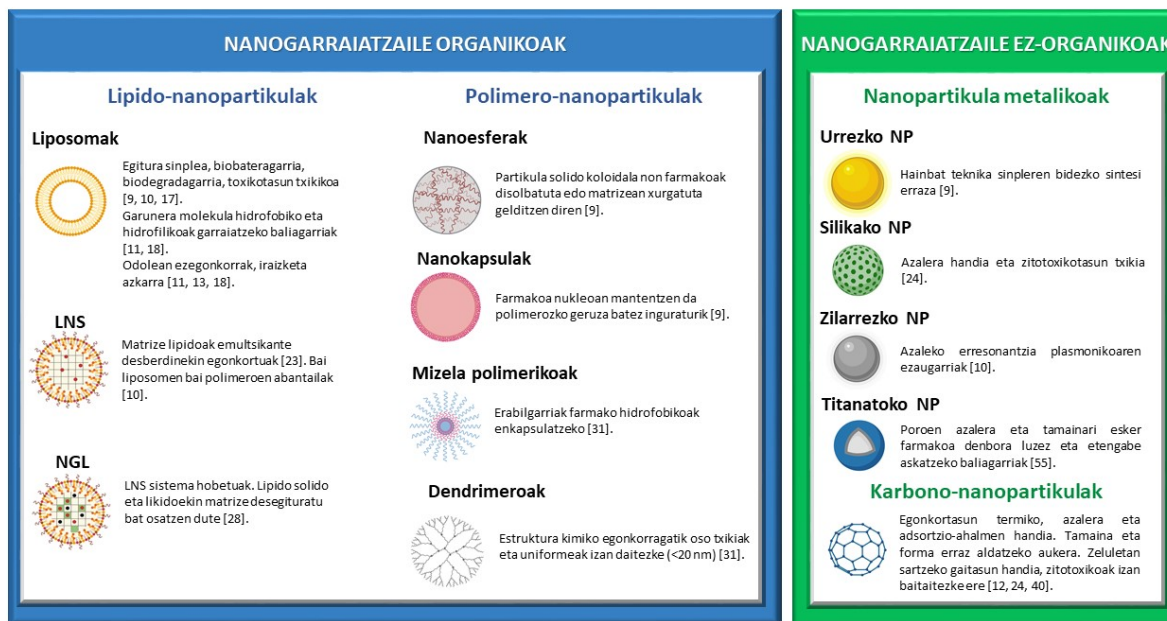
HHEren izaera babesleak molekula terapeutikoen garunerako sarrera mugatu eta PGrako farmako eraginkorren diseinua zailtzen du [8,12]. Horregatik, interes zientifikoa farmakoek HHE gurutzatzeko estrategia desberdinak garatzean oinarritzen da egun [8,11]. Nanogarraiatzaileek HHE zeharkatzeko gaitasuna dute, eta hortaz, erabilgarriak izan daitezke farmakoen garunerako sarrera ahalbidetzeko.

2. NANOPARTIKULEN ERABILERA PARKINSON GAIXOTASUNEAN

Azken urteotan, nanoteknologiak interes handia piztu du PGren tratamendurako estrategia berrien bilaketan. Esparru horretan emandako aurrerapenei esker, farmako hidrofilo eta hidrofoboak nanogarraiatzaileetan kargatu eta HHE zeharkatzea lortu da [10,13], farmakoen banaketan eraginkortasuna hobetuz [8,9,14].

Nanogarraiatzaileak farmakoak gunetik jakinetara garraiatzeko erabiltzen diren nanomaterialak dira. HHE zeharkatzeko gaitasuna dute eta hortaz, farmakoen bioerabilgarritasuna eta eraginkortasuna areagotzen dute garunean [10,15,16]. Garrantzitsua da nanogarraiatzaileek ondorengo ezaugarriak betetzea: beraien osagarri diren metabolitoak ez-toxikoak edo toxikotasun maila baxukoak izan behar dute; farmakoen lotura ez oztopatzeko diseinatuta egon behar dute eta farmakoen askapen goiztiarra ekidin behar dute [8].

Nanogarraiatzaileak matrize organiko (lipido eta polimeroak, esaterako) edo ez-organiko (urra, silika, zilarra edo karbonoa kasu) osatuta egon daitezke, eta horietako bakoitzak bere abantailak eta desabantailak ditu (1. irudia). Nanogarraiatzaile organikoen abantailak honakoak dira: biobateragarritasun handia, toxikotasun txikia [8,15], biodegradagarritasuna, tamaina kontrolagarria, gainazal manipulagarria, eta farmakoen karga-tasa handia [16]. Hala ere, zirkulazio-denbora txikia dute. Beste alde batetik, nanogarraiatzaile ez-organikoek bakterizida-jarduera indartua dute eta erraz eralda badaitezke ere [16], degradaezinak dira [10,16], eraginkortasun txikia dute, toxikoak izan daitezke [16], nahiko garestiak dira eta denbora asko behar da horiek sortzeko [10].



1. irudia. Burmuinean farmakoak administratzeko nanosistemak. Nanogarraiatzaile organiko eta ez-organikoen ezaugarri nagusiak. Laburdurak: LNS: Lipidozko nanopartikula solidoak; NGL: Nanoegituratutako garraiatzaile lipidikoak; BioRender.com webgunean sortu dira.

2.1. Nanopartikula organikoak

Beste nanopartikula batzuk dauden arren, erabilienak diren bi nanopartikula organiko landuko ditugu: lipido-nanopartikulak eta polimeroetan oinarritutako nanoplataformak.

