



VECTORES ACTIVOS DE NUEVA GENERACIÓN

Irene Pérez Coll. Trabajo de fin de grado. Junio 2018. Facultad de Farmacia UCM.

INTRODUCCIÓN:

Sobreponerse a las limitaciones → ↑ la selectividad ↑ solubilidad ↓ toxicidad
Protección e internalización

Vectorización → Vectorización activa



MATERIALES Y MÉTODOS

Bases de datos → PubMed y Science direct

Libros de la biblioteca de la Facultad de Farmacia. UCM

Palabras clave → drug delivery, active carriers, nanotechnology, targeting nanoparticles.

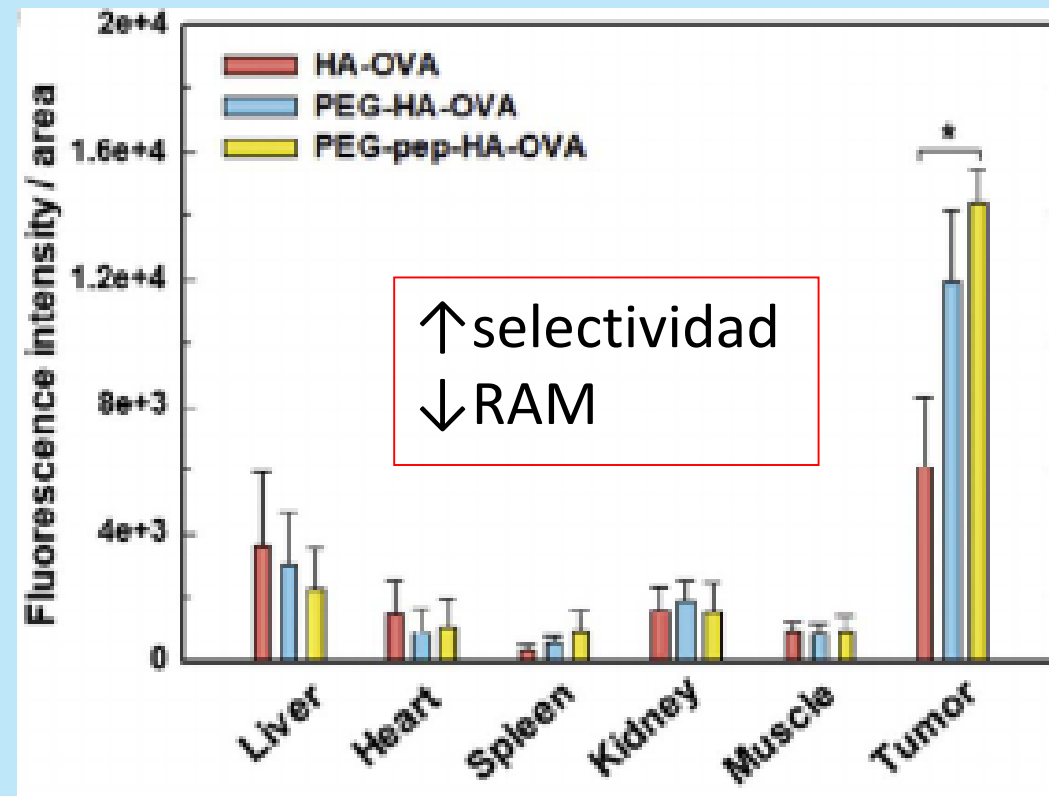
Criterios → Idioma y fecha de publicación

