



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**POSIBILIDADES DE LA VECTORIZACIÓN
DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE
LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Autor: Laura Carrillo Córdoba

D.N.I.: 15501438J

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

Convocatoria: Junio 2016

Resumen

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica desmielinizante de origen autoinmune y de etiología y evolución heterogéneas. En la EM, la inflamación y el proceso de desmielinización conducen a la neurodegeneración y a la progresión de la discapacidad. En la actualidad, no existen terapias que curen esta enfermedad, sin embargo se están desarrollando mejoras en los sistemas de administración de fármacos, como por ejemplo los sistemas micro y nanoparticulares, cuyo fin último es disminuir los efectos adversos, aumentar la eficacia de los medicamentos, y aumentar el cumplimiento del paciente a través de la orientación directa a las células patológicas.

Introducción y antecedentes

La esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del Sistema Nervioso Central (SNC), considerada una enfermedad de origen autoinmune con una etiología y evolución muy heterogénea.⁽¹⁾

En la actualidad, uno de los principales retos de la industria biofarmaceutica es la dificultad que supone el acceso de los fármacos a nivel cerebral. A pesar de los grandes avances en la neurociencia, muchos agentes terapéuticos potenciales se les niega el acceso al sistema nervioso central (SNC) debido a la existencia de una barrera de baja permeabilidad fisiológica, la barrera hematoencefálica (BHE).

Sin embargo, se están llevando a cabo múltiples y prometedores avances en nuevos sistemas de vectorización de fármacos, como los sistemas micro y nanoparticulares, abriendo así nuevas perspectivas para el tratamiento de este tipo de enfermedades. Estos nuevos sistemas de administración de fármacos han progresado rápidamente en los últimos años, y se han conseguido formulaciones terapéuticamente eficaces para fármacos que eran incapaces de cruzar la barrera hematoencefálica. Algunos sistemas en forma de nanopartículas, tales como liposomas, nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas y micelas con un tamaño controlado, carga superficial, y ligandos específicos están mostrando un gran potencial como vehículos de fármacos gracias a múltiples ventajas asociadas a su uso. Convirtiéndose así, en una alternativa a los métodos terapéuticos convencionales.^(1,2)

1. Etiología de la enfermedad

La esclerosis Múltiple (EM) es la enfermedad crónica inflamatoria desmielinizante más común del Sistema Nervioso Central (SNC) y la principal causa de discapacidad neurológica en adultos jóvenes y de mediana edad.

La EM está considerada como una enfermedad de origen autoinmune de etiología y evolución heterogéneas que se desarrolla por la exposición de individuos genéticamente susceptibles a determinados factores de riesgo ambientales.⁽¹⁾

En cuanto a los factores de riesgo ambientales, se ha relacionado el desarrollo de EM con la infección previa por el virus Epstein-Barr, debido a una posible reacción cruzada de las proteínas del virus con la mielina. Otros factores ambientales relacionados son el consumo de tabaco, la exposición a toxinas y los niveles plasmáticos de vitamina D, que podría tener un efecto protector, lo que explicaría la mayor incidencia en países de altas latitudes.⁽³⁾

Además de estos factores ambientales, diversos estudios han relacionado los antígenos leucocitarios humanos o HLA (del inglés Human Leukocyte Antigen) con el desarrollo de la enfermedad. El principal factor de riesgo genético asociado con la EM es el haplotipo HLA-DRB1. También se ha estudiado su relación con otros genes de receptores de las células T ($IL7R\alpha$, $IL2R\alpha$, $TNFRSF1\alpha$).⁽⁴⁾

Así mismo, se caracteriza por ser una enfermedad con una mayor incidencia en las mujeres que en los hombres. En 2008 un estudio destacaba la aparición de 3,6 nuevos casos por cada 100.000 personas cada año para las mujeres y 2,0 para los hombres informó en 2008. La enfermedad es especialmente frecuente en Europa, Nueva Zelanda, en el norte de Estados Unidos, el sur de Canadá, y el sureste de Australia.^(2,5)

Los síntomas de la MS varían dependiendo de la ubicación de las fibras nerviosas afectadas. Estos incluyen: neuritis óptica, temblores, falta de coordinación y marcha inestable, dificultad para hablar, entumecimiento o debilidad en las extremidades, fatiga, pérdida del motor subaguda, nistagmo, diplopía, y el dolor.⁽⁶⁾

2. Presentación clínica

En función de su evolución clínica, se ha establecido una clasificación de consenso para las distintas clases de EM. (4) En aproximadamente en el 80% de los casos la enfermedad comienza como EM remitente-recurrente (EMRR), en la que el paciente presenta episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles que se repiten y que se resuelven con una recuperación aparente de la funcionalidad. Entre los brotes no hay progresión de la enfermedad. Cuando este curso clínico se mantiene a lo largo del tiempo, hablamos de EM benigna. (6,8)