2.1.1. Lipido-nanopartikulak

Lipidoetan oinarritutako nanopartikulak dira klinikan gehien erabiltzen direnak [12]. Nanoplataforma lipofilo hauek abantaila asko dituzte, hala nola, toxikotasun txikia, eraginkortasun terapeutikoa, askapen iraunkorra eta HHE gurutzatzeko gaitasuna [10]. Gorputzeko ehunak lipidoz osatuta daudenez, lipido-nanopartikulak ezin hobeak dira oztopo fisiologikoak eta degradazio entzimatikoa ekiditeko. Izan ere, partikula biobateragarriak, lipofiloak eta biodegradagarriak eraten dituzte [8,10]. Zelulen antzeko egitura dutenez, nanodrogak banatzeko sistema honen eraginkortasun terapeutikoa oso altua da, toxikotasun txikia erakutsiz [8,10,11].

Lipido-nanopartikulak lau kategoria nagusitan bereiz daitezke: liposomak, lipidozko nanopartikula solidoak (LNS) eta nanoegituratutako garraiatzaile lipidikoak (NGL) [10] (1. irudia).

2.1.1.1. Liposomak

Liposomak, beraien egitura sinpleagatik, gehien aztertzen diren nanogarraiatzaileak dira [17]. Besikula esferikoak dira eta nukleo urtsu bat daukate mintz bikoitz batez edo gehiagoz inguratuta [13,17,18]. Mintz gehiago dituzten liposomak handiagoak dira (1-5 μm) eta biomolekulak kapsulatzeko egokiak dira. Mintz bakarrekoak (unilamelarrak) berriz, txikiagoak dira (20-250 nm) eta azken hauetan geneak edo drogak kargatu daitezke [12]. Lipidoen konposizioaren arabera, azalera karga desberdinak izan ditzake, positiboa, negatiboa edo neutroa [12,13,18]. Liposomen konposizio lipidikoak eragina du ehunak zeharkatzeko gaitasunean, eta ondorioz, propietate farmakozinetikoetan [11,18]. Nanosistema honek bai molekula hidrofobikoak bai hidrofiliakoak garraia ditzake, molekula hidrofiliakoak nukleo urtsuan mantentzen direlarik eta hidrofobikoak aldiz, mintzean [11,18]. Liposomak orokorrean gibelean garbitzen dira odol-zirkulaziotik, eta baita neurri txikiagoan barean ere [18] (1. irudia).

PGean liposomak duten erabilgarritasuna zenbait entsegutan aztertu da (2. irudia). Qu et al.-ek [19] dopamina deribatu baten bioerabilgarritasunaren hobekuntza nabarmena deskribatu zuten liposomen erabilerari esker bai *in vitro* egindako entseguetan bai gaixotasunaren sagu ereduetan zain-barneko administrazioaren ondoren.

Beste ikerketa batean, 6-hidroxidopamina (6-OHDA)-rekin lesionatutako arratoiak tratatu zituzten GDNF faktore neurotrofiko kargatutako liposomekin. Hala, liposoma horien sudur-bidezko administrazioak gai beltzaren zati trinkoko neuronen berreskurapena eragin zuela deskribatu zen [20]. Gainera, Cao et al.-ek [21] txitosanez estalitako lebodopazko liposomak zain-barnetik ematen zirenean diskinesiak murrizten zirela frogatu zuten PG karraskari eredu batean. Entsegu klinikoetan ere erabili izan dira liposomak. Talineuren (GM1 gangliosidoa) medikamentuaren segurtasuna ikertzen ari dira lehenengo faseko entsegu kliniko batean [22].

Liposomek, beraz, nerbio-sistema zentrolean nanobanaketarako funtsezko onura batzuk dituzte. Terapeutikoak, biobateragarriak, biodegradagarriak eta toxikotasun txikikoak dira [9,10] (1. irudia). Hala ere, zenbait desabantaila erakusten dituzte, hala nola ezegonkortasuna edo kanporatze azkarra [11,13,18]. Hori propilenglikola (PEG) gehituz hobetu daiteke, PEGak geruza babesle bat gehitzen baitu liposomen gainazalean, eta ondorioz, zirkulazio sistemikoan denbora gehiagoz irautea ahalbidetzen du. Hala ere, PEGarekin farmakoak epe luzera erabiltzeak zenbait ondorio negatibo dituela immunitate-sisteman ikusi da [8,11].

2.1.1.2. Lipidozko nanopartikula solidoak (LNS)

LNSak matrize lipidiko solido batez osatuta daude, hau da, korrelazio fotonikoko espektroskopian diametroa 50-1000nm-koa izan behar da. Normalean glizerido, gantz azido edo argizarizko nukleo bat dute eta emultsifikante ezberdinen bidez egonkortzen dira, hala nola, fosfolipidoak, Tween® edo alkohol polibiniilkoa [23]. LNSak nanogarriztaile egonkorak dira, eta bai liposomek bai polimeroek erakusten dituzten abantailak dituzte [10]. LNSak farmako eramaile bikainak dira gaixotasun neurodegeneratiboei aurre egiteko [17]. Badirudi LNSak beste nanokristalak baino biobateragarriagoak direla, sintesirako disolbatzaile organiko gutxi behar baitituzte [10] (1. irudia). Horrez gain, HHE modu desberdinetan administratuta igaro dezakete, bai aho-bidetik, sudur-bidetik edo bide parenteraletik [9]. Nanopartikula horiek odol-zirkulaziotik kentzeaz sistema erretikulu-endoteliala arduratzen da, batez ere gibelean eta barean [24].

LNSen hainbat formulazio garatu dira PGren tratamendurako (2. irudia). Tsai et al.-ek [25] apomorfina kapsulen bioerabilgarritasuna eta banaketa handitu egiten zirela frogatu zuten 6-OHDAko animalia ereduetan. Esposito et al.-ek [26] bromokriptinaz kargatutako LNSen efektua aztertu zuten 6-OHDA arratoi ereduetan. Akinesia mailen jaitsiera eta medikamentuaren batez besteko bizitzaren luzapena ikusi zuten. Beste esperimentu batean ropinirola (dopaminaren agonista) daramaten LNSen eraginkortasun terapeutikoa ikertu zuten [27]. Ropinirola LNSen bidez sudur-bidetik administratu ostean, sudurreko mukosari kalte larririk ez eragiteaz gain, askapen iraunkorra eta eraginkortasun terapeutiko indartua eskaintzen zuela erakutsi zuten.

