

## Confluencia de la Nanotecnología y Biomedicina en la Neuroprotección

José L. Calderón<sup>1,2\*</sup>, Eric Avila<sup>2</sup> y Gerardo Rivera<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago, IL. 60611, USA.

<sup>2</sup>Laboratorio de Neurociencias y Biotecnología, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, México, D.F., 03920, MEX.

\* j-tostado@northwestern.edu y g-rivera@northwestern.edu

### RESUMEN

El sistema nervioso central puede ser dañado por un amplio rango de padecimientos entre los que se incluyen las infecciones, lesiones hipóxico-isquémicas, intoxicaciones, traumatismos y enfermedades degenerativas. En tiempos donde se avecina un incremento en la incidencia de enfermedades degenerativas del sistema nervioso en el mundo, debido a la creciente proporción de individuos que alcanzan los estratos de la vejez, se convierte en necesaria la elaboración de estrategias biotecnológicas y bionanotecnológicas que promuevan la protección ante este tipo de padecimientos. El desarrollo de biomateriales que son capaces de liberar fármacos en el cerebro y permitir así la reconstrucción de los circuitos neuronales dañados, son el fundamento de la “neuro-nanotecnología”, que permite el control de fármacos y sus interacciones *in vivo* para inducir procesos de desarrollo y respuestas celulares específicas incluyendo diferenciación, migración y proliferación celular. El presente artículo muestra una reseña de las estrategias de neuroprotección actuales, tanto nanotecnológicas como “no nanotecnológicas”.

**Palabras clave:** Nanotecnología, Biomedicina, Neuroprotección

### ABSTRACT

The central nervous system can be damaged by diverse situations or entities, like infections, hypoxic-ischemic lesions, toxics, traumatic accidents or degenerative diseases. A rise in degenerative diseases is expected to happen as a consequence to the increase population reaching the elder stage of life in the world that is why the need of new biotechnological and bionanotechnological strategies that promote neuroprotection against these diseases come to front. The development of drugs capable of delivering drugs in the brain, and permitting the reconstruction of damaged neuronal circuits, is the basis of “neuro-nanotechnology”, that allows control of materials, cell interaction to induce developmental processes and specific cell responses including differentiation, migration and cell proliferation. This article shows a summary of current nanotechnological as non-nanotechnological strategies for neuroprotection.

**Keywords:** Nanotechnology, Biomedicine, Neuroprotection

## INTRODUCCIÓN

La investigación en sistemas biológicos a nanoescala ha permitido la creación de la nanotecnología que es una de las áreas más dinámicas e interdisciplinarias para la innovación de aplicaciones al cuerpo humano de la ciencia contemporánea. Esta área comprende el mejor entendimiento y manipulación de sistemas biológicos, procesos biotecnológicos revolucionarios, síntesis de nuevos fármacos para su administración dirigida, medicina regenerativa, ingeniería celular y desarrollo de materiales biocompatibles y autosustentables. El progreso y evolución de los bionanosistemas se ha convertido en prioridad para países como Estados Unidos de Norteamérica, la Unión Europea, el Reino Unido, Australia, Suiza, Japón y China entre otros países industrializados (Craighead & Leong, 2000).

En México, la incursión a este campo se ha dado de forma paulatina y es necesaria una completa introducción e inmersión a éste conocimiento tecnológico a todos los dedicados a la ingeniería biomédica, física, matemáticas, biología, ingeniería química, farmacobiología y medicina. Se debe dirigir una apropiada atención a los dilemas de salud, éticos y sociales para entender las necesidades humanas actuales, de ésta manera, la confluencia de las tecnologías puede impactar en el formidable avance de las capacidades humanas y la mejora de la calidad de vida (Huettnar, 2002).

