



NANOMEDICINA PARA SUPERAR AS LIMITAÇÕES DO TRATAMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON

Gabriel Henrique Hawthorne¹, Marcelo Picinin Bernuc²

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR, Maringá-PR. Programa de Iniciação Científica UniCesumar (PIC). gh_hawthorne@hotmail.com

²Orientador, Phd, Docente do Curso de Medicina e do Programa de Mestrado em Promoção em Saúde, UNICESUMAR. Pesquisador do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação (ICETI)

RESUMO

Nanopartículas podem ser produzidas e manipuladas para apresentar um espectro amplo de propriedades. Podem ser manipuladas, inclusive, para que haja cruzamento da barreira hematoencefálica. O objetivo desta revisão é apresentar o que há de mais recente em considerando a nanomedicina na doença de Parkinson. Nos últimos anos, a associação de drogas usadas no Parkinson com nanopartículas melhorou os resultados do tratamento. Revisamos de maneira sistemática 28 estudos, descrevendo suas contribuições para este avanço. Os dados em modelos animais mostraram que as propriedades farmacológicas foram melhoradas, que concentrações mais estáveis da droga foram obtidas, que houve aumento de meia vida e que efeitos adversos foram atenuados. Como a abordagem é recente, já que a maioria dos estudos foi publicado menos de 5 anos atrás, existe a expectativa de que estes conhecimentos possam dar suporte à um avanço no manejo clínico da doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Parkinson, nanomedicina, nanotecnologia, nanopartículas.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença com várias manifestações clínicas, que compreendem tanto sintomas motores quanto sintomas não motores. É a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente e cursa com piora progressiva. A gênese fisiopatológica é a lesão dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta e a presença dos corpúsculos de Lewy, agregados proteicos anormais, que incluem as proteínas alfa-sinucleína e ubiquitina. Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos precisos ainda são incertos.

Alguns sintomas motores comuns causados pela DP são bradicinesia, instabilidade postural, rigidez e tremor. Conforme a expectativa de vida se eleva, a incidência da DP aumenta; 1% da população acima dos 60 anos é afetada, e o risco global é cerca de 4% (Barbosa et al. 2006; Schapira 2013).

A nanotecnologia é uma ciência definida pela manipulação de compostos na escala nanométrica. Um nanômetro equivale a um bilionésimo de um metro. Os primeiros relatos das bases teóricas do campo começaram em 1959 (Feynman 1959), apesar de o termo nanotecnologia em si ter sido criado apenas em 1986 (Drexler 1986). Na nanotecnologia, manipulação molecular ou até mesmo atômica, guiada por técnicas específicas, permitem o melhoramento das propriedades físico-químicas de muitos compostos. As nanopartículas variam em tamanho, mas tendem a ser bem menor que uma hemácia (que tem cerca de 7000 nanômetros em diâmetro) e, algumas vezes, menor que um vírus (o HIV tem diâmetro de cerca de 120nm). A definição exata varia, mas a European



Medicines Agency considera nanotecnologia qualquer estrutura menor que 1000 nanômetros manipulada para ter propriedades específicas. Dentro do campo, uma das áreas mais conhecidas é a nanotecnologia de matérias, que se aplica na produção de materiais mais leves, mais eficientes e mais resistentes. Partículas magnéticas, nanossensores e nanocondutores são outros exemplos de aplicação. Nanotecnologias são usadas em várias áreas da pesquisa, da indústria e da produção de energia, por exemplo.

Nanomedicina é definida como a aplicação de nanotecnologias para propósitos relacionados com a área da saúde. Uma das aplicações mais exploradas tem sido o refinamento de exames de imagem, como por exemplo, o uso de nanopartículas como contrastantes para melhorar a detecção de tumores na ressonância magnética (Iv et al. 2015). A produção de nanobiossensores para a detecção de moléculas específicas, como dopamina (Mercante et al. 2015), glicose (Scognamiglio 2013), ou outras, é outro campo promissor.