LNSek, beraz, biobateragarritasun eta egonkortasun bikainak dituzte. Hala ere, beraien egitura konpaktuaren eraginez farmakoaren askapenaren eraginkortasuna txikiagotzen da [10] (1. irudia).

2.1.1.3. Nanoegituratutako garriztaile lipidikoak (NGL)

NGLak LNSen sistema hobetuzat jotzen dira [10]. Lipido solido eta likidoekin matrize desegituratu bat sortzean eratzen dira [28]. LNSek egitura uniformea duten bitartean, NGLek lipidozko matrize desegituratu bat erakusten dute, kristaltasuna murriztuz. Oso biobateragarriak dira, sendagaiak modu iraunkorrean askatzen dituzte, eta ez da derrigorrez disolbatzaile organikorik erabili behar beraien ekoizpenerako [12] (1. irudia).

Hainbat ikerketek erakutsi dute NGLak aukera terapeutiko ezin hobeak direla PGean [29] (2. irudia). Ikerketa batean, Zhao et al.-ek [30] fibroblastoen hazkunde-faktorearekin (bFGF) kargatutako gelatinak sudur-bidetik administratu eta PG animalia ereduak efektu terapeutikoak lortu zituzten.

2.1.2. *Polimeroetan oinarritutako nanoplataformak*

Polimero-nanopartikulak asko ikertu izan dira beraien biobateragarritasun, biodegradazio eta toxikotasun txikiagatik. Gainera, askapen kontrolatu eta espezifikoa egiteko erabiltzen dira, baita epe luzeko tratamenduak emateko ere. Beraien formulazioari dagokionez, matrize polimerikoan sakabanaturik egon daitezke, nanoesfera bat eratzen edo nanokapsula baten formarekin (1. irudia). Azken honetan, polimerozko mintz batek inguratzen du lipidozko nukleoa. Estekatzaile batekin ere formulatu daitezke, hautakortasuna hobetuz eta immunitate-sistemaren opsonizazioa ekidinez [9]. Bi forma hauetaz gain, mizela polimeriko eran edo dendrimero bezala ere era daitezke. Mizelak anfifilikoak dira, nukleo hidrofobiko bat daukate geruza hidrofiliako batekin inguratuta. Batez ere erabilgarriak dira farmako hidrofobikoak enkapsulatzeko. Dendrimeroak, berriz, nukleoa inguratuz egitura adarkatu bat erakusten dute. Daukaten estruktura kimikoa dela eta, tamaina uniforme dute eta oso txikiak izan daitezke (< 20 nm) [31] (1. irudia).

PGean gehien aztertu diren polimero-nanopartikulak poli (laktida-ko-glikolida)ren nanopartikulak (PLGAN) dira, beraien biodegradazio eta iraizketa azkarragatik gehienbat (1. irudia). Gambaryan et al.-ek [32] PLGAN erabili zuten levodopa printzipio aktiboa kargatzeko. 6-OHDArekin lesionatutako arratoietan funtzio motorren eta koordinazioaren hobekuntza ikusi zuten, baita batez besteko bizitzaren eta bioerabilgarritasunaren hobekuntza ere (2. irudia).

Horrez gain, polimeroen beste formulazio berri batzuk ere ikertu dira nanobanaketarako. Adibidez, Li et al.-ek [33] levodopa kristalsometan kargatu eta polimero kristalizatu horien eraginkortasun terapeutikoa frogatu zuten 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropyridina (MPTP) sagu ereduan. Animaliek lokomozioa hobetu zuten baita gai beltzaren zati trinkoko tirosina hidroxilasa (TH) entzimaren adierazpena ere (2. irudia). Beste ikerlan batean, koordinazio-polimero nanometrikoak (KPN) erabili ziren 6-OHDA animalia eredu batean dopaminan oinarritutako terapia bat probatzeko [34]. KPNak neuromelaninaren estrukturan oinarritzen dira, eta horien bidez dopamina neuronon soman askatzea lortu dute (1. irudia).

2.2. **Nanopartikula ez-organikoak**

Nanopartikula ez-organikoek ezaugarri bereziak dituzte organikoen aldean. Kanpoko estimuluek, erradiazio infragorriak edo eremu magnetikoaren aplikazioak esaterako, farmakoen askapen zehatza kontrola dezakete [16]. Nanopartikula ez-organikoekin ikerketa aurrekliniko ugari egin diren arren,

entsegu klinikoetan duten arrakasta-tasa nahiko baxua da [10]. Lan honetan, nanopartikula ez-organikoen bi azpikategoria garatuko ditugu: nanopartikula metalikoak eta karbono-nanopartikulak.

2.2.1. *Nanopartikula metalikoak*

Nanopartikula metalikoen artean, urre, silika eta zilarrezko nanopartikulek interes berezia piztu dute aplikazio biomediko eta farmazeutikoetarako duten ahalmenagatik [35].

Azpikategoria honetan gehien ikertzen direnak urrezko nanopartikulak dira [9,24,36]. Urreak nanoeskalan propietate bereziak ditu, eta teknika desberdin eta sinpleak erabiliz sintetiza daitezke urrezko nanopartikulak [9] (1. irudia). Urrezko nanopartikulen tamainak eta gainazaleko kargak eragin zuzena dute nanopartikula horietan kargatutako farmakoen banaketan [13,37]. *In vitro* egindako ikerketa baten arabera urrezko nanopartikula txikiegiek (1.4 nm) HHEren osotasunari eragin diezaiokete, eta partikula handiagoek aldiz, HHE zeharkatzea zaildu dezakete negatiboki kargatuta daudenean [38]. Emaidza horiek bat datoz beste ikerketa batekin. Azken horretan proposatzen zen 4-5 nm baino gutxiagoko nanopartikulek zelulen heriotza eragin dezaketela nukleoan sartu eta ondoren DNArekin lotzeagatik [39]. Aldiz, tamaina ertaineko urrezko nanopartikulak erabiltzeak ez du zitotoxikotasunik eragiten [24,40]. Gainera, nanopartikula horiek garunera sartzeko jarraitzen duten bidezidor zehatza ezagutzen ez den arren, HHE garraio aktiboaren bidez zeharkatzen dutela uste da, zehazki hartzaile bidezko transzitosiaren bidez [41].