## NANOTECNOLOGÍA Y BIOMEDICINA

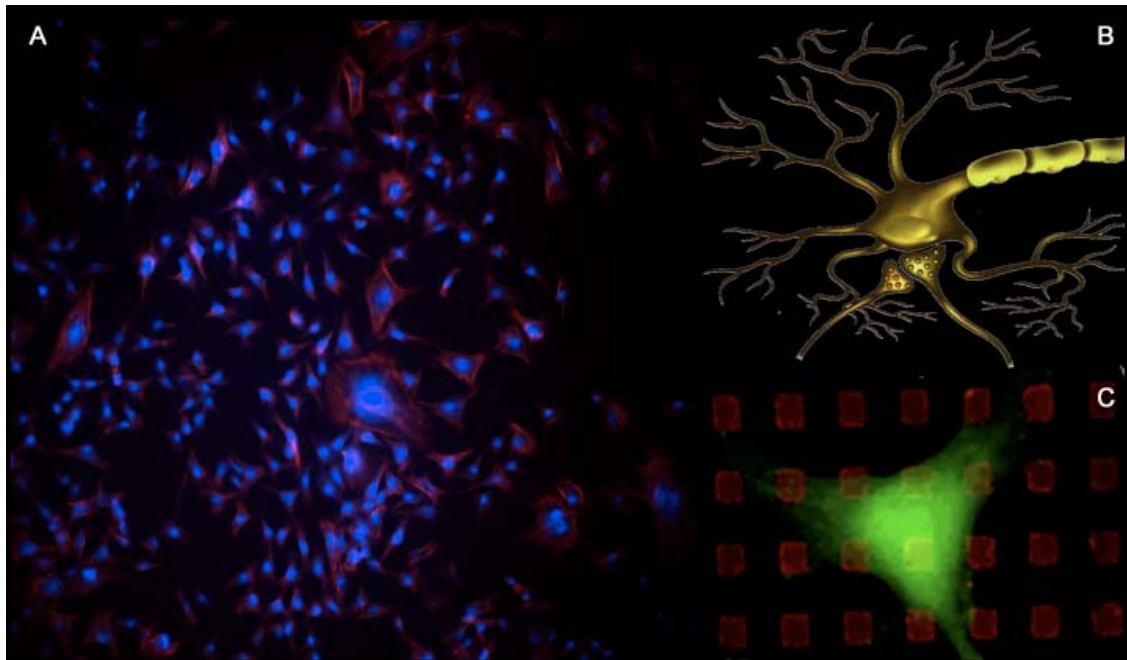
El término nanotecnología se refiere a la habilidad de medir, diseñar y manipular los materiales a nivel atómico, molecular y supramolecular con el fin de entender, crear y aplicar estructuras y sistemas con funciones específicas atribuibles a su tamaño (un nanómetro representa la millonésima parte de un milímetro). La capacidad de ensamblar nanopartículas integrándolas en estructuras ordenadas con el fin de obtener materiales útiles es una meta de la nanotecnología. Posteriores al uso de los materiales, se puedan degradar de nuevo en sus partículas esenciales. Esto es algo que la naturaleza logra con gran eficiencia en los organismos vivos y en el medio ambiente (Lee *et al.*, 2009).

La nanomedicina se refiere a la manipulación de materiales bioactivos de 1-100 nm que estén diseñados para interactuar con el cuerpo humano con fines terapéuticos (Freitas, 2005; Ritter *et al.*, 2005). Para aplicar dichos biomateriales deben ser compatibles con el cuerpo humano independientemente si se usan para construir órganos artificiales, sistemas de rehabilitación, prótesis o para reemplazar tejidos orgánicos lesionados. Mientras más se asemeje o imite un determinado material a los producidos naturalmente por los seres vivos, mayores serán sus probabilidades de éxito. Por ello resulta necesario recalcar que las células de los mamíferos viven rodeadas de matrices sólidas o líquidas, de las cuales reciben señales y soporte mecánico (Willner,

# Artículos

2002; Lutolf & Hubbell, 2005) (Fig. 1). El poder dirigir señales a las células a partir de estructuras en el espacio extracelular representaría una maravilla de la ingeniería, ya que si se diseñan sistemas que liberen

estos mensajes con alta sofisticación temporo-espacial pueden alcanzarse los fines terapéuticos que exige la nanomedicina.



**Fig. 1.** Las células para su supervivencia necesitan de la interacción con matrices sólidas o líquidas, de las cuales reciben señalizaciones y soporte mecánico. **A.** Inmunofluorescencia del proceso de endotelialización sobre una superficie de teflón (DAPI tiñe el núcleo celular de azul y la Rhodamin-Phalloidin tiñe la actina, en rojo), favorecido por el uso de la secuencia de péptidos CWQPPRARI (10x). **B.** Representación del proceso de plasticidad neuronal. **C.** Inmunofluorescencia del proceso de supervivencia neuronal (neurona teñida con MAP2, en verde) favorecido por el uso de una matriz sólida enriquecida con biomateriales (40x).

## VARIEDADES DE BIOMATERIALES

Los biomateriales se pueden dividir en cuatro ramas fundamentales:

### *Carbonados*

Este tipo de nanomateriales están compuestos principalmente de carbono y adquieren comúnmente la forma de esferas huecas, elipsoides o cilindros. Aquellos que

forman elipsoides o esferas se les denomina fullerenos, mientras que los que forman cilindros se llaman nanotubos. Entre las aplicaciones médicas que han encontrado este tipo de materiales se encuentran las de transmisión bioeléctrica (Hu *et al.*, 1999).

### *Metales*

Estos incluyen a las partículas de oro, plata y óxidos metálicos como el dióxido de

titanio, entre otros. Se han utilizado recientemente nanopartículas de oro para regular la transcripción intracelular de genes, dirigir tratamientos médicos y estudios de imagen para diagnóstico (Wu & Li, 2007; Gao *et al.*, 2005; Nie *et al.*, 2007; Jamieson *et al.*, 2007).