De maneira similar, nanotecnologias podem melhorar a entrega de drogas. Isso é obtido pela manipulação de uma nanopartícula para exibir propriedades ideais, posteriormente associando-a com uma droga. O objetivo é melhorar, por exemplo, a biodisponibilidade, a meia vida, ou manter os níveis da droga estáveis na circulação. Neste trabalho, nosso objetivo é revisar as abordagens e o potencial do uso de nanomedicina para melhorar o tratamento da DP.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão foi conduzida usando a metodologia PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Moher et al. 2009). A metodologia dessa pesquisa está resumida na figura 1.

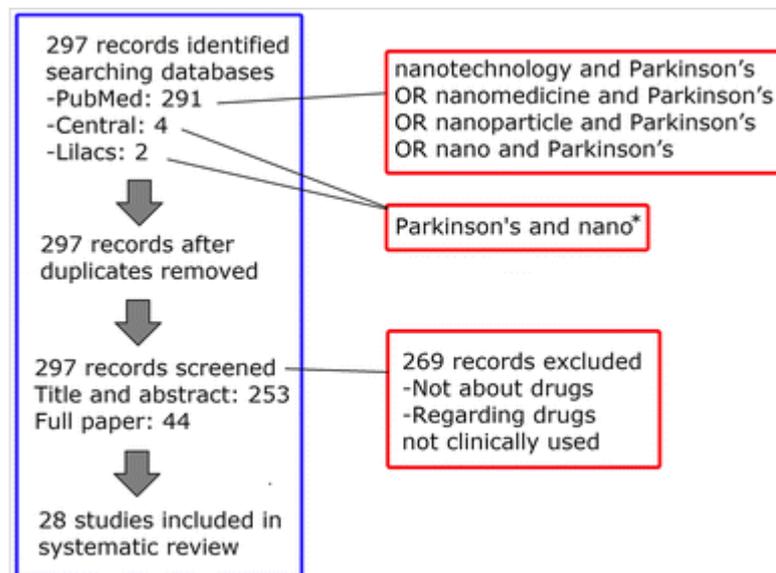


Fig. 1: metodologia usada nesta revisão sistemática. As caixas vermelhas superiores mostram detalhes da estratégia de busca, enquanto a caixa superior mostra os detalhes dos critérios de exclusão. A caixa azul contém o fluxograma que compreende pesquisa nas bases de dados, remoção das duplicatas, triagem, e a inclusão final de 28 estudos.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos 5 anos, a pesquisa em nanomedicina emergiu fortemente, possivelmente impulsionada pelos resultados sucessivamente positivos obtidos. Esta revisão contempla alguns estudos promissores. De maneira geral, a nanomedicina vem oferecendo muitas ideias para melhorar o tratamento da DP, e isso é esperado já que o esquema de tratamento desta doença se mantém sem grandes mudanças há décadas. Conforme visto no gráfico 1, grande parte destas contribuições são recentes.

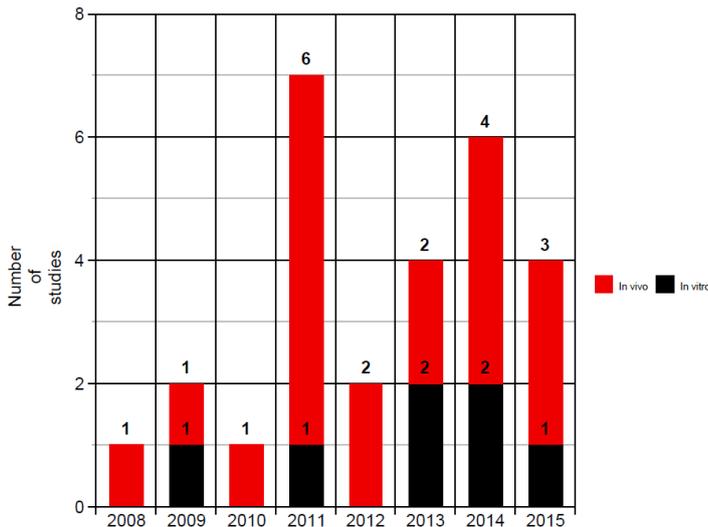


Gráfico 1 – distribuição dos estudos nos anos. Estudos *in vitro* estão coloridos em preto, e *in vivo* em vermelho.