Urrezko nanopartikulak PGren tratamendurako erabil daitezke (2. irudia). Izan ere, MPTP toxinarekin tratatutako saguetan urrezko nanokumuluak (urrezko hainbat atomoren agregatuak) erabiltzeak, alfa-sinukleinaren agregazioa ekidin, neurona dopaminergikoen heriotza eragotzi eta alterazio motorren hobekuntza eragiten dutela deskribatu da [42]. Horrez gain, MPTP edo 6-OHDA toxinekin tratatutako arratoietan CNM-Au8 urrezko nanopartikulak erabiltzeak, neurona dopaminergikoak estres oxidatzailetik babesten dituela eta ondorioz, horien biziraupena hobetzen duela ikusi da [31]. Ikerketa aurrekliniko horietan lortutako emaitza itzaropentsuek saiakuntza kliniko baten hasiera bultzatu zuten. REPAIR-PD saiakuntza II. fasean aurkitzen da, eta urrezko nanopartikulak aho-bidez administratzen dira adenosina trifosfatoaren (ATP) ekoizpenaren handitzea eragiteko, eta hortaz, estres oxidatzailearen aurkako babesa emateko [43].

Urrezko nanopartikulak terapia genikoan ere erabilgarriak direla frogatu da. Nanopartikula horiek DNA plasmidiko eta nerbio hazkunde-faktorearekin (NGF) konbinatzeak eragin terapeutiko onuragarriak erakutsi ditu *in vitro* eta *in vivo* egindako PGren eruedetan. Konbinazio hori administratu ondoren, nanopartikulen transferentzia zelularra NGF hartzailearen bidez gertatzen da, eta DNA

plasmidikoak *SNC*Aren (alfa-sinukleina kodetzen duen genea) adierazpena inhibitzen du neurona dopaminergikoetan, neurona horien apoptosia saihestuz. MPTP toxinarekin tratatutako C57BL/6 sagu arretan aztertu da aipatutako konbinazio horrek HHE zeharka dezakeela [44].

Silikako nanopartikulei dagokionez, hauek poro tamaina desberdina izan dezakete [35]. Poro handiko (2-50 nm) silikako nanopartikulek azalera handia eta eraldagarria, karga-gaitasun altua eta zitotoxikotasun txikia dute [9,10,24,45] (1. irudia). Hala ere, disolbagarritasun eskasa dute [24]. Nanopartikula horiek zeluletara barneratzeko eta ehun edo organoetan modu optimoan metatzeko eduki beharko luketen tamaina 50 eta 300 nm artekoa dela iradoki da. Halaber, zelula-barneko garraiorako eta HHE zeharkatzeko, nanopartikula txikiagoak (15, 20, 40, 50 nm) egokiagoak dira [35]. Horrez gain, poro handiko silikako nanopartikulak bide desberdinetatik administratu ondoren, gehienetan gernu eta gorozki bidez kanporatzen dira [46].

PGren kasuan, nanopartikula mota hori pazienteei lebedopa administratzeko erabili izan bada ere [47] (2. irudia), ikerketa berri batek erakutsi du silikako nanopartikulek, besteak beste, estres oxidatzailea eta mitokondrien disfuntzioa eragin dezaketela [48]. Hortaz, ikerketa gehiagoren beharra ukaezina da nanopartikula horien potentzial klinikoa behar bezala aztertzeke.

Zilarrezko nanopartikulen gainazala eraldagarria da eta bere ezaugarriei esker (erresonantzia plasmonikoa), farmakoen banaketa selektiboa errazten da [10] (1. irudia). Nanopartikula horien toxikotasuna tamainaren arabera da, eta txikienek (10 eta 20 nm) zitotoxikotasun handiagoa eragiten dute [49,50].

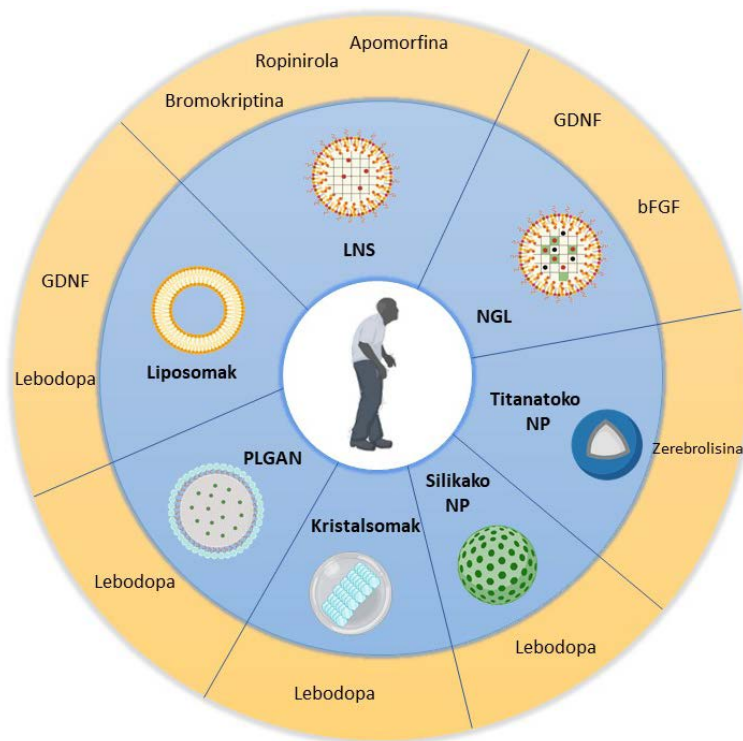
Hain ohikoak ez diren beste nanopartikula ez-organiko batzuk titanatoko nanoesferak dira. Horiek neuronen plastikotasuna eta birsortzea [51] susta dezakeen zerebrolisinarekin konbina daitezke [52]. Zerebrolisina eraginkorra da gaixotasun neurodegeneratiboan tratamenduan, PGean kasu [53] (2. irudia). Esaterako, 6-OHDArekin tratatutako arratoiei zerebrolisina ematean, estres oxidatzailea gutxitzen da, dopamina edukia leheneratzen da eta portaera-emaizak hobetzen dira [54]. Hala ere, zerebrolisina gaitasun txikia du HHE zeharkatzeko bakarrik administratzen denean. Aldiz, Ozkizilcik et al.-en [55] ikerketak erakusten duen moduan, zerebrolisina titanatoko nanoesferekin konbinatuz, farmakoaren banaketa sisteman hobekuntzak lortzen dira. Bertan, MPTPrekin tratatutako saguei zainbarnetik konbinazio hori administratzeak gai beltzaren zati trinkoan eta gorputz ildaskatuan hobekuntzak eragin zituen, zerebrolisina bakarrik administratzean igarri ez zirenak.