## *Dendrímeros*

Son polímeros nanométricos que se construyen para tener múltiples ramificaciones. Su superficie tiene numerosas cadenas terminales que pueden ser diseñadas para tener diversas interacciones químicas. También algunos dendrímeros están estructurados para tener cavidades interiores en las que se les puede colocar otro tipo de moléculas. Por lo tanto pueden servir para unirse específicamente a receptores precisos y liberar medicamento en una región determinada (Peer *et al.*, 2007).

## *Compuestos*

Los compuestos resultan de la combinación de una nanopartícula con otra nanopartícula o con materiales de mayor tamaño. Los representantes de este grupo son las nanofibras autoensamblables, microesferas, conjugados polimérico-proteicos y liposomas, entre otros. La utilidad de estos materiales es variada, puede ir desde la liberación de medicamento, microlaboratorios artificiales o hasta ser señalizadores celulares de alta eficiencia (Lutolf & Hubbell, 2005; Lian & Ho, 2001; Lacoeyille *et al.*, 2007, Silva *et al.*, 2004).

Constantemente se están descubriendo nuevas propiedades y usos para las

nanoestructuras antes mencionadas, por lo que el número de posibles aplicaciones sigue en aumento.

## **CARACTERÍSTICAS ESPERADAS DE UN BIOMATERIAL**

En general, los biomateriales que se diseñan para desempeñar funciones específicas en sitios precisos del organismo deben contar con las siguientes características: adaptabilidad, biocompatibilidad, baja inmunogenicidad, biodegradabilidad, estabilidad química y mecánica, no toxicidad, maleabilidad, interactuar con las células y liberar de forma controlada compuestos bioactivos (Tabla 1).

La adaptabilidad de un compuesto se refiere a que debe ser susceptible de ser modificado para controlar funciones celulares tales como la migración, adhesión y diferenciación. En los casos en que existan materiales que estén cargados de células (por ejemplo, células madre), este material debe ser biomimético, para motivar a las células a sobrevivir e integrarse a los tejidos circundantes (Braybrook, 1997). Cuando se dice que un material es biocompatible es porque no genera una respuesta inflamatoria severa en el tejido al que es introducido; de la misma manera, tiene baja inmunogenicidad, lo que significa que el organismo debe aceptarlo y reconocerlo como inofensivo para no desencadenar un rechazo del implante (Braybrook, 1997; Anderson, 2001).

Los biomateriales deben ser químicamente reproducibles y estructuralmente estables para permitir

**Tabla 1.** Propiedades esperadas de biomateriales usados como agentes neuroprotectores.

<b>Propiedades deseables de los biomateriales utilizados para la protección, reparación y regeneración tisular</b>
<b><i>No tóxico</i></b> El material no debería ser tóxico para cualquiera de los componentes del tejido nervioso ni a nivel sistémico, así como no producir productos de degradación tóxicos.
<b><i>Química y mecánicamente estable</i></b> La microestructura y porosidad del material debería ser controlable con la finalidad de organizarse en estructuras tridimensionales deseadas.
<b><i>Biodegradable</i></b> El material debería degradarse sin producir ningún residuo tóxico.
<b><i>Biocompatible con baja inmunogenicidad</i></b> El material no debería producir una respuesta inflamatoria o reacción celular severa que pudiera resultar en un proceso inflamatorio o cicatrizal crónico.
<b><i>Procesable</i></b> Idealmente un material debería poder adoptar diferentes formas como tubos, esponjas, cápsulas, etc.
<b><i>Adaptable</i></b> El material debería ser capaz de controlar funciones celulares como la migración, diferenciación, adherencia, etc. Con el objetivo de favorecer la supervivencia celular.
<b><i>Interactuar con las células huésped</i></b> Esto podría llevarse a cabo con técnicas que incluyan modificaciones en los poros del material, topografía de superficie o carga y de este modo favorecer los procesos celulares normales.
<b><i>Proporcionar una liberación controlada de componentes bioactivos</i></b> En los casos en los que se necesite una entrega de moléculas con potencial terapéutico, los materiales deberían proporcionar una entrega sostenida y controlada de las moléculas durante el tiempo requerido.

reparar o regenerar tejido y/o liberar los medicamentos deseados; su biodegradación será dentro de un tiempo apropiado para evitar reacciones no deseadas y no dejar residuos que puedan ser tóxicos al organismo (Baybrook, 1997). Finalmente, una de las propiedades más importantes que debe tener un biomaterial es la maleabilidad, esto es, que pueda ser procesado en una gran variedad de formas como tubos, esponjas, entramados, superficies planas, etc. (Fig. 2).

