

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 Neurodegeneratiboen 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 galeratik eta horrek eragindako mugitzeko desgaitasunagatik bereizten dena. Klinikari gehien erabiltzen diren egungo tratamenduek, hala nola levodopa, garuneko neurotransmisio dopaminergikoa lehengoratzten dute. Hala ere, tratamendu horiek sintomatikoak baino ez dira, denbora pasatu 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 ikerketak egin dira. Izan ere, nanopartikulek hesi hematoentzefalikoa (HHE) erraz zeharkatzeaz gain, farmakoek bioerabilgarritasuna eta eraginkortasuna hobetuz eragin kaltegarriak minimizatzen dituzte. Nanogarraiatazile organiko eta ez-organiko desberdinak erabiliz, levodopa, agonista dopaminergikoak edo faktore neurotrofikoak bezalako farmakoek eraginkortasuna aztertu da PG animalia-ereduetan, emaitza itxaropentsuak lortuz. Hala, nanoingeniaritzako partikulek oso tresna erabilgarria dirudite, HHE gurutzatuz farmakoak modu seguru, eraginkor eta iraunkorrean emateko, eta, beraz, PG bezalako nahasmendu neurologikoak tratatzeko etorkizun handiko estrategia bilaka daitezke.

HITZ GAKOAK: Parkinson gaixotasuna, nanomedikuntza, nanogarraiatazileak, 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.

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

Nola aipatu/How to cite: Zubelzu, Maidier; Razquin, Jone; Vaquero-Rodríguez, Andrea; Bidgood, Raphaëlle; Ortuzar, Naiara; Bengoetxea, Harkaitz; Miguelez, Cristina; Ruiz-Ortega, José Ángel; Lafuente, José Vicente; Morera-Herreras, Teresa (2024). «Estrategia terapeutiko berritzaileak Parkinson gaixotasunean: nanopartikulak». *Ekaia*, 46, 2024, 151-166. (https://doi.org/10.1387/ekaia.24852).

Jasotze-data: 2023, maiatzak 25; Onartze-data: 2023, abenduak 4.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende 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, han 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 hartzaile dopaminergikoen aktibazio ez-jarraitua eragiten dute, eta horrek tratamenduarekin lotutako asaldura motorren agerpena bultzatzen du. Agonista dopaminergikoak ere erabilgarri izan daitezke PG tratatzeko, hartzaile dopaminergikoetara lotu eta nolabait dopamina ordezkatzeko baitute [4]. Hasierako monoterapia gisara edo lebodoparekin konbinatuta erabil daitezke, eta, lebodopa bezain eraginkorrak ez badira ere, farmako horren ondoriozko asaldura motorren atzeratzea ahalbidetu dezakete [5].

Beste alde batetik, terapia farmakologikoez gain, terapia ez-farmakologikoak ere ikertzen dira. Esaterako, animalia-ereduetan egindako hainbat ikerketak iradokitzen dute animaliak ingurumen aberastuetan edukitzeak sintoma motorren hobetzea eragin dezakeela [6]. Hobetze horren arrazoietako 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 garu-

nera 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 hidrofiliakoen norabide bakarreko mugimendua errazten dutenak. Aldiz, substantzia lipofilikoak 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]. Nanogarriatzaileek HHE zeharkatzeko gaitasuna dute, eta, hortaz, erabilgarriak izan daitezke farmakoen garunerako sarrera ahalbidetzeko.