Hala, orain arteko ikerketetan aurkitutako mugak eta nanopartikula metalikoen erabileraren segurtasunak sortzen dituen zalantzak kontuan izanik, arlo honetako ikerketek aurrera dira eta hurrengo hamarkadetan aurrerapenak lortzea aurreikusten da.

2.2.2. Karbono-nanopartikulak

Karbono-nanopartikulak egonkorak eta azalera handikoak dira, zeluletan barneratze ona dute, adsortzio-ahalmen handia eta egonkortasun termikoa dituzte eta erraz alda daitezke euren tamaina eta forma [12,24,40]. Hala ere, zitotoxikoak izan daitezke, errektibotasun eskasa dute [24] (1. irudia), eta estres oxidatzailea, lipidoen peroxidazioa eta zelulen morfologia-aldaketak eragin ditzakete [40]. Nanopartikula horiek egitura desberdinak izan ditzakete: fulerenoa, nanohodia eta grafenoa [12].

PGean nanopartikula horiek duten aplikazioa aztertzeko, Kim et al.-ek [56] gune ildaskatuan aurretik eraturako alfa-sinukleina zuntzak injektatu zizkieten C57BL/6 saguei. Aztertu zuten sagu horietan grafenoa administratzeak ez bakarrik alfa-sinukleinaren fibrilazioa ekidin dezakeela, baita haren desagregazioa eragin dezakeela ere. Halaber, alterazio motorrak, neurona dopaminergikoen heriotza eta sinapsien galera gutxiagotu ditzake, besteak beste (2. irudia).



2. irudia. Parkinson gaixotasunerako potentzial terapeutikoa duten nanosistemak. Laburdurak: NGL: Nanoegituraturako garraiatzaile lipidikoak; LNS: Lipidozko nanopartikula solidoak; PLGAN: Poli (laktida-koglikolida)ren nanopartikulak.

3. ONDORIOAK

Gaur egun, PGren aurkako tratamendu eraginkorrik gabe jarraitzen dugu. Izan ere, erabiltzen diren medikamentuak sintomatologiaren hobekuntzan oinarritzen dira eta eraginkortasun mugatua dute denboran. Saiakuntza klinikoetan erabilitako konposatu berri askok ez dute eraginkortasunik izaten, askotan HHE igarotzeko duten gaitasun kaxkarragatik. Ondorioz, administratutako farmako horiek kontzentrazio terapeutikoetara iristea ekiditen da, eta beraz, tratamenduen eraginkortasuna kolokan jartzen da.

Testuinguru honetan, nanoteknologia PGren aurrean estrategia terapeutiko berritzaile gisa azalatu da. Farmakoak banatzerakoan nanopartikulek erraz zeharkatzen dute HHE, bioerabilgarritasuna eta eraginkortasuna hobetzen dute, eta gainera, eragin kaltegarriak minimizatzen dituzte. Gaur egun arte, nanopartikulak hainbat ikerketetan erabili dira PGren ohiko tratamenduen askapen iraunkorra lortzeko, immunitate-sistema gainditzeko edota nerbio-sistema zentralera sarrera errazteko. Nanopartikulen gainazalean aldaketa funtzionalak ere egin dira, esaterako, nanopartikulek sudur-bidezko administrazioaren ondoren, zelula mota jakin batzuen gain eragiteko (adib. neurona dopaminergikoak).

Berrikuspen honetan, levodopa, agonista dopaminergiko edo faktore neurotrofikoekin egindako esperimentu askok lortutako emaitza itxaropentsuak deskribatu dira. Hala eta guztiz ere, entsegu aurreklinikoetan nanopartikulen potentziala azalatu den arren, oraindik ez da entsegu klinikoetan erabiltzeko saltoa eman. Gaur egun, entsegu kliniko batean erabiltzen ari diren nanopartikuletako batzuk, arestian aipaturiko CNM-Au8 urrezko nanopartikulak dira. Saiakuntza bigarren fasean aurkitzen da, eta fase honen helburua, CNM-Au8 aho-bidez eta egunero 12 aste edo gehiagoz administratu ondoren, nanopartikulak garuneko ATP mailan duen eragina aztertzea da. Nanopartikula horietaz gain, liposomak ere erabiltzen ari dira lehen fasean aurkitzen den entsegu kliniko batean. Bertan, talineuren medikamentuaren segurtasuna aztertzen ari dira medikamentua zain-barnetik administratu zaien Parkinson gaixoetan. Hala eta guztiz ere, nanopartikulak entsegu klinikoetan erabiltzen hastea oztopatzen duten arrazoietakoz batzuk euren kostua eta segurtasun falta dira. Erronka horiei aurre egitea ezinbestekoa da nanogarraiatazailerak PGean erabiltzeko etorkizuneko teknologia eraginkor eta baliagarri direla egiaztatzeko.