En el 50% de los pacientes con EMRR, la enfermedad evoluciona a un curso progresivo a los diez años desde su comienzo, llamamos a esta EM secundaria-progresiva (EMSP). El 10% de pacientes presenta una forma progresiva desde el inicio llamada EM progresiva-primaria (EMPP). Por último se habla de EM progresiva-recurrente (EMPR) en pacientes que en un curso progresivo presentan exacerbaciones ocasionales. (8)

3. Fisiopatología de la enfermedad

La mielina es un compuesto lipoprotéico que encontramos en el sistema nervioso recubriendo los axones neuronales. Actúa como aislante, permitiendo la transmisión del impulso nervioso de forma rápida y energéticamente eficiente, y dando soporte estructural y metabólico a los axones. Las vainas de mielina son producidas en el SNC por los oligodendrocitos de la microglía. En la EM se produce la pérdida en el SNC de las vainas de mielina que recubren los axones neuronales. (4, 6,7)

El proceso comienza con la infiltración de los linfocitos Th1 y Th17 proinflamatorios en el SNC, donde atacan antígenos propios, produciéndose las primeras lesiones en forma de placas o focos de desmielinización. Este proceso está relacionado con la presentación en brotes de la enfermedad. (4,7)

La actividad de estas células está modulada por poblaciones de células T reguladoras, por lo que el balance entre las células T proinflamatorias y las reguladoras es crítico para determinar el desarrollo de la enfermedad.

La evolución de la enfermedad a la fase progresiva es debida a un proceso de neurodegeneración consecuencia del proceso inflamatorio crónico. ⁽⁹⁾

La neurodegeneración en esclerosis múltiple (EM) es un proceso lento que comienza con la inflamación aguda mediada por los linfocitos T que evoluciona a una inflamación crónica difusa en el SNC. Este proceso inflamatorio está asociado a numerosos cambios moleculares, como la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, citoquinas y glutamato, así como alteraciones en las concentraciones de iones. ⁽¹⁰⁾

Los mecanismos compensadores se saturan y se produce la alteración de las vías metabólicas neuronales, que provoca daño mitocondrial y disfunción de los canales iónicos. Estas alteraciones desembocan en un proceso de neurodegeneración mediado por mecanismos de apoptosis y necrosis. Prevenir la neurodegeneración podría ser por tanto una vía para frenar el avance de la enfermedad. ⁽¹⁰⁾

4. Los tratamientos actuales para la EM

Los tipos de tratamiento disponibles en el momento actual para la esclerosis múltiple (EM) pueden ser clasificados como:

Tratamientos sintomáticos

Como tratamiento de los síntomas derivados de la enfermedad, encontramos diversos fármacos dirigidos a los diferentes síntomas como podría ser:

FATIGA	Amantadina, Modafinilio, Pemolina, Metilfenidato
ESPASTICIDAD	Baclofeno oral, Tizanidina, Diazepam, Gabapentina, Cannabinoides / nabiximols, Baclofeno intratecal y Toxina botulínica A
CAPACIDAD DE MARCHA	Aminopiridinas / dalfampridina
DOLOR NEUROPÁTICO	Gabapentina, Carbamacepina, Amitriptilina y Pregabalina
DÉFICIT COGNITIVO	Donepezilo, Interferón β , Acetato de glatirámero, Rivastigmina y Memantina
DISFUNCIÓN VESICAL	Oxibutinina, Tolterodina y Desmopresina

Tabla 1. Resumen de las terapias empleadas en el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad. ^(11,13)

Además de estos tratamientos farmacológicos se recomienda realizar tratamiento rehabilitador multidisciplinar adecuado al momento evolutivo, ya que puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria.

Las organizaciones de personas con Esclerosis Múltiple suelen contar con servicios de rehabilitación multidisciplinarios, enfocados a una rehabilitación integral. Algunos de los servicios que se prestan son: fisioterapia, psicología / neuropsicología, terapia ocupacional, logopedia, trabajo social y enfermería. Sin embargo estos tratamientos no son capaces de curar la enfermedad, sino que únicamente alivian los síntomas que aparecen a lo largo de la progresión de la enfermedad. ⁽¹³⁾

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Estos tipos de tratamiento tienen carácter preventivo, es decir, se utilizan para reducir la frecuencia y la intensidad de los brotes, prevenir la aparición de nuevas lesiones y además pueden retrasar y reducir las discapacidades adquiridas. Sin embargo, el tratamiento no le hará sentirse mejor, ni reducirá los síntomas, ni la discapacidad generada por recaídas anteriores. ^(2,11)

A la hora de consensuar con el neurólogo el tratamiento modificador de la enfermedad, es importante tener en cuenta el tipo de EM, los efectos secundarios que pueden aparecer, cuales son los beneficios/riesgos, el modo y frecuencia de la administración y también un aspecto muy importante, valorar su impacto en la vida cotidiana.