OBJETIVOS

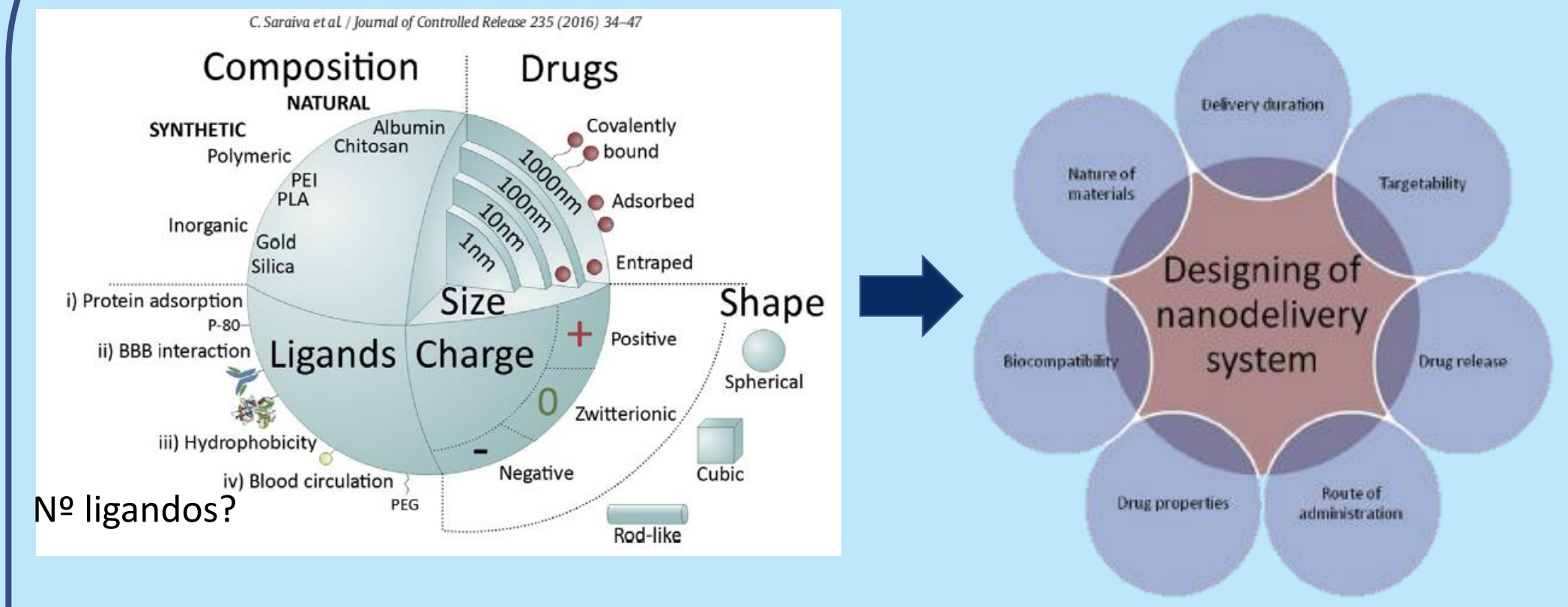
1. Requisitos y control morfológico
2. Evolución y formación
3. Posibilidades terapéuticas

RESULTADOS

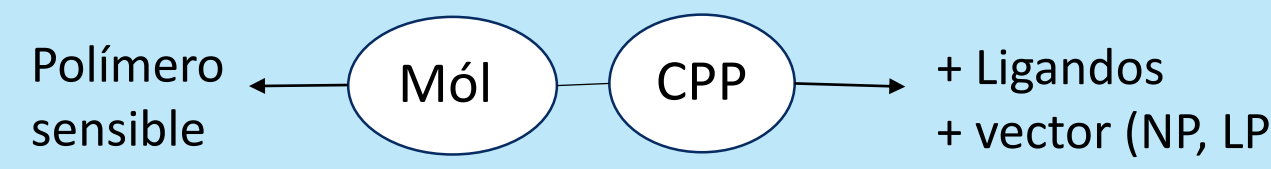
1ª G (1950)	2ª G	3ª G (2010- actual)
Control propiedades f-q.	Pegilación y EPR Inespecificidad → Toxicidad en EECC	Control morfológico. Selectividad mediante ligandos e incorporac. respuesta a estímulos Física-bio/química



CONTROL MORFOLÓGICO



Tamaño	Forma	Carga	Superficie	
nm	Esféricas	+	Hidrofílica/biomimética	↑ internaliz
No < 7 / > 200 nm		Riesgo toxicidad	↓ toxicidad	DOPEE/Tat