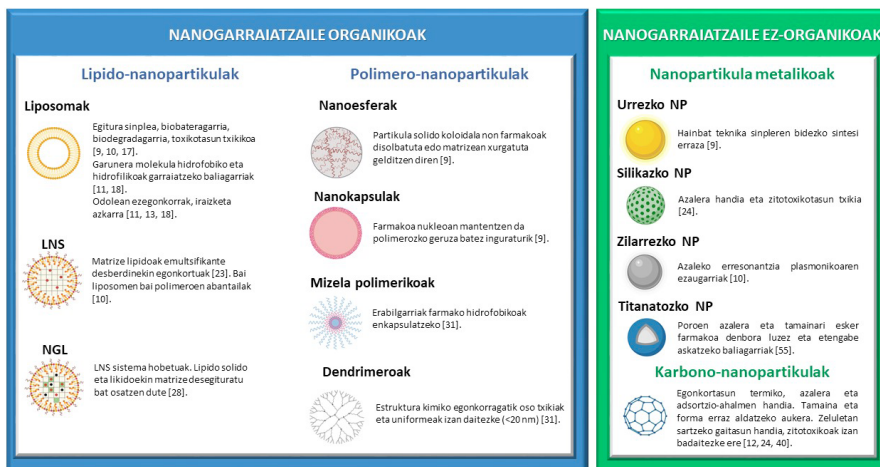
2. NANOPARTIKULEN ERABILERA PARKINSON GAIXOTASUNEAN

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

Nanogarriatzaileak farmakoak guna jakinetara garraiatzeko erabiltzen diren nanomaterialak dira. HHE zeharkatzeko gaitasuna dute, eta, hortaz, farmakoen bioerabilgarritasuna eta eraginkortasuna areagotzen dute garunean [10, 15, 16]. Garrantzitsua da nanogarriatzaileek ondorengo ezaugarriak betetzea: haien osagarri diren metabolitoek 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].

Nanogarriatzaileak matrize organikoz (lipido eta polimeroak, esaterako) edo ez-organikoz (urrea, silika, zilarra edo karbonoa kasurako) osatuta egon daitezke, eta horietako bakoitzak bere abantailak eta desabantailak ditu (1. irudia). Nanogarriatzaile organikoen abantailak honako hauek 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, nanogarriatzaile ez-organikoen bakterizida-jarduera indartua dute, eta, erraz eralda badaitezke ere [16], degradaezinak dira [10, 16], eragin-

kortasun 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 horiek 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 eratzen dituzte [8, 10]. Zelulen antzeko egitura dutenez, nanodrogak banatzeko sistema honen eraginkortasun terapeutikoa oso altua da, eta toxikotasun txikia du [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, beren egitura sinpleagatik, gehien aztertzen diren nanogarraiatzaileak dira [17]. Besikula esferikoak dira eta nukleo urtsu bat daukate mintz bikoitz batez edo gehiagoz inguratua [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 horietan geneak edo drogak kargatu daitezke [12]. Lipidoen konposizioaren arabera, azalerak 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 horrek bai molekula hidrofobikoak bai hidrofiliakoak garraia ditzake; molekula hidrofiliakoak nukleo urtsuan mantentzen dira, eta hidrofobikoak, aldez, mintzean [11, 18]. Liposomak orokorrean gibelean garbitzen dira odol-zirkulaziotik, eta baita neurri txikiagoan barean ere [18] (1. irudia).

PGean liposomek 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 zentralean nanobanaketarako funtsezko onura batzuk dituzte. Terapeutikoak, biobateragarriak, biodegradagarriak eta toxikotasun txikiak 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 du liposomen gainazalean, eta, ondorioz, zirkulazio sistemikoan denbora gehiagoz irautea ahalbidetzen du. Hala ere, PEGarekin farmakoak epe luzera erabiltzeak immunitate-sisteman zenbait ondorio negatibo dituela ikusi da [8,11].

2.1.1.2. Lipidozko nanopartikula solidoak (LNS)

LNSak matrize lipidiko solido batez osatuta daude, hau da, korrelazio fotonikoko espektroskopian diametroak 50-1.000 nm-koa izan behar

du. Normalean glizerido, gantz azido edo argizarizko nukleo bat dute, eta emultsifikanteak erabiliz egonkortzen dira, hala nola fosfolipidoak, Tween® edo alkohol polibinilikoak [23]. LNSak nanogarraiatzaile 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 giblean 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-OHDA-ko animalia-ereduetan. Espósito *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 esperimendu 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, haien egitura trinkoaren eraginez farmakoaren askapenaren eraginkortasuna txikiagotzen da [10] (1. irudia).

2.1.1.3. Nanoegituratutako garraiatzaile lipidikoak (NGL)

NGLak LNSen sistema hobetuztat jotzen dira [10]. Lipido solido eta likidoekin matrize desegituratu bat sortzean eraten dira [28]. LNSek egitura uniformearen 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 haien ekoizpenerako [12] (1. irudia).