Primera generación de DMT			
Nombre comercial	Principio activo	Modo administración	Mecanismo de acción
Copaxone ®	Acetato de glitramero	SC (diaria)	Estimulación de los linfocitos T reguladores
Betaseron ® Extavia ®	Interferón β-1b	SC(cada dos días)	Modificación de la respuesta biológica mediada por sus interacciones con receptores celulares específicos en la superficie de las células humanas
Avonex ®	Interferón β-1a	IM (semanal)	
Rebif ®	Interferón β-1a	SC (semanal)	

DMT de última generación			
Nombre comercial	Principio activo	Modo administración	Mecanismo de acción
Novantrone®	Mitoxantrona	IV (cada 4 sem)	Inmunosupresion general. Utilizada en empeoramiento de EMRR y en EMSP.
Gilenya®	Fingolimod	Oral (diaria)	Antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato. Impide la salida de los linfocitos de los nódulos linfáticos.
Teriflunomida	Teriflunomida	Oral (diaria)	Inmunomodulador, mediante la inhibición de una enzima implicada en la síntesis de novo de pirimidina en linfocitos T y B.
Tecfidera®	Dimetilfumarato	Oral (2 al día)	Reducción del estrés oxidativo. Efecto antiinflamatorio por modulación del factor nuclear kb.
Natalizumab	Natalizumab	IV (Cada 4 semanas)	Anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α -4 de una integrina, bloqueando la interacción con sus ligandos.
Lemtrada®	Alemtuzumab	IV (5 días + 3 días - anual)	Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52 presente en monocitos y linfocitos T, B y NK. Provoca depleción de las poblaciones de células del sistema inmune.
Daclizumab	Daclizumab	SC (cada 4 semanas)	Anticuerpo monoclonal dirigido contra la glicoproteína de superficie celular CD 52. Reduce la activación de la respuesta inflamatoria y aumento linfocitos T reguladores
Ocralizumab	Ocralizumab	IV (24 semanas)	Anticuerpo monoclonal anti-CD20 que provoca la depleción de linfocitos B mediante lisis celular

Tabla 2. Resumen de las terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en el tratamiento de la esclerosis múltiple ^(11,12)

En este momento hay 10 TME aprobados para las formas recurrentes de la esclerosis múltiple; éstos varían con respecto a su eficacia, la vía y frecuencia de administración, efectos adversos, y el perfil de toxicidad. Sin embargo en la actualidad se están desarrollando mejoras en los sistemas de administración de fármacos con el fin de disminuir los efectos adversos, aumentar la eficacia de los medicamentos, y aumentar el cumplimiento del paciente a través de la orientación directa a las células patológicas. ^(11,13)

Objetivos

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre las futuras aplicaciones de la vectorización de fármacos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, concretamente en la Esclerosis Múltiple. Para ello se estudian los nuevos avances en estas técnicas que mediante las cuales se pretenderá controlar la enfermedad, y acceder a los lugares que precisen, por ejemplo, remielinizar para corregir secuelas, por ejemplo motoras, sensitivas o visuales.

Metodología

Se han consultado libros y revistas científicas en distintas bibliotecas sobre el estudio de la enfermedad, así como informes de diversas organizaciones como la OMS o la Asociación Española de Esclerosis Múltiple (AEDEM).

Posteriormente, se realizaron búsquedas bibliográficas nacionales e internacionales. Para ello, se utilizaron diferentes bases de datos: PubMed, ScienceDirect, Elsevier, MEDES, Scopus, Google académico, etc. Esta búsqueda se realizó tanto en español como en inglés.

Se buscaron diferentes combinaciones de *Multiple Sclerosis* con las siguientes palabras clave: *emerging therapies, drug delivery systems, microparticles, nanotechnology, targeted delivery...*

Se seleccionaron los estudios publicados a partir del año 2008 hasta la actualidad. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda se seleccionaron diferentes artículos que han sido utilizados para realizar el presente trabajo fin de grado.

Resultados y discusión

En los últimos años se ha producido un espectacular avance en numerosos campos científicos que ha posibilitado la identificación de mediadores moleculares individuales de muchas enfermedades. De este modo, se ha podido identificar a nivel molecular la etiología de numerosos procesos patológicos. Este hecho, a su vez, ha dado lugar a que aparezcan fármacos altamente específicos para ciertas patologías en las que los tratamientos actuales son poco eficaces.