CPP como estrategia para control de liberación
internalización y vectorización celular → Oral, SN, tumoral

Ligando	Ventajas	Desventajas
Tf	Resistentes/metastásicos. Mejor acumulación	Expresión también en células sanas
Integrinas	Angiogénesis(RGD) R. bien accesibles	
folato	+ limitados en sanas. Pequeño. Estable. No inmunogen.	
mAc	R. específicos	
Aptámero	Internalización más eficiente	
CH	Estabilidad, nanovacunas y admón. oral. ↑ BD	
Nanocuerpo	↓ tamaño ↑ estabilidad ↑ alta afinidad	

Vector	Ventajas/desventajas
NPs polim.	↓ inmunogenicidad ↑ estabilidad, control
Liposomas	Encapsulación de hidrofílicos y lipófilos. ↓ reproducibilidad
Nanomicelas	Encapsulación de ambos tipos de agentes. Estabilidad
SLN	↓ toxicidad Facilidad de producción Alternativa a los anteriores
Dendrímero	↑ grupos en su superficie para unión de moléculas Toxicidad de los de ↑ pm
híbridas	Mayor estabilidad, rapidez de liberación.
Polímeros	↑ lugares de unión. Estable Biodegradables

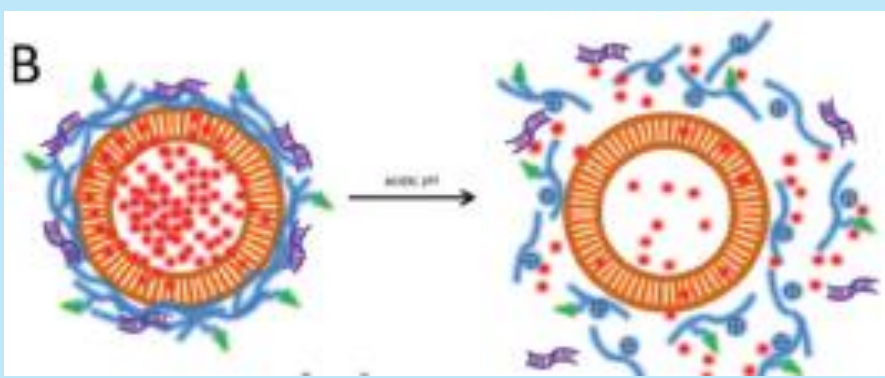
Pre-formulación
↑ control de las propiedades
No en proteínas 2ª

Post-formulación
Todo tipo de ligandos

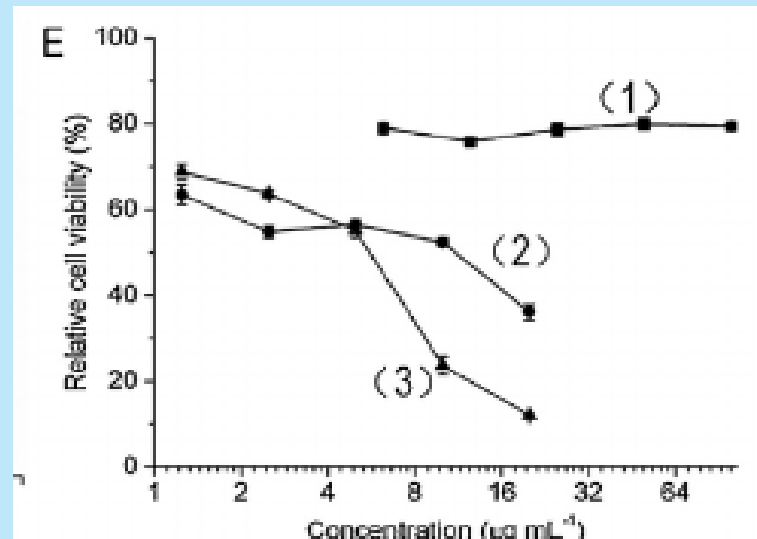
Internalización por interacción específica → R.célula + Ligando → formación endosoma – lisosoma → liberación p.a