## APLICACIONES BIOMÉDICAS

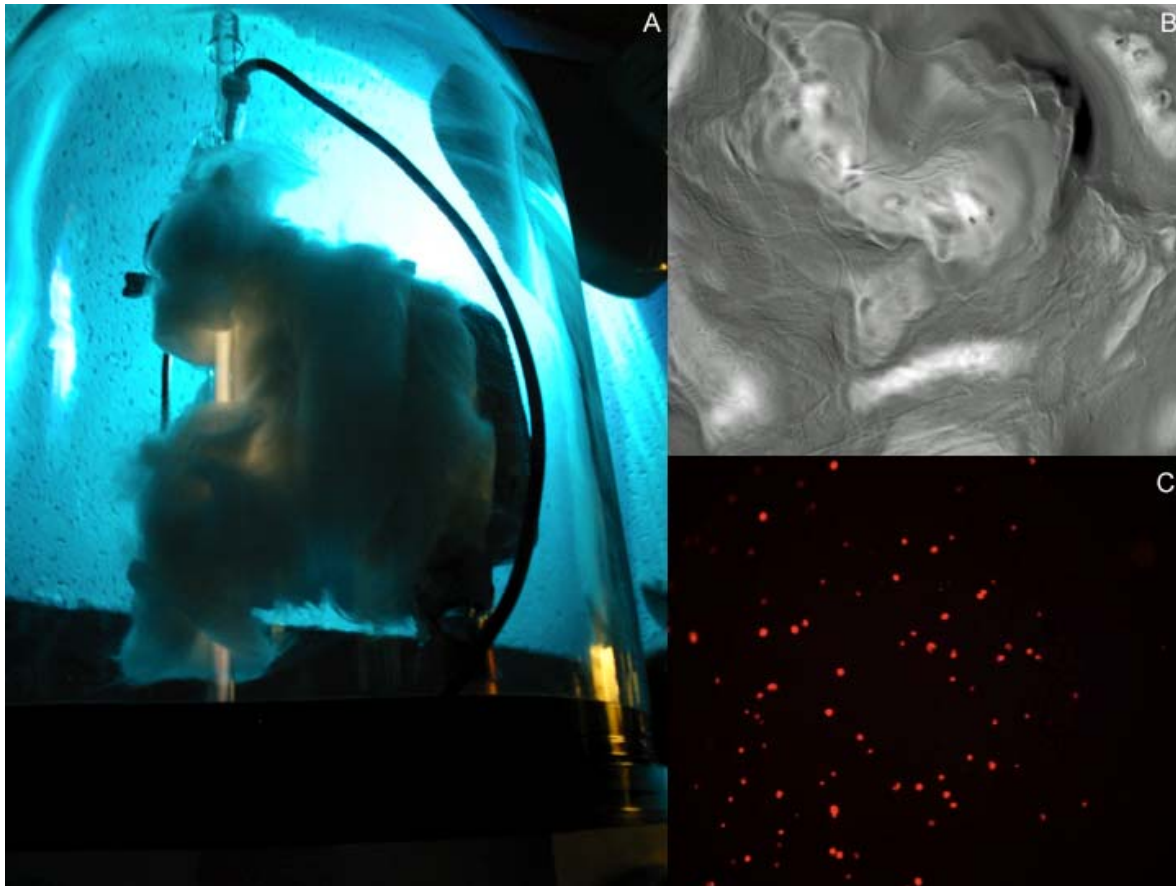
El motivo inicial para la aplicación de métodos biotecnológicos y nanotecnológicos en el cuidado de la salud, fue debido a las grandes limitantes que representan los tratamientos actuales para el cáncer, como la cirugía, radiaciones y quimioterapias, que dañan tanto al tejido sano como al neoplásico (Heath & Davis, 2008). Para intentar resolver este problema, se diseñaron liposomas (membrana compuesta de un fosfolípido y una capa doble de colesterol), conjugados polimérico-proteicos, anticuerpos y nanopartículas que llevarán tratamiento



# Artículos

dirigido al sitio específico de lesión (Peer,

2007). Sin embargo, los liposomas tienen



**Fig. 2.** Materiales bioactivos. **A.** Reactor Cilíndrico para bioactivar los materiales (tratamiento con amonio-plasma), utiliza una presión de 300 mTorr de amonio de alta purificación. **B.** Aspecto gelatinoso del biomaterial IKVAV-PA al ser mezclado con solución salina fisiológica. **C.** Aspecto de una superficie de teflón tratada con la secuencia de péptidos CWQPPRARI, en donde se observa los micropatrones de péptidos diseminados por la superficie (10x).

algunos inconvenientes, como es el que no permanecen mucho tiempo en circulación y que no penetran completamente en el tumor.

Posterior a este desarrollo se observó que la nanotecnología era capaz de ofrecer nuevas soluciones para la transformación de biosistemas y proveer de una amplia plataforma tecnológica para numerosas aplicaciones en la industria; tales aplicaciones incluyen al bioprocesamiento, medicina molecular (detección y tratamiento de enfermedades, reemplazos tisulares,

medicina regenerativa, cirugía a nanoescala, síntesis y liberación dirigida de fármacos), mejoría ambiental (reducción de la contaminación y ecotoxicología) y potenciar las capacidades humanas (integrar sistemas neuronales con nanoelectrónica o materiales nanoestructurados). Como colofón a lo anterior, estudios recientes demostraron que la nanotecnología ha hecho más eficiente la sensibilidad de detección, la precisión diagnóstica y el tratamiento de enfermedades.

