



APLICACIONES BIOMÉDICAS DE LAS HDL

JUAN JOSÉ RETUERTA RODRIGUEZ-VILARIÑO

FACULTAD DE FARMACIA

CONVOCATORIA: JUNIO 2019

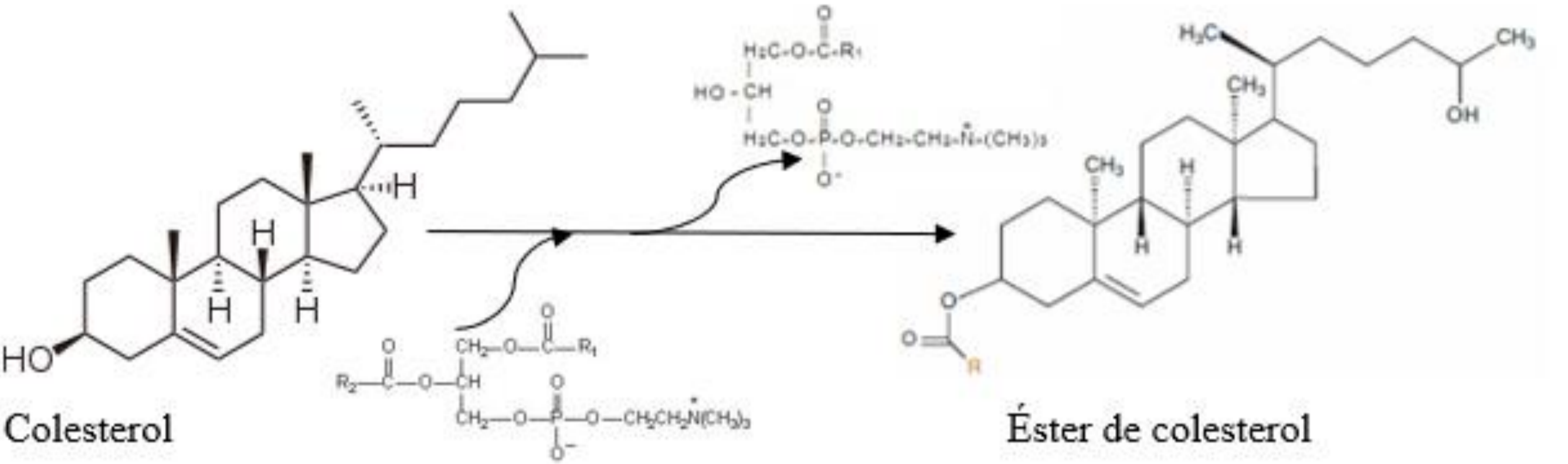
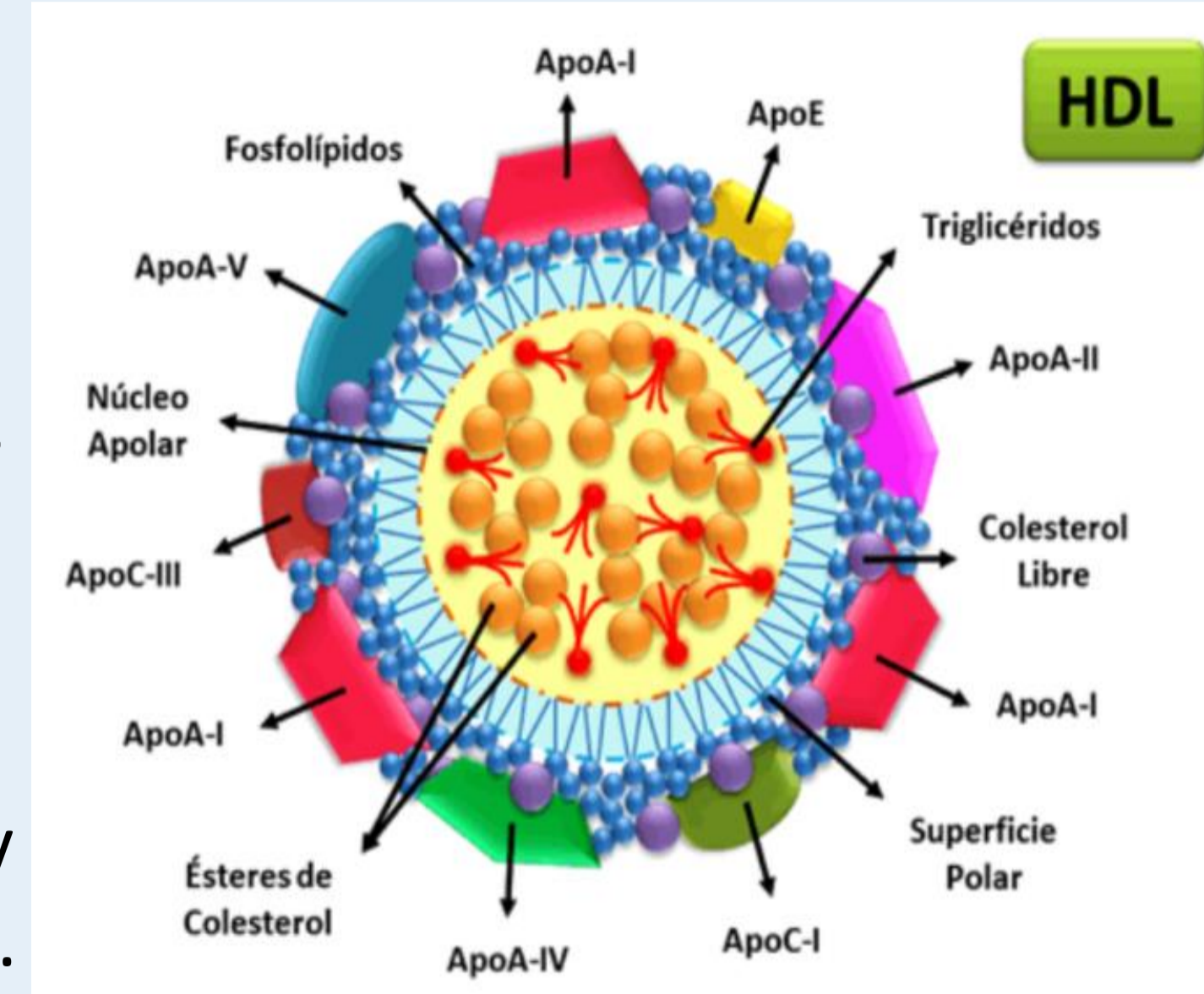
INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) son macromoléculas cuya función es almacenar y transportar los lípidos insolubles en el plasma desde el intestino y el hígado a los tejidos periféricos y devolver el colesterol al hígado para su eliminación. apolipoproteínas (APO).