APLICACIONES

Oncológica



B: nanosistema E. Viabilidad celular de células HeLa al ser tratadas solo con el vector y Dox (1) y con el nanosistema (2) (Ma, X, et al. 2017)



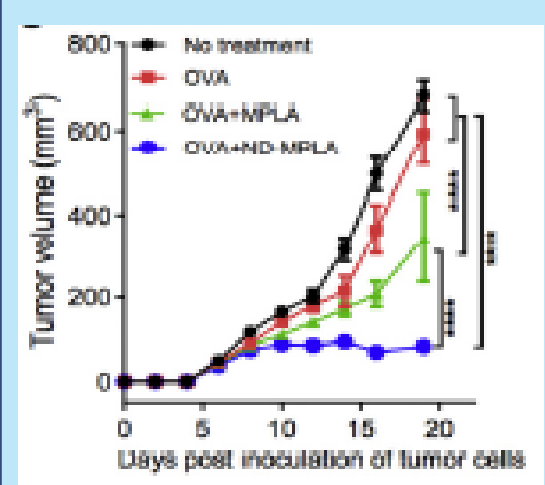
FA – PEI – siRNA = combinación por interacc en superficie liberación dual, pH dep. (siRNA y agente antitumoral)

Doble vectorización por BSA y Folato en NPs híbridas (Gaber, M, et al. 2017)

Vector lipídico + albúmina → ↓ reconoc SER
+ GP60 (tumor sólido) + Ln → doble vectorización

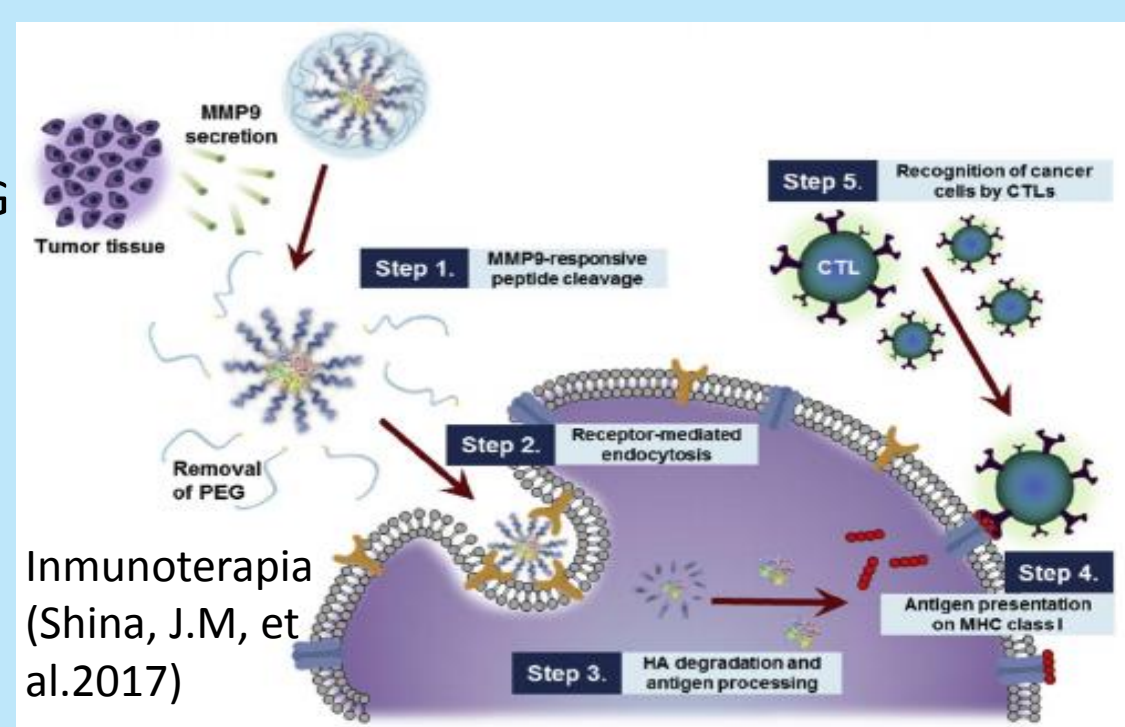
Producto	Ligando - agente	Fase de EECC
NP polimérica. CALAA-01	Tf – siRNA	Fase II
NP polim. BIND-014	PMSA - Docetaxel	Fase II