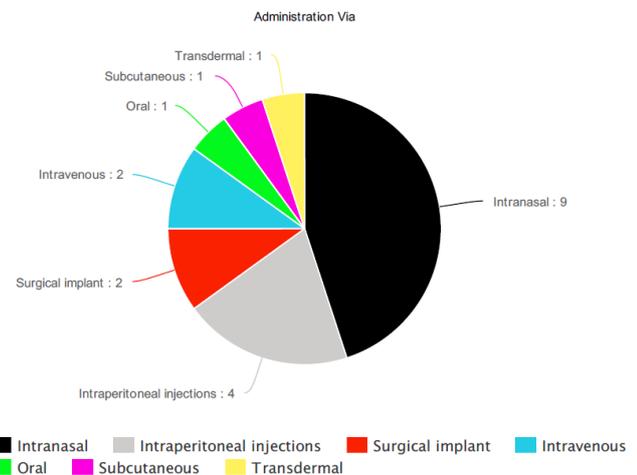


Gráfico 2 – via de administração das nanopartículas considerando os 20 estudos *in vivo*.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão, apresentamos o que há de mais novo e os desafios da aplicação da nanomedicina na DP, focando nas estratégias farmacológicas inovadoras. Com o auxílio das nanotecnologias, várias estratégias conseguiram aumentar as concentrações de drogas na circulação, melhorando sua meia-vida, biodisponibilidade e efeitos terapêuticos. Algumas estratégias apontam que combinar uma droga com uma nanopartícula melhora os scores nos testes de medida da discinesia induzida por levodopa quando se comparam estas nanodrogas com as drogas atuais no mercado. Estratégia promissora, a nanomedicina tem alto potencial de melhorar o tratamento da DP, com destaque para a entrega de drogas via intranasal. Existe grande expectativa de que isso aconteça, já que a doença é prevalente, debilitante, progressiva e incurável. Entretanto, a segurança das nanopartículas precisa ser melhor explorada. Novos alvos terapêuticos e testes clínicos, já sugeridos por alguns autores, podem ser os próximos acontecimentos responsáveis pelo avanço do campo.

REFERÊNCIAS

Abuirmeileh A, Harkavyi A, Kingsbury A, Lever R, Whitton PS (2008) The CRF-like peptide urocortin produces a long-lasting recovery in rats made hemiparkinsonian by 6-hydroxydopamine or lipopolysaccharide. *J Neurol Sci* 271:131–136.



Agarwal S, Mishra P, Shivange G, Kodipelli N, Moros M, de La Fuente JM, Anindya R (2015) Citrate-capped gold nanoparticles for the label-free detection of ubiquitin C-terminal hydrolase-1. **Analyst** **140:1166–1173**.

Bortolanza M, Padovan-Neto FE, Cavalcanti-Kiwiatkoski R, Dos Santos-Pereira M, Mitkovski M, Raisman-Vozari R, Del-Bel E (2015b) Are cyclooxygenase-2 and nitric oxide involved in the dyskinesia of Parkinson's disease induced by L-DOPA? **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** **5(1672):370**

Chaturvedi M, Molino Y, Sreedhar B, Khrestchatisky M, Kaczmarek L (2014) Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for delivery across the blood-brain barrier. **Int J Nanomed** **9:575–588**

Costantino HR, Illum L, Brandt G, Johnson PH, Quay SC (2007) Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects. **Int J Pharm** **337:1–24**