Se plantea un nuevo reto: conseguir que estos fármacos accedan de un modo adecuado al tejido u órgano concreto. Es decir, la vectorización de estos fármacos permitirá su acumulación en una zona determinada, aumentando su eficacia y seguridad. Pero, ¿qué se entiende por vectorización? Se define la vectorización como la operación tecnológica destinada a modular y, en el caso ideal, dirigir un principio activo en el organismo. En farmacología, se conoce como vector la forma farmacéutica que engloba al fármaco. Por consiguiente, un sistema vector debe tener la capacidad de incorporar moléculas de fármaco, permitiendo su liberación controlada en un tejido específico, reduciendo de esta manera sus efectos secundarios y su inespecificidad.⁽¹⁴⁾

En el tratamiento de un proceso fisiopatológico, es deseable que la administración de medicamentos se realice de tal forma que el fármaco alcance su lugar de actuación (biofase) a una determinada concentración, dentro de un rango de dosis terapéuticas efectivas, permaneciendo la misma constante durante el tiempo necesario. En la terapia convencional, al distribuirse el fármaco por todo el organismo, la distribución no selectiva es la responsable de que solo una fracción, más o menos importante, de la dosis administrada pueda alcanzar el lugar diana, mientras que el resto se distribuye a otros órganos y tejidos. En consecuencia, para obtener una concentración suficiente, es necesario administrar dosis relativamente elevadas, que conducen a efectos toxicológicos e inmunológicos indeseables.^(11,13)

Desde el punto de vista galénico, la solución a estos problemas podría estar en la asociación química de la sustancia activa a un transportador apropiado, dotado de un poder de reconocimiento para un determinado tipo de células (citotropismo) y capaz de dotar al fármaco de una apropiada especificidad de acción.⁽¹⁴⁾

En este sentido, uno de los objetivos de la investigación farmacéutica en las últimas décadas, consiste en el desarrollo de sistemas que liberan selectivamente el principio activo, sin producir alteraciones en tejidos sanos. Los nuevos sistemas de transporte y liberación de fármacos desarrollados permiten controlar la absorción, las concentraciones plasmáticas, el metabolismo, la distribución tisular, así como la captación celular de agentes farmacológicamente activos.

Son numerosas las ventajas que presentan estos nuevos sistemas de administración de medicamentos. En primer lugar, citado anteriormente, estos sistemas permiten vectorizar el fármaco hacia órganos, tejidos e incluso estructuras subcelulares, impidiendo que la molécula activa sea atacada por el sistema fagocítico mononuclear. En segundo lugar, la selectividad por determinados órganos va a disminuir o evitar la aparición de efectos indeseables y tóxicos en el paciente. También es importante resaltar el papel que ejercen los sistemas transportadores en la protección de las moléculas del fármaco frente a la degradación química o enzimática que pudieran sufrir en determinadas zonas del organismo. ^(14,15)

Además, el control de la distribución del fármaco a lugares concretos del organismo, mejorará la respuesta terapéutica, aumentando la potencia de los fármacos, permitiendo una mayor eficacia incluso utilizando dosificaciones mucho más bajas. De este modo, se reducen efectos no deseados y se optimiza el beneficio-riesgo para el paciente y además estos sistemas carecen de toxicidad, son biodegradables y pueden prepararse industrialmente a gran escala. ⁽¹⁴⁾

Los sistemas de vectorización que dirigen al fármaco al lugar de acción se clasifican, en base a su estructura, en dos grandes grupos: vectores macromoleculares y vectores de tamaño de partícula. Estos últimos, se subdividen a su vez en vectores microparticulares, donde se incluyen microesferas, microcápsulas y vectores nanoparticulares, integrados por nanocápsulas, nanoesferas y liposomas. ^(14,16)

Los materiales biocompatibles utilizados en estas técnicas han experimentado grandes avances, empleando homopolímeros o copolímeros biodegradables.

El término “biomaterial” engloba todos los materiales introducidos en los tejidos corporales con propósitos terapéuticos específicos, de diagnóstico o con propósitos preventivos. Esto supone que no deben generar ninguna respuesta adversa significativa al medio fisiológico. Tras la interacción con este medio, el biopolímero va a degradarse en componentes no tóxicos. Uno de estos biomateriales más importantes es el PLGA, el cual es un copolímero de ácido poliláctico (PLA) y ácido poliglicólico (PGA). Es el biomaterial mejor desarrollado disponible para la administración de fármacos en cuanto a diseño y rendimiento. ^(16,17)

Gracias a sus características, estos materiales se han clasificado como biodegradables y biocompatibles ya que no provocan toxicidad cuando se introducen en el organismo por diferentes vías, por lo que han sido los principales candidatos para la fabricación de micro o nano partículas para uso en humanos.