NP- PLGA-Tf- Bortezomib
Manosa – LP – DNA
Nanogel (-AF) sensibles a pH y Tª – 5-FU + Tamoxifeno
Galactosa – LP- R. Receptores de Asialoglicoproteína
NP- Anti-Her2



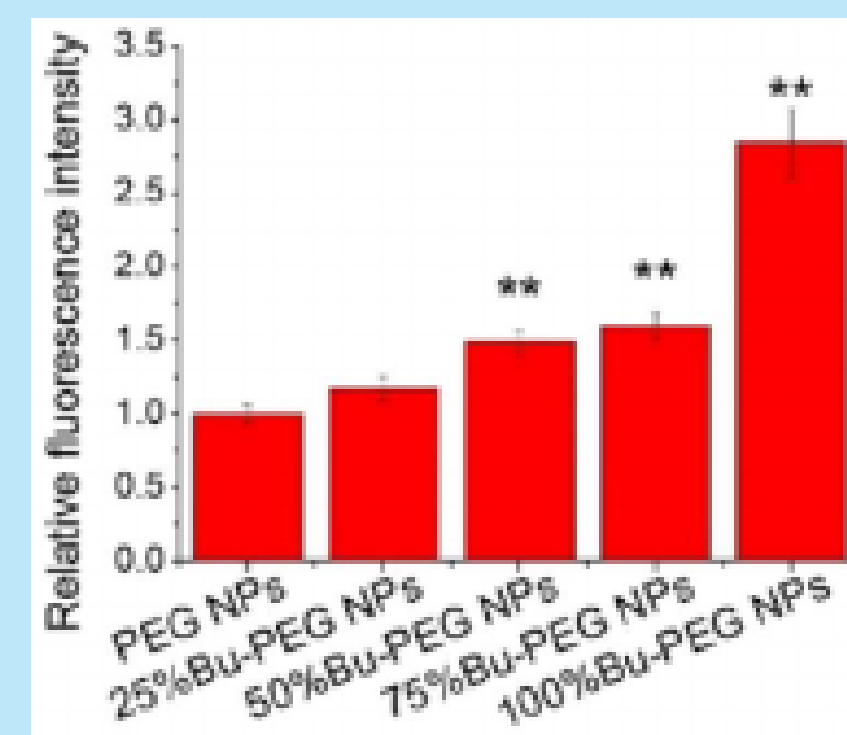
Retirada de la corona de PEG en presencia de MMP9 HA + CD44

(Kuai, R, et al. 2018)
Nanodiscos con MPLA + CpG + OVA → ↑ Ri. B y T → antitumoral



Oral

Ln	Célula diana	Vector	p.a.
Vitamina B12	Enterocitos	NPs	Insulina
Galactosa	MCFs	NPs	siRNA
Ácido hialurónico	Cél. Tumorales (CD44)	NPs	DOX



Ventajas → absorción + penetración, admón. maromoléculas + protección (ácido, enzimas)

↑ internaliz. a ↑ [butirato].
But → Estable, bajo tamaño, hidrofilia Ac. But + MCT → absorción intestinal (íleo) → hipoglucemia.