4. BIBLIOGRAFIA

- [1] BRAKEDAL, B., TOKER, L., HAUGARVOLL, K., TZOULIS, C. 2022. <<A nationwide study of the incidence, prevalence and mortality of Parkinson's disease in the Norwegian population>>. *NPJ Parkinson's Disease* ,**8**, 19.
- [2] TYSNES, O. B., STORSTEIN, A. 2017. <<Epidemiology of Parkinson's disease>>. *Journal of Neural Transmission* ,**124**, 901–905.
- [3] TRIGO-DAMAS, I., DEL REY, N. L. G., BLESA, J. 2018. <<Novel models for parkinson's disease and their impact on future drug discovery>>. *Expert Opinion on Drug Discovery* ,**13**, 229–239.
- [4] EMAMZADEH, F. N., SURGUCHOV, A. 2018. <<Parkinson's disease: Biomarkers, treatment, and risk factors>>. *Frontiers in Neuroscience* ,**12**, 1–14.
- [5] CONNOLLY, B. S., LANG, A. E. 2014. <<Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review>>. *JAMA - Journal of the American Medical Association* ,**311**, 1670–1683.
- [6] HIROYUKI ISO, SHIGERO SIMODA, T. M. 2007. <<Environmental change during postnatal development alters behaviour, cognitions and neurogenesis of mice>>. *Behavioural Brain Research* ,**179**, 90–98.
- [7] NITHIANANTHARAJAH, J., HANNAN, A. J. 2006. <<Enriched environments , experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system>>. ,**7**, 697–709.
- [8] CHENG, G., LIU, Y., MA, R., CHENG, G., GUAN, Y., CHEN, X., WU, Z., CHEN, T. 2022. <<Anti-Parkinsonian Therapy: Strategies for Crossing the Blood–Brain Barrier and Nano-Biological Effects of Nanomaterials>>. *Nano-Micro Letters* ,**14**, 105.
- [9] ELTANAMELI, B., SNEED, K., PATHAK, Y. 2022. <<Nanomedicine and Nano Formulations for Neurodegenerative Diseases>>. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* ,**42**, 33387–33396.
- [10] KARTHIVASHAN, G., GANESAN, P., PARK, S. Y., LEE, H. W., CHOI, D. K. 2020. <<Lipid-based nanodelivery approaches for dopamine-replacement therapies in Parkinson's disease: From preclinical to translational studies>>. *Biomaterials* ,**232**, 119704.
- [11] PANDIAN, S. R. K., VIJAYAKUMAR, K. K., MURUGESAN, S., KUNJIAPPAN, S. 2022. <<Liposomes: An emerging carrier for targeting Alzheimer's and Parkinson's diseases>>. *Heliyon* ,**8**, e09575.
- [12] JAGARAN, K., SINGH, M. 2022. <<Lipid Nanoparticles: Promising Treatment Approach for Parkinson's Disease>>. *International Journal of Molecular Sciences* ,**23**, 9361.
- [13] FURTADO, D., BJÖRNMALM, M., AYTON, S., BUSH, A. I., KEMPE, K., CARUSO, F. 2018. <<Overcoming the Blood–Brain Barrier: The Role of Nanomaterials in Treating Neurological Diseases>>. *Advanced Materials* ,**30**, 1801362.
- [14] PARK, Y. H., BAE, H. C., JANG, Y., JEONG, S. H., LEE, H. N., RYU, W. I., YOO, M. G., KIM, Y. R., KIM, M. K., LEE, J. K., JEONG, J., SON, S. W. 2013. <<Effect of the size and surface charge of silica nanoparticles on cutaneous toxicity>>. *Molecular and Cellular Toxicology* ,**9**, 67–74.
- [15] SILVA, S., ALMEIDA, A. J., VALE, N. 2021. <<Importance of nanoparticles for the delivery of antiparkinsonian drugs>>. *Pharmaceutics* ,**13**, 508.
- [16] TSOU, Y. H., ZHANG, X. Q., ZHU, H., SYED, S., XU, X. 2017. <<Drug Delivery to the Brain across the Blood–Brain Barrier Using Nanomaterials>>. *Small* ,**13**, DOI: 10.1002/smll.201701921.
- [17] RICCARDI, C., NAPOLITANO, F., MONTESARCHIO, D., SAMPALO, S., MELONE, M. A. B. 2021. <<Nanoparticle-guided brain drug delivery: Expanding the therapeutic approach to neurodegenerative diseases>>. *Pharmaceutics* ,**13**, 1897.
- [18] VAN DER KOOG, L., GANDEK, T. B., NAGELKERKE, A. 2022. <<Liposomes and Extracellular