El PLGA se ha adoptado ampliamente para su uso en sistemas de administración de fármacos de micropartículas debido a su biocompatibilidad, y versatilidad química. Los sistemas creados con PLGA son uno de los más satisfactorios para el desarrollo en la nanomedicina por su hidrólisis en el cuerpo humano y la producción de metabolitos de monómeros biodegradables, ácido láctico y ácido glicólico, que son expulsados del cuerpo por la vía del ácido cítrico (Figura 1). Este copolímero está aprobado para el uso humano y nanomédico. Se ha utilizado para encapsular con éxito algunos fármacos. ⁽¹⁷⁾

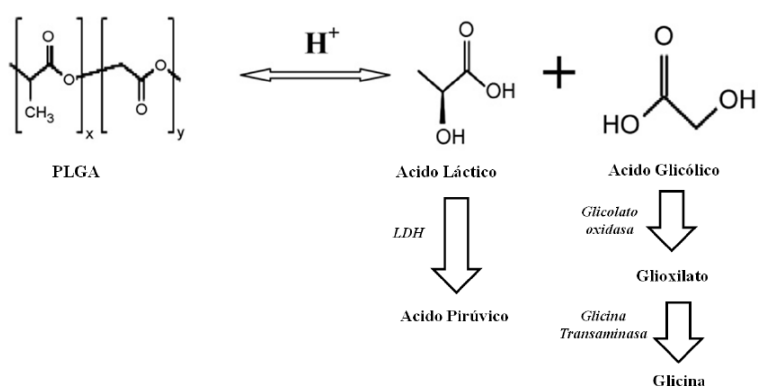


Figura 1. Hidrólisis del PLGA en ácido láctico y ácido glicólico; y sus respectivas vías de degradación. El ácido láctico en ácido pirúvico y el ácido glicólico en glicina. ⁽¹⁷⁾

Es particularmente ventajoso encapsular un agente biológicamente activo o farmacéuticamente activo dentro de un material formador de pared, biocompatible, biodegradable (por ejemplo, un polímero), para proporcionar liberación sostenida o retardada de fármacos u otros agentes activos.

VECTORES MICROPARTICULARES

Las micropartículas son partículas esféricas con un tamaño comprendido entre una micra y mil micras. En base a su estructura son clasificadas como microcápsulas y microesferas. Las *microcápsulas* están constituidas por un núcleo de fármaco el cual está recubierto por una capa de polímero (estructura tipo reservorio). A diferencia de las *microesferas* donde el fármaco se encuentra dispersado en una red polimérica (estructura matricial),^(14,18) encontrándose ambas formadas a partir de materiales biocompatibles y permitiendo un amplio espectro de velocidades de cesión.

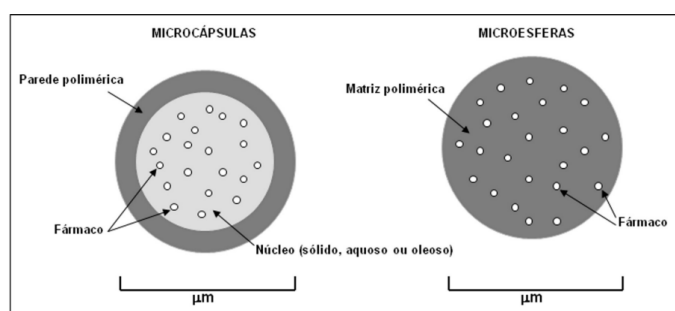


Figura 2. Representación de micropartículas (microcápsulas y microesferas)

Su tamaño, forma y material dependen del uso que tendrá la micropartícula y son parámetros cruciales que pueden modular significativamente su función. Se sabe que las micropartículas en el rango de 1 a 10 μm promueven la presentación de antígenos al sistema inmune, facilitando su fagocitosis y presentación por parte de células especializadas conocidas como células presentadoras de antígeno (CPAs) con la consecuente activación de la respuesta inmune.⁽¹⁹⁾

Existen diferentes modos de elaborar micropartículas. Estos están basados en diferentes eventos fisicoquímicos como son la extracción/evaporación de disolvente de una emulsión, agregación por pH, coacervación a través de separación de fases, polimerización interfacial, gelificación iónica. Posteriormente a su elaboración, las micropartículas deben ser caracterizadas⁽²⁰⁾.

Este proceso consiste en determinar su eficacia de encapsulación, es decir, determinar el porcentaje de fármaco que ha sido introducido en el interior de las micropartículas y se encuentra dispuesto para ser cedido al medio. Además se determina la cantidad de micropartículas obtenidas en relación a la materia prima empleada, es decir, el rendimiento total, empleado para determinar si el proceso de elaboración de las micropartículas ha sido eficaz. ⁽²¹⁾

Seguido de un análisis morfológico con técnicas de imagen, la observación a través de un microscopio óptico y un análisis más preciso realizado a través de un microscopio electrónico. Las propiedades físico-químicas van a estar determinadas por el tipo de fármaco y la aplicación in vivo en que se va a emplear. ^(20,21).