Da Rocha Lindner G, Bonfanti Santos D, Colle D, Gasnhar Moreira EL, Daniel Prediger R, Farina M, Khalil NM, Mara Mainardes R (2015) Improved neuroprotective effects of resveratrol-loaded polysorbate 80-coated poly(lactide) nanoparticles in MPTP-induced Parkinsonism. **Nanomedicine (Lond)** **10:1127–1138**

De Giglio E, Trapani A, Cafagna D, Sabbatini L, Cometa S (2011) Dopamine-loaded chitosan nanoparticles: formulation and analytical characterization. **Anal Bioanal Chem** **400:1997–2002**

Dos-Santos-Pereira M, da-Silva CA, Guimarães FS, Del-Bel EA (2016) Co-administration of cannabidiol and capsazepine reduces L-DOPA-induced dyskinesia in mice: possible mechanism of action. **Neurobiol Dis** **94:179–195**

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. **Pharm Res** **25:1521–1530**

Fletcher AM, Kowalczyk TH, Padeigimas L, Cooper MJ, Yurek DM (2011) Transgene expression in the striatum following intracerebral injections of DNA nanoparticles encoding for human glial cell line-derived neurotrophic factor. **Neuroscience** **194:220–226**

Garbayo E, Ansorena E, Blanco-Prieto MJ (2013) Drug development in Parkinson's disease: from emerging molecules to innovative drug delivery systems. **Maturitas** **76(3):272–278**

Hamidi M, Azadi A, Rafiei P, Ashrafi H (2013) A pharmacokinetic overview of nanotechnology-based drug delivery systems: an ADME-oriented approach. **Crit Rev Ther Drug Carrier Syst** **30:435–467**

Herrán E, Requejo C, Ruiz-Ortega JA, Aristieta A, Igartua M, Bengoetxea H, Ugedo L, Pedraz JL, Lafuente JV, Hernández RM (2014) Increased antiparkinson efficacy of the combined administration of VEGF- and GDNF-loaded nanospheres in a partial lesion model of Parkinson's disease. **Int J Nanomedicine** **9:2677–2687**



Hu K, Shi Y, Jiang W, Han J, Huang S, Jiang X (2011) Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease. **Int J Pharm** 415:273–283

Jafarieh O, Md S, Ali M, Baboota S, Sahni JK, Kumari B, Bhatnagar A, Ali J (2014) Design, characterization, and evaluation of intranasal delivery of ropinirole-loaded mucoadhesive nanoparticles for brain targeting. *Drug Dev Ind Pharm*, pp 1–8

Joshi N, Basak S, Kundu S, De G, Mukhopadhyay A, Chattopadhyay K (2015) Attenuation of the early events of α -synuclein aggregation: a fluorescence correlation spectroscopy and laser scanning microscopy study in the presence of surface-coated Fe₃O₄ nanoparticles. **Langmuir** 31:1469–1478

Kim DS, Palmiter RD, Cummins A, Gerfen CR (2006) Reversal of supersensitive striatal dopamine D1 receptor signaling and extracellular signal-regulated kinase activity in dopamine-deficient mice. **Neuroscience** 137:1381–1388

Ksendzovsky A, Walbridge S, Saunders RC, Asthagiri AR, Heiss JD, Lonser RR (2012) Convection-enhanced delivery of M13 bacteriophage to the brain. **J Neurosurg** 117:197–203

Lee TJ, Haque F, Shu D, Yoo JY, Li H, Yokel RA, Horbinski C, Kim TH, Kim SH, Kwon CH, Nakano I, Kaur B, Guo P, Croce CM (2015) RNA nanoparticle as a vector for targeted siRNA delivery into glioblastoma mouse model. **Oncotarget** 6(17):14766–14776

López T, Bata-García JL, Esquivel D, Ortiz-Islas E, Gonzalez R, Ascencio J, Quintana P, Oskam G, Alvarez-Cervera FJ, Heredia-López FJ, Góngora-Alfaro JL (2011) Treatment of Parkinson's disease: nanostructured sol-gel silica-dopamine reservoirs for controlled drug release in the central nervous system. **Int J Nanomedicine** 6:19–31