Fluorescencia tras incubación con células (Wu, L, et al.2017)

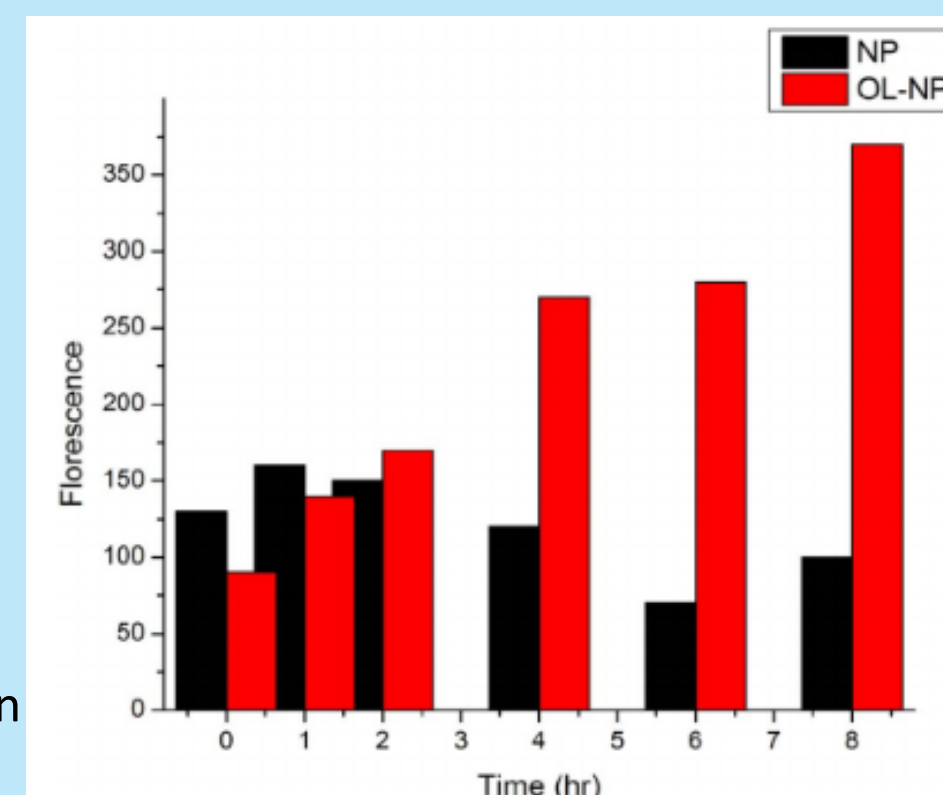
SN

Protección + penetración, + selectividad

Lf > Tf
R8 (CPP)-RGD (lg)- NP pol → paso BHE + acumulac. en glioblastoma

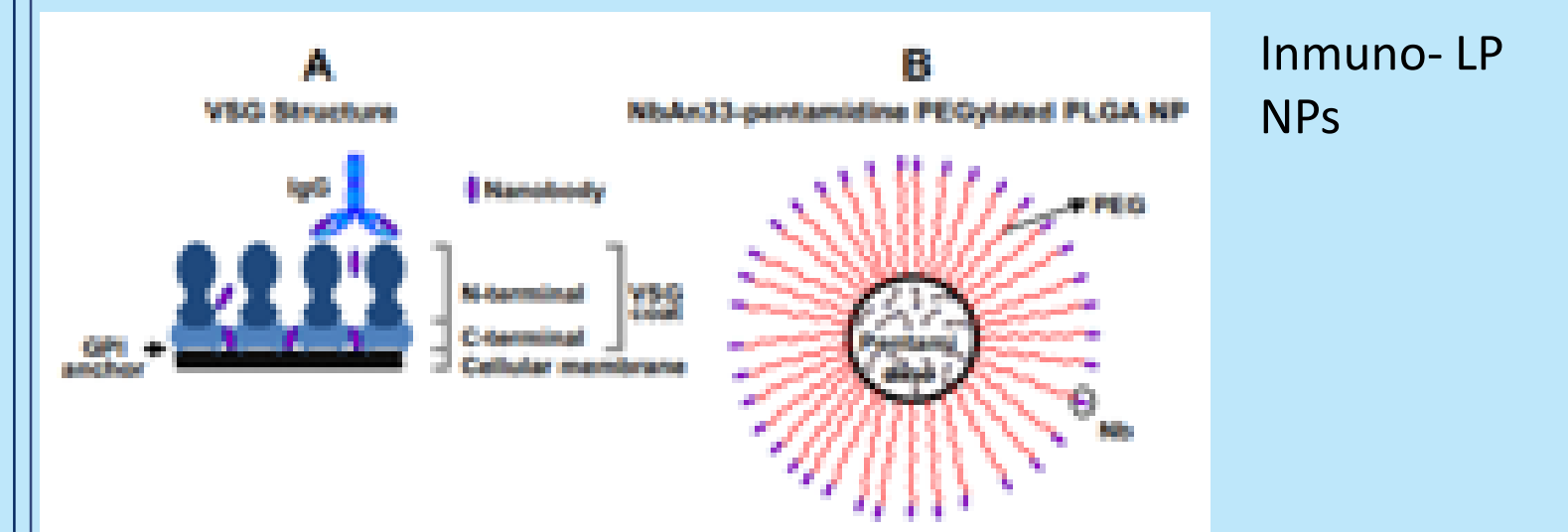
En A y P → NPs – quitosano. Deben optimizarse