Teniendo en cuenta que las micropartículas están destinadas a una potencial administración sistémica u otros órganos que requieren de la ausencia de carga microbiana (como puede ser la administración intravítrea), es necesario que pasen por un proceso de esterilización, siendo éste un requisito indispensable. ⁽²¹⁾

Este requerimiento puede suponer una limitación a la hora del empleo de métodos de esterilización en micropartículas, estas limitaciones normalmente se encuentran relacionadas a la estabilidad de los materiales (fármaco o principio activo) o la generación de productos tóxicos. Una de las posibles técnicas de esterilización es la esterilización mediante radiación gamma a bajas temperatura sobre las microesferas debido a su elevada capacidad de penetración. ^(19, 20,21)

VECTORES NANOPARTICULARES

La nanotecnología suele definirse como la ingeniería de la materia a escalas por debajo de los 100 nm. Puede considerarse como el diseño, desarrollo y caracterización de productos con alguna dimensión o componente en el rango nanométrico, que le confiera una propiedad diferencial. Al igual que en los vectores microparticulares, en base a su estructura son clasificadas como nanocápsulas y nanoesferas, la única diferencia es el tamaño de partícula. ⁽¹⁶⁾

Uno de los sectores más sensibles donde se espera que la nanotecnología tenga un gran potencial es en el campo biomédico, tanto en el diagnóstico *in vitro* como *in vivo*, en el desarrollo de nuevos materiales para prótesis, suturas, etc., e incluso en terapéutica. Dentro del campo terapéutico, numerosos grupos de investigación están desarrollando nanopartículas con multitud de aplicaciones, como la liberación de fármacos de forma controlada, que destruyan de forma específica células tumorales, que atraviesen la barrera hematoencefálica, que actúen como adyuvantes y permitan el diseño de nuevas vacunas, etc. ⁽¹⁶⁾

Las nanopartículas son partículas coloidales sólidas con un tamaño de 10 a varios cientos de nanómetros constituidas por polímeros naturales o sintéticos. Su tamaño nanométrico les permite atravesar muchas estructuras, así como cruzar barreras fisiológicas como la barrera gastrointestinal o la barrera hematoencefálica e interactuar fácilmente con las biomoléculas en la superficie y en el interior celular. Las NPs son mejor captadas por las células que las micromoléculas, y por tanto se trata de un transporte efectivo para la liberación del fármaco. Tienen como ventajas el pequeño tamaño, la posibilidad de encapsular fármacos poco solubles y permeable, una alta semivida biológica y liberación controlada del fármaco. ^(16,21)

En comparación con las terapias convencionales, pueden ofrecer importantes ventajas, como son una disminución en los efectos secundarios de los fármacos tradicionales, una mayor versatilidad en el diseño de las formulaciones debido a que pueden unirse a diversos compuestos tales como fármacos, anticuerpos, péptidos, DNA, hidratos de carbono, etc. ⁽¹⁶⁾

Dependiendo del proceso seguido en su elaboración se pueden obtener dos tipos de estructuras: nanoesferas o nanocápsulas. Las primeras tienen una estructura tipo matriz polimérica, en la que se encuentra dispersado el principio activo, mientras que las segundas poseen un núcleo de carácter oleoso, que contiene el fármaco, rodeado de una cubierta polimérica. Debido a la elevada superficie específica de estos sistemas el fármaco también puede ser adsorbido en la superficie del sistema nanoparticulado. ⁽²²⁾

Los métodos de preparación de nanopartículas son actualmente muy numerosos pudiendo agruparlos en aquellos en los que se realiza una polimerización a partir de monómeros o bien aquellos que parten del polímero.

La elección del método de preparación depende de las características del material formador del sistema y de las características de solubilidad del principio activo que se desea incorporar. Las propiedades del material en aspectos como la biocompatibilidad, características de degradación, características de liberación deseadas para el principio activo son fundamentales a la hora de definir el tipo de aplicación biomédica.⁽²³⁾

Una de las técnicas utilizada para la obtención de las partículas de PLGA es el método de la emulsión múltiple o doble emulsión. En este proceso el principio activo esta disuelto o disperso en una disolución del polímero disuelta en un disolvente orgánico. Esta disolución es emulsionada en un medio acuoso como en una disolución acuosa de polivinil alcohol (PVA) y se repite esta acción para conseguir la doble emulsión. Finalmente, las partículas se obtienen cuando el disolvente orgánico se ha evaporado, se filtran y se secan por estufa de vacío o por liofilizador. El tamaño de las partículas puede ser controlado por la potencia de agitación utilizado entre la primera y segunda emulsión. En la preparación, el PVA es el emulsificante mas utilizado. Se ha observado que si las NPs tienen una gran cantidad de PVA son más hidrófilas y reducen la internalización celular.⁽²³⁾

Uno de los principales aspectos que deben cumplir las nanoparticulas transportadoras de fármacos es ser inmunológicamente neutras una vez administradas en el organismo. Las células inmunitarias reconocen, de forma muy eficaz, patógenos y partículas extrañas al organismo, y pueden generar diversas respuestas inmunitarias para llevar a cabo su destrucción. Por lo que podrían estimular o suprimir la respuesta inmunitaria, y provocar reacciones de hipersensibilidad o inmunosupresión.^(16,21)

APLICACIONES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Como se puede observar, a pesar de los años y la permanente investigación, el conocimiento de la inmunopatogénesis de la EM se sigue redefiniendo. La incertidumbre en el diagnóstico, la gran variabilidad tanto en su expresión clínica como en su evolución, así como la dificultad para establecer el comienzo biológico de la enfermedad han sido algunos de los desafíos que siguen vigentes.