Hainbat ikerketak 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-ereduan efektu terapeutikoak lortu zituzten.

2.1.2. Polimeroetan oinarritutako nanoplataformak

Polimero-nanopartikulak asko ikertu izan dira beren biobateragarritasun, biodegradazio eta toxikotasun txikiagatik. Gainera, askapen kontrolatu eta espezifikoagoa egiteko erabiltzen dira, baita epe luzeko tratamenduak

emateko ere. Haien formulazioari dagokionez, matrize polimerikoan saka-banaturik egon daitezke, nanoesfera bat eratzen edo nanokapsula baten formarekin (1. irudia). Azken horretan, polimerozko mintz batek inguratzen du lipidozko nukleoa. Estekatzaile batekin ere formulatu daitezke, hautakortasuna hobetuz eta immunitate-sistemaren opsonizazioa ekidinez [9]. Bi forma horietaz gain, mizela polimeriko eran edo dendrimero gisa ere eratu daitezke. Mizelak anfilikoak dira, nukleo hidrofobiko bat daukate geruza hidrofiliko batez inguratua. Batez ere erabilgarriak dira farmako hidrofobikoak enkapsulatzeko. Dendrimeroek, 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 (laktido-glikolida)ren nanopartikulak (PLGAN) dira, haien biodegradazioa eta iraizketa azkarragatik gehienbat (1. irudia). Gambaryan *et al.*-ek [32] PLGAN erabili zuten levodopa printzipio aktiboa kargatzeko. 6-OHDA-rekin 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-tetrahidropiridina (MPTP) sagu-ereduan. Animaliek lokomozioa hobetu zuten baita gai beltzaren zati trinkoko tiro-sina 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 neuronan soman askatzea lortu dute (1. irudia).

2.2. Nanopartikula ez-organikoak

Nanopartikula ez-organikoek ezaugarri bereziak dituzte organikoaren 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-organikoekin bi azpikategoria garatuko ditugu: nanopartikula metalikoak eta karbono-nanopartikulak.

2.2.1. Nanopartikula metalikoak

Nanopartikula metalikoen artean, urrezko, silikazko 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 txikiegiak (1.4 nm) HHEren osotasunari eragin diezaiokete, eta partikula handiagoek, aldiz, HHE zeharkatzea zaildu dezakete negatiboki kargatuta daudenean [38]. Emaiza horiek bat datoz beste ikerketa batekin. Azken horretan proposatzen zen 4-5 nm-tik beherako 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 hartzaille-bidezko transzitosiaren bidez [41].

Urrezko nanopartikulak PGren tratamendurako erabil daitezke (2. irudia). Izan ere, MPTP toxinarekin tratatutako saguetan urrezko nanokumulak (urrezko hainbat atomoren agregatuak) erabiltzeak alfa-sinukleinaren agregazioa ekidin, neurona dopaminergikoen heriotza eragotzi eta alterazio motorren hobekuntza eragiten duela 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 itxaropentsuek saiakuntza kliniko baten hasiera bultzatu zuten. REPAIR-PD saiakuntza II. fasean aurkitzen da, eta urrezko nanopartikulak aho-bidez administratzen dira adenosina trifosfatoaren (ATP) ekoizpena handitzeko, eta, hortaz, estres oxidatzailearen aurkako babesa emateko [43].

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

Silikazko nanopartikulei dagokienez, poro-tamaina desberdina izan dezakete [35]. Poro handiko (2-50 nm) silikazko 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 behar 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 silikazko nanopartikulak bide desberdinetatik administratu ondoren, gehienetan gernu eta gorozki bidez kanpotarzen dira [46].

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

Zilarrezko nanopartikulen gainazala eraldagarria da, eta haren ezauzgarriari 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 titanatozko nanoesferak dira. Horiek neuronen plastikotasuna eta birsortzea [51] susta dezakeen zerebrolisinarekin konbina daitezke [52]. Zerebrolisina eraginkorra da gaixotasun neurodegeneratiboen tratamenduan, PGean kasu [53] (2. irudia). Esaterako, 6-OHDArekin tratatutako arratoiei zerebrolisina ematean, estres oxidatzailea gutxitzen da, dopamina edukia lehenatzen da, eta portaera-erantzak 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 titanatozko 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.