- Vesicles as Drug Delivery Systems: A Comparison of Composition, Pharmacokinetics, and Functionalization>>. *Advanced Healthcare Materials* ,**11**, e2100639.
- [19] QU, M., LIN, Q., HE, S., WANG, L., FU, Y., ZHANG, Z., ZHANG, L. 2018. <<A brain targeting functionalized liposomes of the dopamine derivative N-3,4-bis(pivaloyloxy)-dopamine for treatment of Parkinson's disease>>. *Journal of Controlled Release* ,**277**, 173–182.
- [20] MIGLIORE, M. M., ORTIZ, R., DYE, S., CAMPBELL, R. B., AMIJI, M. M., WASZCZAK, B. L. 2014. <<Neurotrophic and neuroprotective efficacy of intranasal GDNF in a rat model of Parkinson's disease>>. *Neuroscience* ,**274**, 11–23.
- [21] CAO, X., HOU, D., WANG, L., LI, S., SUN, S., PING, Q., XU, Y. 2016. <<Effects and molecular mechanism of chitosan-coated levodopa nanoliposomes on behavior of dyskinesia rats>>. *Biological Research* ,**49**, 1–9.
- [22] CLINICALTRIALS. n.d. <<Safety Evaluation of Intravenous Talineuren (TLN) in Parkinson's Disease-affected Patients (NEON)>>.
- [23] LUCIA GASTALDI, LUIGI BATTAGLIA*, ELENA PEIRA, DANIELA CHIRIO, ELISABETTA MUNTONI, I. S., MARINA GALLARATE, F. D. 2014. <<Solid lipid nanoparticles as vehicles of drugs to the brain: Current state of the art>>. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* ,**87**, 433–444.
- [24] AGEITOS, J. M., CHUAH, J. A., NUMATA, K.in: Martin Braddock (Ed.), *Nanomedicines: Design, Delivery and Detection*. Royal Society of Chemistry 2016, pp. 1–22.
- [25] TSAI, M. J., HUANG, Y. B., WU, P. C., FU, Y. S., KAO, Y. R., FANG, J. Y., & TSAI, Y. H. 2011. <<Oral Apomorphine Delivery from Solid Lipid Nanoparticles with Different Monostearate Emulsifiers: Pharmacokinetic and Behavioral Evaluations>>. *Journal of pharmaceutical sciences* ,**100**, 547–557.
- [26] ESPOSITO, E., FANTIN, M., MARTI, M., DRECHSLER, M., PACCAMICCIO, L., MARIANI, P., SIVIERI, E., LAIN, F., MENEGATTI, E., MORARI, M., CORTESI, R. 2008. <<Solid lipid nanoparticles as delivery systems for bromocriptine>>. *Pharmaceutical Research* ,**25**, 1521–1530.
- [27] PARDESHI, C. V., BELGAMWAR, V. S., TEKADE, A. R., SURANA, S. J. 2013. <<Novel surface modified polymer-lipid hybrid nanoparticles as intranasal carriers for ropinirole hydrochloride: In vitro, ex vivo and in vivo pharmacodynamic evaluation>>. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* ,**24**, 2101–2115.
- [28] NEDA NASERI, HADI VALIZADEH, AND P. Z.-M. 2015. <<Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application>>. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* ,**5**, 305–313.
- [29] LAFUENTE, J. V., REQUEJO, C., CARRASCO, A., BENGOTXEA, H. 2017. <<Nanoformulation: A Useful Therapeutic Strategy for Improving Neuroprotection and the Neurorestorative Potential in Experimental Models of Parkinson's Disease>>. *International Review of Neurobiology* ,**137**, 99–122.
- [30] ZHAO, Y. Z., LI, X., LU, C. T., LIN, M., CHEN, L. J., XIANG, Q., ZHANG, M., JIN, R. R., JIANG, X., SHEN, X. T., LI, X. K., CAI, J. 2014. <<Gelatin nanostructured lipid carriers-mediated intranasal delivery of basic fibroblast growth factor enhances functional recovery in hemiparkinsonian rats>>. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* ,**10**, 755–764.
- [31] BASKIN, J., JEON, J. E., LEWIS, S. J. G. 2021. <<Nanoparticles for drug delivery in Parkinson's disease>>. *Journal of Neurology* ,**268**, 1981–1994.
- [32] GAMBARYAN, P. Y., KONDRASHEVA, I. G., SEVERIN, E. S., GUSEVA, A. A., KAMENSKY, A. A. 2014. <<Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) Based L-DOPA Delivery System>>. *Experimental Neurobiology* ,**23**, 246–252.
- [33] LI, X., LIU, Q., ZHU, D., CHE, Y., FENG, X. 2019. <<Preparation of levodopa-loaded