El avance en el conocimiento de la patogénesis abre puertas a diferentes modalidades terapéuticas antes impensables. El poder conocer en detalle tanto la cascada fisiopatológica de la enfermedad, como la aparición de nuevas herramientas en la producción de medicamentos, como la biotecnología, nos ubica en un escenario frente al paciente muy diferente al de hace dos décadas. ^(2,24)

Con estas técnicas lo que se pretenderá es dirigir la terapéutica de forma más exhaustiva, disminuyendo los posibles efectos adversos de la medicación, y de esta forma consiguiendo mejorar la calidad de vida del paciente. Estos sistemas están mostrando un gran potencial como vehículos de fármacos al cerebro gracias a muchas ventajas asociada a su uso, y se están convirtiendo en una alternativa a los actuales procedimientos convencionales ⁽²⁾. El fin último de estas técnicas de vectorización de fármacos será controlar la enfermedad, así como acceder a los lugares que precisen por ejemplo remineralizar para corregir secuelas, tanto motoras como sensitivas o visuales.

En la actualidad, no existen terapias que curen esta enfermedad. Las que existen tienen numerosos efectos secundarios y son eficaces en las fases iniciales, pero no con la enfermedad avanzada. Se están desarrollando nuevas direcciones para tratar estas enfermedades autoinmunes como por ejemplo es el caso de la *terapia antígeno específica*, con células dendríticas tolerizadas. Ésta es una terapia personalizada, lo que la hace más eficaz y con menor riesgo de efectos secundarios para los pacientes de EM y de neuromielitis óptica (NMO). ⁽²⁴⁾

Esta terapia es un gran progreso en la investigación de la EM y tiene como objetivo modular las defensas del paciente de un modo muy específico y selectivo, para frenar la inflamación que causan ambas patologías, sin alterar el resto de defensas. Este tratamiento consiste en aislar y madurar en el laboratorio un tipo de glóbulos blancos de la sangre, las células dendríticas, y enfrentarlas a porciones de proteínas de la mielina y de los astrocitos contra los que el sistema inmune de los pacientes reaccionan de forma patológica. ⁽²⁴⁾

La maduración de estas células las dirige a suprimir la respuesta inflamatoria, en vez de promoverla. Y lo hace de una forma específica solo para estas dianas, las proteínas del cerebro.

De este modo, se frena la respuesta inflamatoria de cada paciente contra las proteínas cerebrales, sin afectar a otras respuestas del sistema inmune necesarias para defenderse de las infecciones comunes o del cáncer. Al emplear células del mismo paciente y distintas porciones de proteínas cerebrales, se conseguirá un tratamiento personalizado, más eficaz y sin efectos secundarios. ⁽²⁴⁾

Además, las características esperadas para este tratamiento se fundamentan en el modelo animal, denominado encefalitis autoinmune experimental, en el que ya se han obtenido resultados positivos para el tratamiento de la EM y la NMO. El desarrollo de esta investigación no solo supone un gran avance para estas patologías, sino que se espera obtener resultados significativos de la terapia en humanos para aplicarla en otras enfermedades autoinmunes y reumatológicas, como las encefalitis autoinmunes, la artritis reumatoide, la psoriasis, etc. . ^(24,25)

Dado que las células inmunitarias que provocan la esclerosis múltiple así como otras enfermedades autoinmunitarias son una parte muy pequeña de todo el sistema inmunitario, el diseño de estrategias terapéuticas capaces de detener estas enfermedades sin atacar todo el sistema ha sido difícil. Para que las células T se activen y destruyan la mielina, las primeras necesitan encontrar su antígeno destino, uno de los muchos fragmentos de proteínas expresadas por la célula diana, con ayuda de las llamadas células presentadoras de antígeno. Estas tienen como objetivo presentar esas dianas a las células T mediante unas proteínas especializadas llamadas moléculas del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). En estos pacientes, este proceso de activación conduce a la programación de las células T para que sean destructivas. ⁽²⁴⁾

En la investigación publicada en la revista *Nature*, los investigadores generaron moléculas MHC artificiales recubiertos por nanopartículas, para engañar a las células T autorreactivas y reprogramarlas en células T reguladoras que permitiesen eliminar la enfermedad. Este enfoque nanomedicinal se ha aplicado con éxito en modelos de enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. El siguiente paso importante será probar este enfoque en los ensayos clínicos. El hecho de que ya haya funcionado en varios modelos animales de distintas enfermedades autoinmunitarias, incluyendo ratones trasplantados con células inmunitarias humanas, aumenta las esperanzas de que este enfoque terapéutico tenga éxito en la fase clínica.