El día de hoy la terapia nanotecnológica es una realidad, lo ha sido desde hace ya tiempo. Desde diagnóstico, hasta tratamiento abarca el arsenal a nanoescala para combatir padecimientos oncológicos. Diversos medicamentos utilizados para el tratamiento hoy en día del cáncer han sido desarrollados en base a nanotecnología (Heath & Davis, 2008). Sin embargo, el cáncer en el sistema nervioso central necesita de nuevas soluciones, la multifuncionalidad de la bionanotecnología puede ser una respuesta acertada.

## **NANOSISTEMAS DE ENTREGA DE MEDICAMENTOS**

Desde hace algunos años ha sido notable el desarrollo de nanosistemas para la entrega local o sistémica de fármacos en el tejido nervioso (Neuwelt *et al.*, 2008) (Fig. 3). Esto debido a que aproximadamente el 98% de las drogas de bajo peso molecular y casi el 100% de los péptidos y proteínas de elevado peso molecular no son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica.

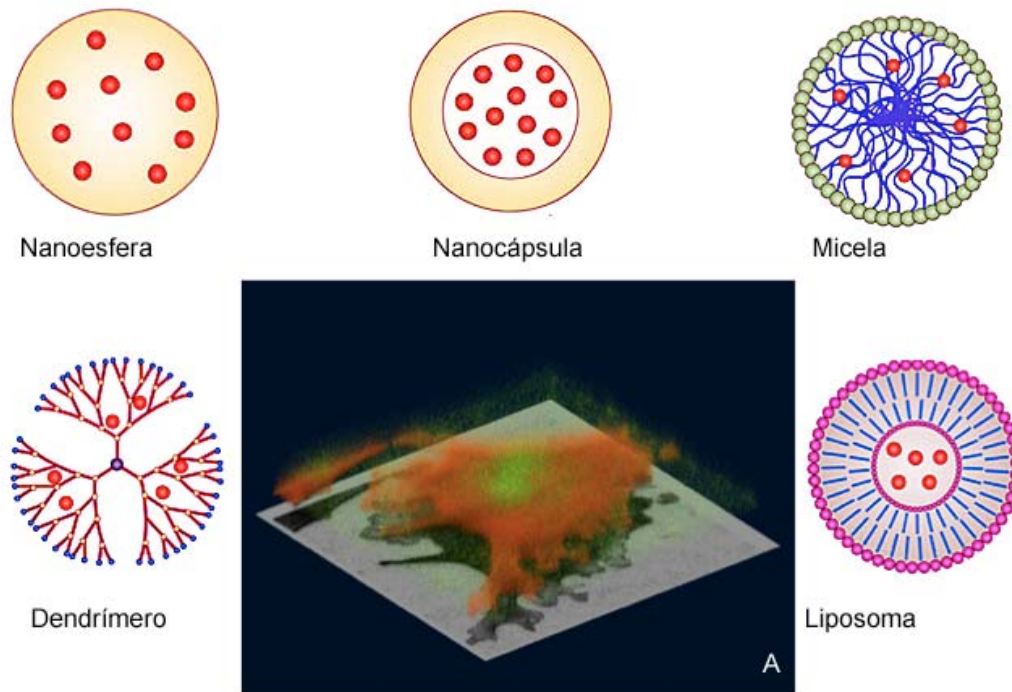
### *Nanocápsulas y nanoesferas (nanopartículas poliméricas)*

Son estructuras circulares sólidas, cuyas dimensiones varían de 10 a 1,000 nm de diámetro, fabricadas de polímeros naturales (gelatina, quitosano y alginato) o artificiales (poli-ácido glicólico, poli-ácido láctico, polialkicianocrinolato, etc.) los cuales son biodegradables (Zhong & Bellamkonda, 2008). En estas estructuras los

medicamentos pueden ser absorbidos, disueltos, encapsulados y/o unidos por enlaces covalentes a la nanopartícula (Lockman *et al.*, 2002). Estas partículas poliméricas se han aplicado para el tratamiento experimental de dos padecimientos neurodegenerativos, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson. En el primer caso se ha incorporado dentro de la nanopartícula el factor de crecimiento nervioso (Menei *et al.*, 2000) y en el segundo caso se han usado con el factor de crecimiento derivado de la glia (Mc Rae & Dahistrom, 1994), en ambas situaciones el éxito ha sido relativo.

### *Liposomas*

Son pequeños vehículos con un centro acuoso incluido en una capa doble de fosfolípidos uni o multilaminares (Sahoo & Labhasetwar, 2003). Los liposomas convencionales tienen una vida media corta, modesta capacidad de transporte a través de la barrera hematoencefálica y son eliminados rápidamente por el retículo endoplásmico rugoso. Motivo por el cual, se ha modificado su composición química, y actualmente se fabrican de glicol polietileno, tienen un diámetro de <100 nm, con la finalidad de reducir su agregación y ser identificados por el retículo endoplásmico rugoso (Misra *et al.*, 2003). Se están aplicando experimentalmente para la entrega de medicamentos antineoplásicos, factores de crecimiento y genes en el cerebro (Peer, 2007).



