



MICRO Y NANOTRANSPORTADORES NO VÍRICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ADN Y ARN EN TERAPÉUTICA

AITANA AJONA JOVER. FACULTAD DE FARMACIA, UCM. 2019

1. Introducción

Ventajas

- a) Liberación del principio activo de forma preferente a nivel del órgano o célula diana.
- b) Evitar la biodegradación del fármaco durante su distribución, tanto física como química.
- c) Posibilitar el acceso a la biofase del principio activo.

Finalidades

- a) Incrementar la absorción de fármacos.
- b) Modificar las características farmacocinéticas de los fármacos.
- c) Incrementar la penetración y distribución intracelular.
- d) Mejorar las técnicas de imagen y diagnóstico in vivo.

Requisitos

- a) Biocompatibles y biodegradables; b) evitar la liberación inmediata del principio activo tras su administración y durante su distribución; c) tener un tamaño adecuado para la vía de administración a la que están destinados; d) tener un tiempo de circulación en el torrente circulatorio lo suficientemente prolongado como para alcanzar la diana; e) presentar una específica o inespecífica capacidad de acumulación en órganos, tejidos o células diana; f) presentar estabilidad durante el almacenamiento; g) tener una producción a gran escala y en condiciones de esterilidad fácil.

VECTOR NO VÍRICO

Vectores según la forma de alcanzar el destino

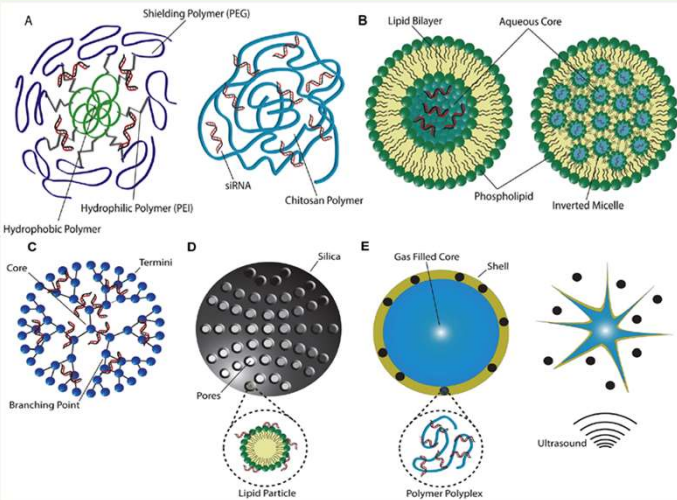
- **Vectorización pasiva.** Es aquella que está relacionada con la capacidad inherente de los fagocitos de reconocer sustancias exógenas.
- **Vectorización activa.** Es aquella que requiere que se incorporen identificadores.
- **Vectorización mediada por estímulos externos.** Es aquella en la que se someten los vectores a una modificación.

2. Objetivos

- Revisión de los vectores no víricos que se han desarrollado para vectorizar ADN y ARN → conocer las características de los ácidos nucleicos y de los materiales de los vectores para entender por qué se elaboran los vectores de la forma en la que se hacen.
- Mostrar que estos vectores tienen múltiples aplicaciones en terapéutica y que tienen un futuro muy prometedor.

3. Metodología

Revisión bibliográfica de artículos y libros obtenidos en PubMed, WOS y Google Académico.



4. Resultados y discusión

Tipos de vectores

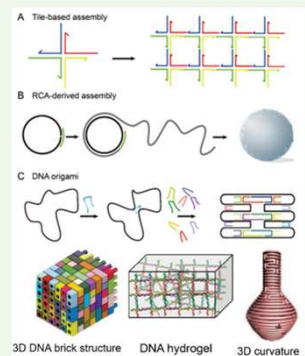
- **Lípidos catiónicos.** Forman complejos condensados con las cargas negativas del ADN: **lipoplejos**. Protegen al ADN y facilitan la absorción y el transporte intracelular. Hay múltiples lípidos, como 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina (DOPC) o 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano (DOTAP). Van acompañados de colípidos, que ayudan a formar el colípido y disminuyen la toxicidad de los lípidos catiónicos. Los colípidos más habituales son colesterol y dioleil fosfatidiletanolamina (DOPE).
- **Polímeros catiónicos.** Se combinan con ADN/ARN y forman **poliplexos**. Son más estables que los lipoplejos. Inducen en menor medida los niveles de citoquinas que los lipoplejos. Se pueden mejorar añadiendo polímeros inertes como PEG (5000 Da), Pluronic F127®, o dextrano. Destaca polietilimimina (PEI), ya que presenta una elevada efectividad en la transfección. También se pueden utilizar polipéptidos: poli-L-lisina (PLL), poliornitina, poliarginina, histonas y protaminas. Otros polímeros: quitosán, derivados amino de dextrano y polímeros catiónicos acrílicos.
- **Materiales inorgánicos.** Suelen utilizarse metales como el hierro, oro o plata; sales de iones metálicos; cerámicas; y grafeno

ADN como vector de fármacos

Su objetivo es mejorar la eficacia, la biocompatibilidad, la eficiencia en el transporte, la absorción y la liberación.