La inducción de tolerancia se puede lograr mediante distintas vías y una de las más innovadoras es mediante de la terapia celular con células dendríticas tolerogénicas. Las células dendríticas son células del sistema inmunitario encargadas de decidir si es necesario o no generar respuesta contra un determinado componente. Mediante el cultivo y la manipulación de estas células en el laboratorio se pueden potenciar y estabilizar las propiedades tolerogénicas de las células y administrarlas a pacientes para así generar tolerancia específica.^(2,24)

Es este el principio el que se pretende llevar a cabo en pacientes para inhibir o atenuar la respuesta inflamatoria crónica. Una vez administradas las células se podrán evaluar la correlación que existen entre la inhibición del sistema inmunitario con el curso clínico de la enfermedad y determinar la eficacia clínica de esta terapia altamente específica y personalizada.

Conclusión

La evidencia actual justifica una mirada muy optimista en el futuro del tratamiento de la EM. Aunque todavía queda mucho por investigar, estos sistemas de vectorización en continuo avance constituyen sistemas de liberación muy atractivos por las ventajas que aportan, lo cual es el principal elemento que impulsa y justifica el desarrollo de esta línea de investigación.

Bibliografía

1. Hauser SL, Oksenberg JR. The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration. *Neuron*. 2006;52(1):61–76.
2. Inna Tabansky, Mark D. Messina and Joel N. H. Stern. Advancing drug delivery systems for the treatment of multiple sclerosis. *Springer science*. 2015:5-8
3. Ramagopalan S V., Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;9(7):727–39.
4. Dyment D a, Ebers GC, Sadovnick a D. Review Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2004;3(February):104–10.
5. Files DK, Jausurawong T, Katrajian T, Danoff R. Multiple sclerosis. *Prim Care Clin Off Pract*. 2015;42:159–72.
6. O. Fernández, V.E. Fernández y M. Guerrero. Multiple sclerosis. *Medicine*. 2015;11(77):4610-21
7. Francisco J. Quintana, Soledad Pérez-Sánchez y Mauricio F. Farez. Inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Medicina* 2014; 74: 404-410.
8. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 1996;46:907–911.
9. Weiner H. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. Steinkopff-Verlag; 2008;255(1):3–11. 19
10. Friese M a, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;10(4):225–38.
11. O. Fernández, V.E. Fernández y M. Guerrero. Tratamiento de la esclerosis múltiple. *Medicine*. 2015;11(77):4622-33.
12. Cross a. H, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med*. 2014;275(4):350–63.
13. Henze T, Rieckmann, P, Toyka KV. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56:78-105.

14. Sáez V. Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. Revista Iberoamericana de Polímeros. Julio de 2004;: p. Volumen 5(2).1-5
15. Lopretti, M.; Barreiro, F; Fernandes, I; Damboriarena, A.; Ottati, C.; Olivera, A. Microencapsulación de compuestos de actividad biológica. Inn tec; 2007(2): 1-4
16. Emanuela Fabiola Craparo, Maria Luisa Bond`, Giovanna Pitarresi, Gennara Cavallaro. Nanoparticulate Systems for Drug Delivery and Targeting to the Central Nervous System. CNS Neuroscience & Therapeutics; 2011 (17): 670–677.
17. Raghavendra C. Mundargi, V. Ramesh Babu, Vidhya Rangaswamy, Pradip Patel, Tejraj M. Aminabhavi. Journal of Controlled Release; 2008 (125): 193–209.
18. R.Herrero-Vanrell.. Nano and microtechnologies for ophthalmic administration, an overview. J. DRUG DEL. SCI. TECH. 2013; 23(2).
19. Silvia Moreno-Mendieta y Romina Rodríguez-Sanoja. Uso de Micropartículas de Polímeros Como Vehículo de Antígenos. BioTecnología, Año 2016 (20)(1)
20. Christian Wischke¹, Steven P. Schwendeman. Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles. International Journal of Pharmaceutics 2008 (364) 298–327.
21. Vivian Saez, José Ramón Hernández, Carlos Peniche. Las microesferas como sistemas de liberación controlada de péptidos y proteínas. Biotecnología Aplicada; 2007 (24, No.2)
22. Prokop A, Davidson JM. Nanovehicular intracellular delivery systems. J Pharm Sci 2008;97:3518–3590.
23. P. López Gasco. Preparación, caracterización y evaluación biológica de nanopartículas poliméricas. Tesis doctoral; Madrid 2011: 62-71
24. X.Clemente-Casares, Jesus Blanco, Poornima Ambalavanan. Expanding antigen-specific regulatory networks to treat autoimmunity. Nature. 2016(000): 1-7.
25. Komatsu, N. et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. Nature Med; 2014(20): 62–68.