Vía nasal → Penetración y rápido acceso a SN



Antiféctica

anti-VIH (LDL y Anti-CD4), nanoantibióticos. NPs de sílica mesop. con dendrímeros levo. Antiparasitarios.



Reconocimiento de un epítipo glucídico de oligomanosa conservado del resto GPI de la proteína de superficie, por el nanocuerpo. B. Nanosistema (Arias, J.L, et al.2015)

CONCLUSIONES

Control morf (nm) → selectividad + penetración → eficacia y toxicidad

Optimizar número de ligandos

los CPP, aptámeros, CH y nanocuerpos → mayor perspectiva y versatilidad.

Amplias perspectivas → ↑ descubrimiento de dianas ↑ nº de nanovectores activos

↑ eficacia en terapia oncológica, oral y optimización en patologías del SN

BIBLIOGRAFÍA

[1] Rizvi, S.A.A, Saleh, A.M. Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology. Saudi Pharmaceutical Journal. 2018;26: 64-70

[2] Bertrand, N, Wu, J, Xu, X, Kamaly, N, C farokhzad, O. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. Advanced Drug Delivery Reviews. 2014;66: 2-25.

[3] Bahrami, B, Hojjat-farsangi, M, Mohammadi, H, Anvari, E, Ghalamfarsa, G, Yousefi, M, Jadidi-Niaragh, F. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. Immunology Letters. 2017;190: 64-83.

[4] Ma, X, Fenga, H, Lianga, C, Ljua, X, Zeng, F, Wang, Y. Mesoporous silica as micro/nano-carrier: From passive to active cargo delivery, a mini review. J. Materials Science & Technology. 2017;33: 1067-1074.

[5] Gaber, M, Medhat, W, Hany, M, Saher, N, Fang, J, Elzoghby, A. Protein-Lipid nanohybrid as emerging platforms for drug and gene delivery: challenges and outcomes. J. Controlled Release. 2017;254: 75-91

[6] Kuai, R. Journal of Controlled Release. [Online]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.041> [Accessed 30 May 2018].

[7] Shina, J.M, Ohb, S.J, Kwona, S, Deepagana, V.G, Leea, M, Songa, S.H, et al. A PEGylated hyaluronic acid conjugate for targeted cancer immunotherapy. Journal of Controlled Release. 2017;267: 181-190

[8] Wu, L, Liu, M, Shan, W, Zhu, X, Li, L, Zhang, Z, et al. Bioinspired butyrate-functionalized nanovehicles for targeted oral delivery of biomacromolecular drugs. J. Controlled Release. 2017; 262: 273-283.

[9] Arias, J.L, Unciti-broceta, J.D, Maceira, J, Del castillo, T, Hernández-Quero, J, Magez, S, et al. Nanobody conjugated PLGA nanoparticles for active targeting of African [10]Trypanosomiasis. J. Controlled Release. 2015;197: 190-198

[11] Khan A.R, Liu M, Khan M.W, Zhai G. Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. J. Controlled Release. 2017; 268: 364-389