**Fig. 3.** Nanosistemas para la entrega local o sistémica de biomateriales. **A.** Imagen tridimensional del proceso de endotelialización favorecido por el uso de la secuencia de péptidos CWQPPRARI. Se observa la superficie de teflón (en blanco) y sobre ésta las células endoteliales adheridas. Gracias al uso de estos biomateriales se prolonga la vida media de una prótesis arterial.

### *Dendrímeros y micelas (nanotransportadores alternativos)*

Estos sistemas de transporte están constituidos de matrices de lípidos sólidos estabilizados con surfactantes (Kaur *et al.*, 2008). Se ha demostrado su utilidad para entregar drogas antineoplásicas en tumores cerebrales tanto *in vivo* como *in vitro* en ratas con gliomas (Brioschi *et al.*, 2007). También se han usado para transportar medicamentos del tipo de inhibidores de la proteasa del VIH

como es el atazanavir (revataz®) (Chattopadhyay *et al.*, 2008). Basándonos en los usos mencionados con anterioridad, nos permite suponer que estos sistemas podrían usarse con medicamentos que promuevan la protección cerebral.

### **NANOTECNOLOGÍA Y NEUROPROTECCIÓN**

La potencial aplicación de la nanotecnología en el campo de la neurociencia puede ser de gran relevancia si



se logran efectos neuroprotectores e inclusive regenerativos con los biomateriales elaborados (Silva *et al.*, 2004; Silva, 2005) (Tabla 2). Cualquier tipo de terapia que intente detener o desacelerar el proceso de pérdida neuronal debe estar dirigida a interferir con los mecanismos involucrados en la muerte celular. Existen diferentes conceptos afines con el concepto de neuroprotección que conviene examinar. Se concibe por neuroprotección cualquier intervención que genera beneficios perdurables por influir de manera favorable sobre la etiología o patogenia subyacente, impidiendo o demorando el inicio de la enfermedad o el deterioro clínico gradual (Shapira, 2004). Por otra parte, el concepto de neuro-rescate se refiere a la capacidad de una intervención de normalizar la función de neuronas dañadas, pero que no están muertas (Shapira, 2004), es decir, que las neuronas pueden tener afectada su función, pero no estar irreversiblemente dañadas. Un concepto más reciente es el de modificación del curso de la enfermedad, que se define como el resultante de cualquier estrategia que intervenga sobre la etiopatogenia de la enfermedad y mejore su curso evolutivo (Shapira, 2004). Es por ello que el agente neuroprotector ideal debería actuar interfiriendo la expresión anormal de un gen (RNAi, terapias génicas), impidiendo el desdoblamiento o agregación de proteínas dañinas (vacunación, refuerzo del sistema ubiquitina-proteasoma, activación de eliminadores de radicales libres, evitar

reacción de la microglía, antagonizar la excitotoxicidad por glutamato, etc.) e interferir con las señales celulares que dirigen hacia la apoptosis o necrosis.

Los fullerenoles (derivados hidrosolubles del buckminsterfullereno) son el mayor logro al momento de la nanotecnología para la neuroprotección (Silva, 2005). Estos materiales han demostrado propiedades antioxidantes, inhibición de la actividad de los receptores de glutamato y efectos antiapoptóticos. Estudios sobre los carboxifullerenos (derivados del ácido malónico) *in vitro*, indican que son capaces de rescatar a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas de la degeneración inducida por toxinas; a pesar de éstos promisorios resultados, los datos en modelos *in vivo* son escasos (Ali *et al.*, 2008). Sin embargo, se debe poner aún mucha atención en los posibles efectos neurotóxicos que puedan tener los fullerenos; se ha demostrado que compuestos no recubiertos pueden producir daño severo *in vivo* relacionado a estrés oxidativo, depleción de glutatión y peroxidación de lípidos (Ali *et al.*, 2008). De forma curiosa, estos tres mecanismos se han relacionado de manera consistente con la patogénesis de la muerte celular presente en diversas enfermedades neurodegenerativas. Se requiere de investigaciones más profundas y extensas en donde se evalúe el potencial tóxico de éstos nanomateriales cuando son aplicados al tejido nervioso.