Malvindi MA, Di Corato R, Curcio A, Melisi D, Rimoli MG, Tortiglione C, Tino A, George C, Brunetti V, Cingolani R, Pellegrino T, Ragusa A (2011) Multiple functionalization of fluorescent nanoparticles for specific biolabeling and drug delivery of dopamine. **Nanoscale** 3:5110–5119

Mercante LA, Pavinatto A, Iwaki LE, Scagion VP, Zucolotto V, Oliveira ON, Mattoso LH, Correa DS (2015) Electrospun polyamide 6/poly(allylamine hydrochloride) nanofibers functionalized with carbon nanotubes for electrochemical detection of dopamine. **ACS Appl Mater Interfaces** 7:4784–4790

Nyholm D (2006) Pharmacokinetic optimisation in the treatment of Parkinson's disease: an update. **Clin Pharmacokinet** 45:109–136

Olanow CW (2004) The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. **Annu Rev Med** 55:41–60

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E (2009) A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. **N Engl J Med** 361:1268–1278



Padovan-Neto FE, Echeverry MB, Tumas V, Del-Bel E (2009) Nitric oxide synthase inhibition attenuates L-DOPA-induced dyskinesias in a rodent model of Parkinson's disease. **Neuroscience 159(3):927–935**

Pahuja R, Seth K, Shukla A, Shukla RK, Bhatnagar P, Chauhan LK, Saxena PN, Arun J, Chaudhari BP, Patel DK, Singh SP, Shukla R, Khanna VK, Kumar P, Chaturvedi RK, Gupta KC (2015) Trans-blood brain barrier delivery of dopamine-loaded nanoparticles reverses functional deficits in parkinsonian rats. **ACS Nano 9:4850–4871**

Pathak K, Akhtar N (2016) Nose to Brain Delivery of nanoformulations for neurotherapeutics in Parkinson's disease: defining the preclinical. **Curr Drug Deliv, Clinical and toxicity issues**. doi:10.2174/1567201813666160607123409

Quinn JF, Whittaker MR, Davis TP (2015) Delivering nitric oxide with nanoparticles. **J Control Release 205:190–205**

Radad K, Gille G, Rausch WD (2005) Short review on dopamine agonists: insight into clinical and research studies relevant to Parkinson's disease. **Pharmacol Rep 57:701–712**

Re F, Gregori M, Masserini M (2012) Nanotechnology for neurodegenerative disorders. **Maturitas 73(1):45–51**

Scognamiglio V (2013) Nanotechnology in glucose monitoring: advances and challenges in the last 10 years. **Biosens Bioelectron 47:12–25**

Svendsen P, El-Galaly TC, Dybkær K, Bøgsted M, Laursen MB, Schmitz A, Jensen P, Johnsen HE (2015) The Application of Human Phase 0 Microdosing Trials - a Systematic Review and Perspectives. **Leuk Lymphoma 57(6):1–28**

Takuma K, Tanaka T, Takahashi T, Hiramatsu N, Ota Y, Ago Y, Matsuda T (2012) Neuronal nitric oxide synthase inhibition attenuates the development of L - DOPA -induced dyskinesia in hemi -Parkinsonian rats. **Eur J Pharmacol 683:166–173**

Wen Z, Yan Z, Hu K, Pang Z, Cheng X, Guo L, Zhang Q, Jiang X, Fang L, Lai R (2011) Odorranalectin-conjugated nanoparticles: preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on Parkinson's disease following intranasal administration. **J Control Release 151:131–138**

Xu Y, Deng Y, Qing H (2015) The phosphorylation of α -synuclein: development and implication for the mechanism and therapy of the Parkinson's disease. **J Neurochem 135(1):4–18**

Yue K, Guduru R, Hong J, Liang P, Nair M, Khizroev S (2012) Magneto-electric nanoparticles for non-invasive brain stimulation. **PLoS ONE 7:e44040**