- crystalsomes through thermally induced crystallization reverses functional deficits in Parkinsonian mice>>. *Biomaterials Science* ,**7**, 1623–1631.
- [34] GARCÍA-PARDO, J., NOVIO, F., NADOR, F., CAVALIERE, I., SUÁREZ-GARCÍA, S., LOPE-PIEDRAFITA, S., CANDIOTA, A. P., ROMERO-GIMENEZ, J., RODRÍGUEZ-GALVÁN, B., BOVÉ, J., VILA, M., LORENZO, J., RUIZ-MOLINA, D. 2021. <<Bioinspired theranostic coordination polymer nanoparticles for intranasal dopamine replacement in parkinson's disease>>. *ACS Nano* ,**15**, 8592–8609.
- [35] RIBEIRO, T. C., SÁBIO, R. M., CARVALHO, G. C., FONSECA-SANTOS, B., CHORILLI, M. 2022. <<Exploiting mesoporous silica, silver and gold nanoparticles for neurodegenerative diseases treatment>>. *International Journal of Pharmaceutics* ,**624**, 121978.
- [36] KUMAR, A., CHAUDHARY, R. K., SINGH, R., SINGH, S. P., WANG, S. Y., HOE, Z. Y., PAN, C. T., SHIUE, Y. L., WEI, D. Q., KAUSHIK, A. C., DAI, X. 2020. <<Nanotheranostic Applications for Detection and Targeting Neurodegenerative Diseases>>. *Frontiers in Neuroscience* ,**14**, 305.
- [37] BETZER, O., SHILO, M., OPOCHINSKY, R., BARNOY, E., MOTIEL, M., OKUN, E., YADID, G., POPOVTZER, R. 2017. <<The effect of nanoparticle size on the ability to cross the blood-brain barrier: An in vivo study>>. *Nanomedicine* ,**12**, 1533–1546.
- [38] RUFF, J., HÜWEL, S., KOGAN, M. J., SIMON, U., GALLA, H. J. 2017. <<The effects of gold nanoparticles functionalized with β -amyloid specific peptides on an in vitro model of blood–brain barrier>>. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* ,**13**, 1645–1652.
- [39] SOENEN, S. J., RIVERA-GIL, P., MONTENEGRO, J. M., PARAK, W. J., DE SMEDT, S. C., BRAECKMANS, K. 2011. <<Cellular toxicity of inorganic nanoparticles: Common aspects and guidelines for improved nanotoxicity evaluation>>. *Nano Today* ,**6**, 446–465.
- [40] NAAHIDI, S., JAFARI, M., EDALAT, F., RAYMOND, K., KHADEMHOSEINI, A., CHEN, P. 2013. <<Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery>>. *Journal of Controlled Release* ,**166**, 182–194.
- [41] PRADES, R., GUERRERO, S., ARAYA, E., MOLINA, C., SALAS, E., ZURITA, E., SELVA, J., EGEA, G., LÓPEZ-IGLESIAS, C., TEIXIDÓ, M., KOGAN, M. J., GIRALT, E. 2012. <<Delivery of gold nanoparticles to the brain by conjugation with a peptide that recognizes the transferrin receptor>>. *Biomaterials* ,**33**, 7194–7205.
- [42] GAO, G., CHEN, R., HE, M., LI, J., WANG, L., SUN, T. 2019. <<Gold nanoclusters for Parkinson's disease treatment>>. *Biomaterials* ,**194**, 36–46.
- [43] CLINICALTRIALS31P-MRS Imaging to Assess the Effects of CNM-Au8 on Impaired Neuronal Redox State in Parkinson's Disease (REPAIR-PD), DOI: 10.1016/B978-012370624-9/50005-0https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03815916.
- [44] 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**, 1123–1136.
- [45] MENDIRATTA, S., HUSSEIN, M., NASSER, H. A., ALI, A. A. A. 2019. <<Multidisciplinary Role of Mesoporous Silica Nanoparticles in Brain Regeneration and Cancers: From Crossing the Blood–Brain Barrier to Treatment>>. *Particle and Particle Systems Characterization* ,**36**, 1900195.
- [46] AHMADI, F., SODAGAR-TALEGHANI, A., EBRAHIMNEJAD, P., POUYA HADIPOUR MOGHADDAM, S., EBRAHIMNEJAD, F., ASARE-ADDO, K., NOKHODCHI, A. 2022. <<A review on the latest developments of mesoporous silica nanoparticles as a promising platform for diagnosis and treatment of cancer>>. *International Journal of Pharmaceutics* ,**625**, 122099.
- [47] SWAR, S., MÁKOVÁ, V., STIBOR, I. 2019. <<effectiveness of diverse mesoporous silica nanoparticles as potent vehicles for the drug L-DOPA>>. *Materials* ,**12**, DOI: 10.3390/ma12193202.

- [48] YUAN, X., YANG, Y., XIA, D., MENG, L., HE, M., LIU, C., ZHANG, Z. 2022. <<Silica Nanoparticles Promote α -Synuclein Aggregation and Parkinson's Disease Pathology>>. *Frontiers in Neuroscience* ,**15**, 807988.
- [49] FERNÁNDEZ, M. N., MUÑOZ-OLIVAS, R., LUQUE-GARCIA, J. L. 2019. <<SILAC-based quantitative proteomics identifies size-dependent molecular mechanisms involved in silver nanoparticles-induced toxicity>>. *Nanotoxicology* ,**13**, 812–826.
- [50] ZHANG, B., LIU, N., LIU, Q. S., ZHANG, J., ZHOU, Q., JIANG, G. 2020. <<Silver nanoparticles induce size-dependent and particle-specific neurotoxicity to primary cultures of rat cerebral cortical neurons>>. *Ecotoxicology and Environmental Safety* ,**198**, 110674.
- [51] OZKIZILCIK, A., SHARMA, A., MURESANU, D. F., CASTELLANI, R. J., NOZARI, A., TIAN, Z. R., SHARMA, H. S. 2019. <<Nanodelivery of cerebrolysin reduces pathophysiology of Parkinson's disease>>. *Progress in Brain Research* ,**245**, 201–246.
- [52] MENON, P. K., FIOR MURESANU, D., SHARMA, A., MÖSSLER, H., SHARMA, H. S. 2012. <<Cerebrolysin, a Mixture of Neurotrophic Factors Induces Marked Neuroprotection in Spinal Cord Injury Following Intoxication of Engineered Nanoparticles from Metals>>. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* ,**11**, 40–49.
- [53] MASLIAH, E., & DÍEZ-TEJEDOR, E. 2012. <<The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders>>. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* ,**48**, 3–24.
- [54] NOOR, N. A., MOHAMMED, H. S., MOURAD, I. M., KHADRAWY, Y. A., ABOUL EZZ, H. S. 2016. <<A promising therapeutic potential of cerebrolysin in 6-OHDA rat model of Parkinson's disease>>. *Life Sciences* ,**155**, 174–179.
- [55] OZKIZILCIK, A., SHARMA, A., MURESANU, D. F., LAFUENTE, J. V. 2018. <<Timed Release of Cerebrolysin Using Drug-Loaded Titanate Nanospheres Reduces Brain Pathology and Improves Behavioral Functions in Parkinson ' s Disease>>. *Molecular Neurobiology* ,**55**, 359–369.
- [56] KIM, D., YOO, J. M., HWANG, H., LEE, J., LEE, S. H., YUN, S. P., PARK, M. J., LEE, M. J., CHOI, S., KWON, S. H., LEE, S., KWON, S. H., KIM, S., PARK, Y. J., KINOSHITA, M., LEE, Y. H., SHIN, S., PAIK, S. R., LEE, S. J., LEE, S., HONG, B. H., KO, H. S. 2018. <<Graphene quantum dots prevent α -synucleinopathy in Parkinson's disease>>. *Nature Nanotechnology* ,**13**, 812–818.