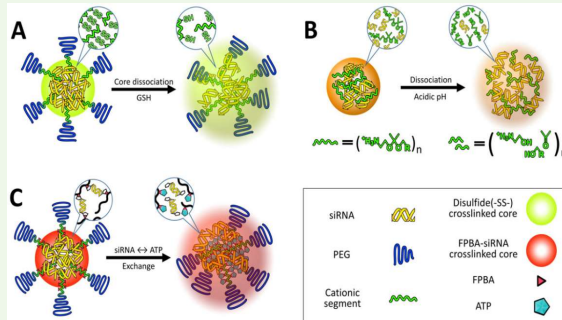
Se elaboran mediante hibridación programable. Tipos:

- Enrejados, hidrogeles y dendrímeros.
- Microesponjas, nanoflores y nanoovillos.
- Origami de ADN
- Azulejos monocatenarios (SST).

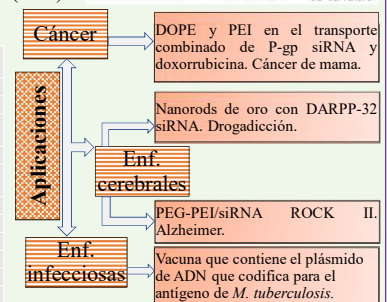


Estrategias para mejorar la eficacia

- **Estímulos fisiológicos:**
 - Cambios en el pH
 - Enzimas
 - Redox
 - Metabolitos
- **Estímulos externos:**
 - Luz
 - Temperatura
 - Campos magnéticos
 - Ultrasonido



| Vector | Diana de siRNA | Tipo de célula | Ligandos | Ácido nucleico | Tipo de vector | Fármaco/gen | Tipo de estudio | Diana |
|------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------|-----------------|-----------------|---|
| Vectorización pasiva | | | | | | | | |
| Nanopartículas de oro | NGF | Cáncer pancreático | | Bcl-2-siRNA | Lipoplejo | 5-fluorouracilo | In vivo | Cáncer colorrectal |
| Dendrímeros | MYC | Cáncer hepático | | Bcl-2-siRNA | Polipoplejo | Doxorrubicina | In vivo | Cáncer hepático |
| Complejos con polímeros catiónicos | SDC1 | Cáncer hepático | | | | | | Cáncer con multirresistencia a fármacos |
| Microestructuras ARN | GFP | HeLa | | | | | | Cáncer de próstata |
| Polímeros NIR | BRAF | Cáncer de tiroides | | | | | | |
| Vectorización activa | | | | | | | | |
| Polímeros sensibles a pH | PHB1 | Cáncer de próstata | ACUPA | Bcl-2/MRP1 siRNA | Lipoplejo | Doxorrubicina | In vitro | Cáncer de ovario |
| Polimetformina | BCL2 | Cáncer de pulmón | Anisamida | siRNA colin quinasa | Polipoplejo | 5-fluorouracilo | In vivo | Cáncer de mama |
| Poliuretano | GFP | Osteoblasto | Péptido periostrin | MDR-siRNA | Polipoplejo | Doxorrubicina | In vivo | Cáncer de mama |
| LDH | Survivin | Célula KB | Ácido fólico | Mcl1 siRNA | Lipoplejo | Paclitaxel | In vivo | Carcinoma nasofaríngeo |
| Vectorización activable | | | | Plásmido ADN | Polipoplejo | AT2-R | Intracaneal | Cáncer de pulmón |
| Polímero anfifílico | Survivin | Cáncer de próstata | Proteasa | siRNA | Polipoplejo | VEGF | Intravenoso | Cáncer pancreático |
| Copolímeros | Proteína "Twist" | Leucemia | Aptámero | bi-shRNA | Polipoplejo | KRAS | Intravenoso | Cáncer pancreático |
| Nanotubos de ADN | CDK4 | Célula A549 | pH ácido | Plásmido ADN | Polipoplejo | AT2-R | Intracaneal | Cáncer de pulmón |



5. Conclusiones

- Los vectores no víricos reemplazan a los vectores víricos.
- Esencial entender y diseñar correctamente vectores no víricos.
- Imprescindible que los grupos fosfato de los ácidos nucleicos interactúen electrostáticamente con las cargas positivas de los vectores.
- Amplio espectro de aplicaciones terapéuticas.

6. Bibliografía

Ajona Jover A, Micro y nanotransportadores no víricos para la administración de ADN y ARN en terapéutica. [trabajo fin de grado]. [Madrid]. UCM 2019. [citado el 24 de mayo de 2019].