**Tabla 2.** Papel que debería ser desempeñado por un biomaterial aplicado como neuroprotector cerebral.

Papel de los biomateriales en la neuroprotección cerebral			
Estrategia terapéutica	Finalidad	Obstáculo	Papel potencial del biomaterial
Neuroprotección	Reducir la inflamación excitotoxicidad, apoptosis y muerte celular secundaria	<p>Pobre estabilidad del medicamento</p> <p>Falta de control en la duración y tiempo de entrega</p>	<p>Los polimeros pueden ser usados para encapsular drogas y/o proteínas, proporcionando estabilidad a largo plazo .</p> <p>El biomaterial-basado en la entrega de la droga puede proporcionar una entrega sostenida de uno o más componentes de manera simultanea o en una secuencia deseada</p>

La neuroprotección también se puede lograr si se estimula la neurogenesis y la migración de nuevas células nerviosas de una región del cerebro a otra (Silva, 2005). En cerebros de mamíferos adultos, existen ciertas áreas con potencial neurogénico. Una de esas áreas es la zona subventricular (SVZ) adyacente al ventrículo lateral. La SVZ contiene una población de células madre que se dividen lentamente para posteriormente generar células progenitoras neurales altamente proliferativas. El estudio de esta zona abrió la posibilidad de análisis de otras regiones del cerebro como la de la sustancia negra *pars compacta* (SNpc), en donde se encuentran las neuronas productoras de dopamina que se pierden en la enfermedad de Parkinson (EP); la existencia de neurogenesis en la SNpc en modelos experimentales y en seres humanos para aplicar estrategias regenerativas ha sido confusa y ambigua. Un trabajo reciente en primates demostró la existencia de una vía de comunicación entre la SVZ y la SNpc (Freundlieb, 2006). Éste estudio también

demuestra que la actividad neurogénica está controlada por la actividad de la dopamina y que la pérdida de esta monoamina (que es característica de la EP) genera un importante declive en la tasa de neurogenesis. En este sentido, trabajos recientes por Bharali *et al.* (2005), proveen evidencia clara sobre como la nanotecnología puede estimular la proliferación y la migración de células madre endógenas, que posteriormente se diferencian hacia neuronas dopaminérgicas una vez que llegan al ambiente correcto y reciben las señales apropiadas. Esto lo logró mediante el uso de silicones modificados orgánicamente y amino-funcionalizados (ormosil), que también se han utilizado para manipular la biología de las células progenitoras neurales *in vivo*.

Otra estrategia que aún se encuentra lejos de convertirse en realidad, pero que es posible en un futuro si el desarrollo tecnológico así lo permite, es la "cirugía intracelular" mediante nanoestructuras (Freitas, 2005). Dichos "nanocirujanos" serían capaces de identificar partes de la

célula y detectar las vías de señalización que se encuentren afectadas para posteriormente “operar” sobre ellas (i.e., reparación de ADN, remover proteínas tóxicas, incrementar la actividad lisosomal, etc) con un alto grado de selectividad y especificidad.

## CONCLUSIÓN

Cuando se consolide la integración de la nanotecnología con la biomedicina, biología y tecnologías cognitivas y de la información, se dará el despegue esperado para la modernización de las ciencias médicas; se proyecta que esto ocurra en la próxima década. Por ello, se requiere de mayor investigación en el campo y un creciente número de profesionales del área de ciencias de la salud dispuestos a aplicar los conocimientos que se generan constantemente en torno a las aplicaciones biológicas de sistemas artificiales a nanoescala.

## REFERENCIAS

- Ali SS, Hardt JI & Dugan LL (2008) SOD Activity of carboxyfullerenes predicts their neuroprotective efficacy: a structure-activity study. *Nanomedicine*. 4: 283–294.
- Anderson JM (2001) Biological response to materials. *Annu. Rev. Mater. Res.* 31: 81–110.
- Braybrook JH (1997) The role of material standardization and method validation in evaluating biocompatibility. *In: Biocompatibility Assessment of Medical Devices and Materials*. Braybrook JH (ed). Wiley, London, pp. 21-42.
- Bharali DJ, Klejbor I, Stachowiak EK, Dutta P, Roy I, Kaur N, Bergey EJ, Prasad PN & Stachowiak MK (2005) Organically modified silica nanoparticles: A nonviral vector for *in vivo* gene delivery and expression in the brain. *PNAS* 102: 11539–11544.
- Brioschi AM, Calderoni S, Gasco P, Gasco MR & Mauro A (2007) Solid lipid nanoparticles: could they help to improve the efficacy of pharmacologic treatments for brain tumors? *Neurol. Res.* 29: 324–330.
- Chattopadhyay N, Zastre J, Wong HL, Wu XY & Bendayan R (2008) Solid lipid nanoparticles enhance the delivery of the HIV protease inhibitor, atazanavir, by a human brain endothelial cell line. *Pharm. Res.* 25: 2262–2271.
- Craighead H & Leong K (2000) Applications: Biotechnology, Medicine and Healthcare. *In: Nanotechnology Research Directions*. Roco MC, Williams RS & Alivisatos P (eds). Kluwers academic publishers, Dordrecht, pp. 153-172.
- Freitas RA (2005) Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery. *Int. J. Surgery* 4: 1-4
- Freundlieb N, François C, Tandé D, Oertel WH & Hirsch EC (2006) Dopaminergic substantia nigra neurons project topographically organized to the subventricular zone and stimulate precursor cell proliferation in aged primates. *J. Neurosci.* 26: 2321–2325.
- Gao XH, Yang LL, Petros JA, Marshal FF, Simons JW & Nie SM (2005) *In vivo* molecular and cellular imaging with