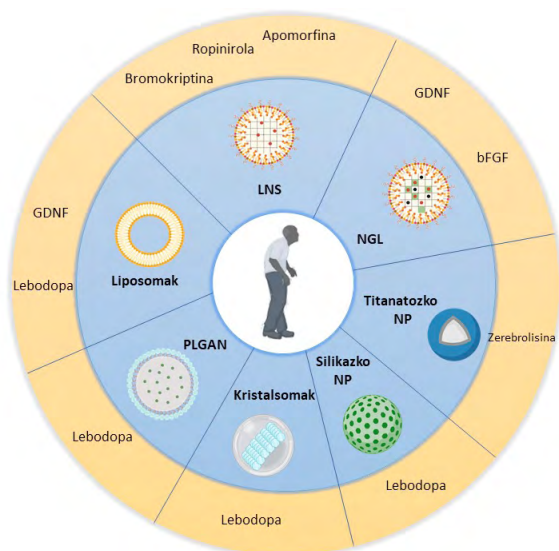
Hala, orain arteko ikerketetan aurkitutako mugak eta nanopartikula metalikoen erabileraren segurtasunak sortzen dituen zalantzak kontuan izanik, arlo honetako ikerketek aurrera jarraitzen dute eta hurrengo hamarkadetan aurrerapenak lortzea aurreikusten da.

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, erreaktibotasun 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-sinukleinazko zuntzak injektatu zizkieten C57BL/6 saguei. Aztertu zuten sagu horietan grafenoa administratzeak ez bakarrik alfa-sinukleinararen 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 garraiatazaila lipidikoak; LNS: lipidozko nanopartikula solidoak; PLGAN: poli (laktida-ko-glikolida)zko 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. Saia-kuntza klinikoetan erabilitako konposatu berri askok ez dute eraginkortasunik izaten, askotan HHE zeharkatzeko duten gaitasun kaxkarragatik. Ondorioz, administraturako farmako horiek kontzentrazio terapeutikoetara iristea ekiditen da, eta, beraz, tratamenduen eraginkortasuna kolokan jarzen da.

Testuinguru horretan, nanoteknologia PGren aurrean estrategia terapeutiko berritzaile gisa azaleratu da. Farmakoak banatzean 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 zentralerako sarrera errazteko. Nanopartikulen gainazalean aldaketa funtzionalak ere egin dira, esaterako, nanopartikulek sudurbidezko administrazioaren ondoren, zelula mota jakin batzuen gain eragiteko (adibidez, neurona dopaminergikoak).

Berrikuspen honetan, lebodopa, agonista dopaminergiko edo faktore neurotrofikoekin egindako esperimentu askok lortutako emaitza itxaropentsuak deskribatu dira. Hala eta guztiz ere, entsegu aurreklinikoetan nanopartikulen potentziala azaleratu den arren, oraindik ez da entsegu klinikoetan erabiltzeko saltoa egin. Gaur egun, entsegu kliniko batean erabiltzen ari diren nanopartikuletako batzuk, arestian aipaturiko CNM-Au8 urrezko nanopartikulak dira. Saiakuntza bigarren fasean aurkitzen da, eta fase horren helburua da, CNM-Au8 aho-bidez eta egunero 12 aste edo gehiagoz administratu ondoren, nanopartikulak garuneko ATP mailan duen eragina aztertzea. 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 arrazoietako batzuk haien kostua eta segurtasun falta dira. Erronka horiei aurre egitea ezinbestekoa da nanogarraiatzaileak 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., BLESÁ, 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/sml.201701921.
- [17] RICCARDI, C., NAPOLITANO, F., MONTESARCHIO, D., SAMPAOLO, 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. «Nanof ormulation: 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., KHADEMOSSEINI, 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/B978-012370624-9/50005-0<https://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. «Multi-disciplinary 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., & DIEZ-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 Re-

- duces 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.