# Artículos

- quantum dots. *Current Opinion Biotech.* 16: 63-72.
- Heath JR & Davis ME (2008) Nanotechnology and cancer. *Annu. Rev. Med* 59: 251–265.
- Hu JT, Odom TW & Lieber CM (1999) Chemistry and physics in one dimension: Synthesis and properties of nanowires and nanotubes. *Accounts Chem. Res.* 32: 435-445.
- Huettnar CH (2002) National strategy towards converging science and technology. *In: Converging Technologies for improving human performance.* Roco MC & Bainbridge WS (eds). Kluwers academic publishers, National Science Foundation-U.S. Department of Commerce report, Washington, D.C., pp. 2005-2019.
- Jamieson T, Bakhshi R, Petrova D, Pocock R, Imani M & Seifalian AM (2005) Biological applications of quantum dots. *Nano Letters* 5: 591-595.
- Kaur I P, Bhandari R, Bhandari S & Kakkar V (2008) Potential of solid lipid nanoparticles in brain drug targeting. *J. Control Rel.* 127, 97–109.
- Lacoeuille F, Hindre F, Moal F, Roux J, Passirani C, Couturier P, Cales JJ, LeJeune A, Lamprecht A & Benoit JP (2007) *In vivo* evaluation of lipid nanocapsules as a promising colloidal carrier for paclitaxel. *I. J. Pharm.* 344: 143-149.
- Lian T & Ho RJY (2001) Trends and developments in liposome drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.* 90: 667-680.
- Lee KB, Solanki A, Kim JD & Jung J (2009) Nanomedicine: Dynamic integration of nanotechnology with biomedical science. *In: Nanomedicine: A Systems Engineering Approach.* Zhang M & Xi N, (eds). Pan Stanford Publishing, Singapore, pp. 1-38.
- Lockman PR, Mumper RJ, Khan MA & Allen DD (2002) Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 28: 1–13.
- Lutolf MP & Hubell JA (2005) Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nature Biotech.* 23: 47-55.
- Mc Rae A & Dahlstrom A (1994) Transmitter-loaded polymeric microspheres induce regrowth of dopaminergic nerve terminals in striatum of rats with 6-OH-DA induced parkinsonism. *Neurochem. Int.* 25: 27–33.
- Menei P, Pean JM, Nerriere-Daguin V, Jollivet C, Brachet P & Benoit JP (2000) Intracerebral implantation of NGF releasing biodegradable microspheres protects striatum against excitotoxic damage. *Exper. Neurol.* 161: 259–272.
- Misra A, Ganesh S, Shahiwala A & Shah SP (2003) Drug delivery to the central nervous system: a review. *J. Pharm. Pharmacol. Sci.* 6: 252–273.
- Neuwelt, E, Abbott NJ, Abrey L, Banks WA, Blakley B, Davis T, Engelhardt B, Grammas P, Nedergaad M, Nutt J, Pardridge W, Rosenberg GA, Smith Q & Drewes LR (2008) Strategies to advance translational research into brain barriers. *Lancet Oncol.* 7: 84–96.



# Artículos

- Nie SM, Xing Y, Kim GJ & Simons JW (2007) Nanotechnology applications in cancer. *Annual Rev. Biomed. Engine.* 9: 257-288.
- Peer D, Karp JM, Hong S, FaroKhazad OC, Margalit R & Langer R (2007) Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature Nanotech.* 2: 751-760.
- Ritter AB, Reisman S and Michniak BB (2005) Introduction: Modeling of physiological processes. In: *Biomedical Engineering Principles*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, pp. 1-39.
- Sahoo, SK & Labhasetwar, V (2003) Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov. Today* 8: 1112–1120.
- Shapira AHV (2004) Disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 3: 362-368.
- Shapira AHV & Olanow CW (2004) Neuroprotection in Parkinson's disease: mysteries, myths and misconceptions. *JAMA* 291: 2248-2256.
- Silva GA (2005) Nanotechnology approaches for the regeneration and neuroprotection of the central nervous system. *Surg. Neurol.* 63: 301–306.
- Silva GA, Cziesler C, Niece KL, Beniash E, Harrington D, Kessler JA & Stupp SI (2004) Selective differentiation of neural progenitor cells by high-epitope density nanofibers. *Science* 303: 1352-1355.
- Willner I (2002) Biomaterials for sensors, fuel cells, and circuitry. *Science* 298: 2407-2408.
- Wu WW & Li AD (2007) Optically switchable nanoparticles for biological imaging. *Nanomedicine* 2: 523-531.
- Zhong Z & Bellamkonda R (2008) Biomaterials for the central nervous system. *J. R. Soc. Interface* 5: 957–975.