Funciones HDL: transporte de colesterol inverso, anti-inflamatorias, antioxidantes, y vasodilatadoras.

Características HDL:

- Compatibilidad
- Biodegradabilidad
- Capacidad para almacenar en su interior distintas moléculas,
- larga vida media en circulación,
- orientación selectiva y controlada de liberación.



OBJETIVOS

- Llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el empleo de las HDL reconstituidas como vehículo de moléculas utilizadas para el **tratamiento** y/o **diagnóstico** de una enfermedad.
- Profundizar en el análisis de la **composición** y **estructura** de las HDL sintéticas.
- Comparar la **eficacia** de las rHDL discoidales respecto del fármaco libre por vía IV o respecto de otras nanopartículas sintéticas utilizadas en la actualidad y analizar las ventajas que tienen sobre las otras.
- Detallar los distintos **protocolos de obtención** de las rHDL discoidales que existen y ver cual/es se obtienen con una facilidad y con un rendimiento mayores.

MATERIAL Y MÉTODOS

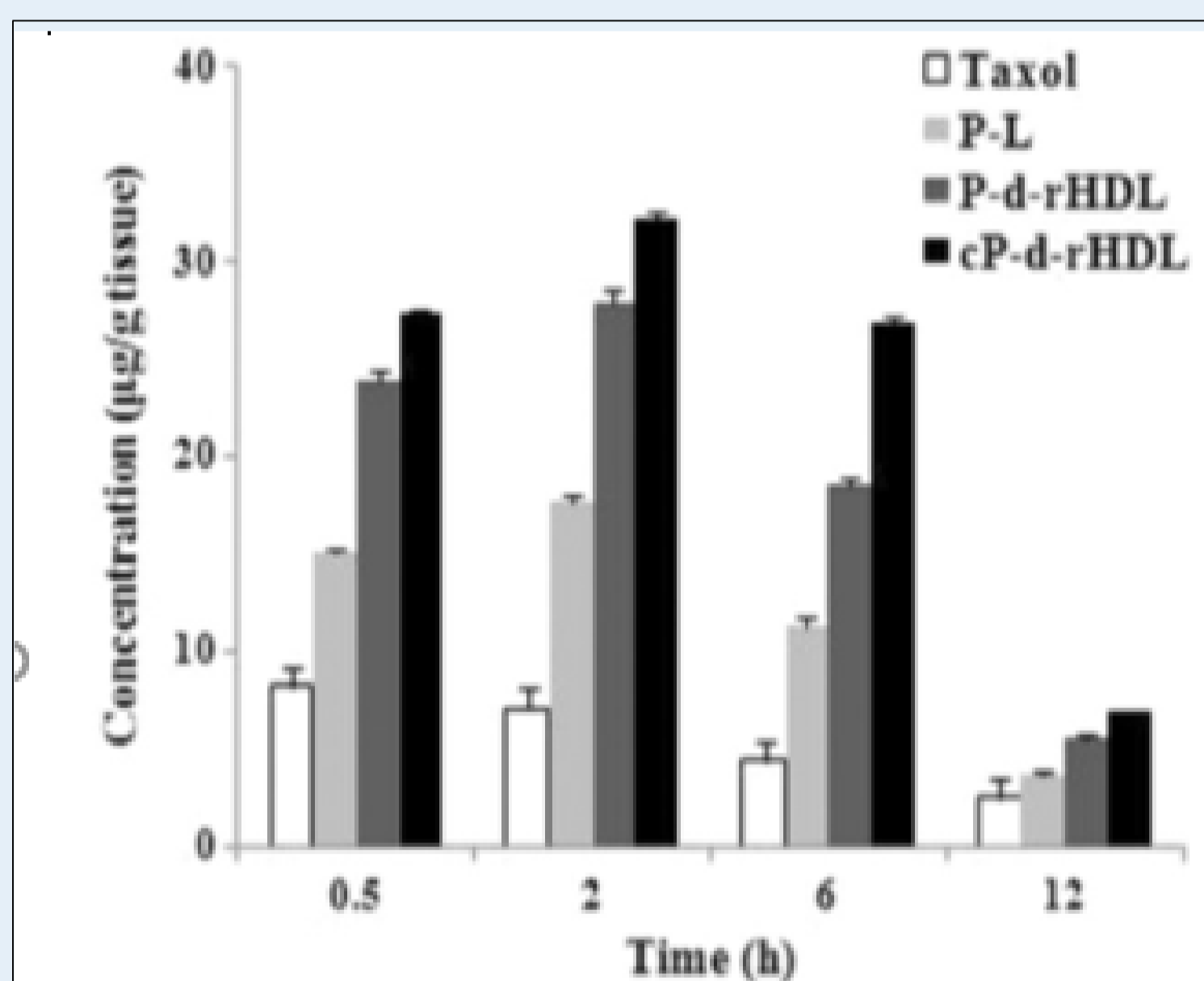
Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados en diversas bases de datos:



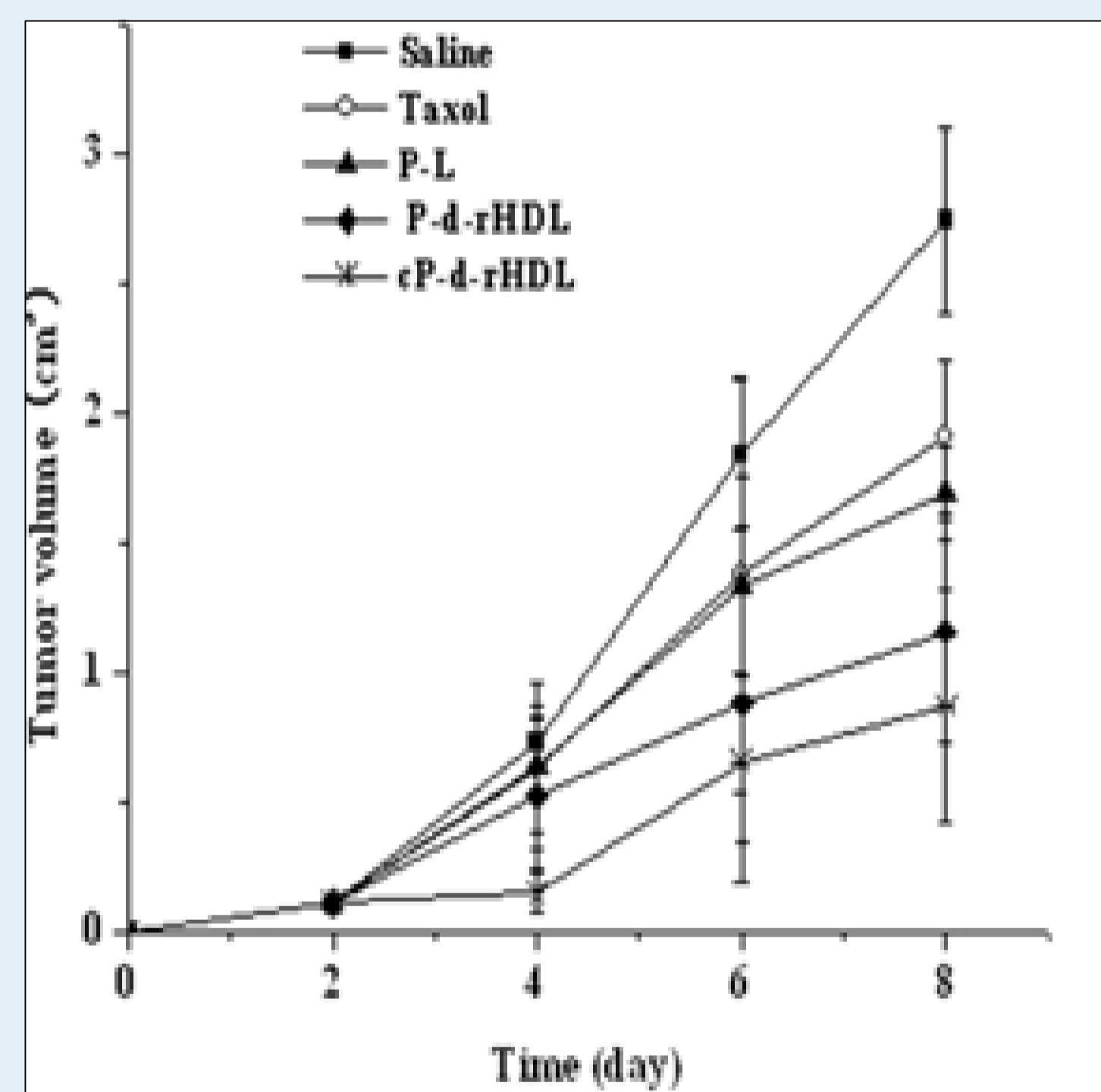
Se han incluido aquellos artículos publicados a partir de 2008, buscando los avances de las HDL más novedosos en el campo de la biomedicina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

LIPOSOMAS vs HDL



Gráfica 1. Los resultados del estudio de Ji Wang et al. que muestra la concentración de paclitaxel en el tumor (células cáncer de mama humano, MCF-7) después de la administración intravenosa, CP-liposoma (PL), Pd-rHDL y cP-rHDL en modelos de ratones [33]



Gráfica 2. Las curvas de crecimiento del tumor para diferentes grupos de tratamiento (n = 6). [12]

SÍNTESIS DE rHDL

- Diálisis con detergente → se puede emplear un amplio espectro de fosfolípidos
- Conversión directa → No emplea detergentes, espectro de FL más limitado

SÍNTESIS DE cP-d-rHDL

SÍNTESIS DE µHDL

→ Uso de dispositivo microfluídico que ↑ velocidad

APLICACIONES

- Terapia del cáncer
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
- Enfermedades cerebrales (alzheimer, glioblastoma)
 - Apo A-I-rHDL, ApoE-rHDL y D-4F rHDL
- Diagnóstico por imagen:
 - IR-780
 - SPION
 - AuNPs
 - NCPC
- Teranosis: Para el tratamiento y diagnóstico de una enfermedad

CONCLUSIÓN

Las HDL reconstituidas son una prometedora herramienta dentro del campo de la nanomedicina gracias a las características intrínsecas de estas moléculas:

- Capacidad de "targeting" activo y de liberación del fármaco
- Biocompatibilidad y biodegradabilidad
- Aplicación junto a diversas moléculas y nanocristales inorgánicos → rHDL → tratamiento más eficaz y más localizado que las NPs clásicas.

Entre los diferentes tipos de rHDL, se ha observado que todas tienen un rendimiento similar. Las diferencia la velocidad de síntesis, siendo las µHDL las que se sintetizan con mayor rapidez casi de forma instantánea gracias a que todo el proceso se lleva a cabo en un solo paso.

Aun así, todavía deben llevarse a cabo muchas investigaciones antes de que estos nanovectores teranósticos se conviertan en una realidad.

BIBLIOGRAFÍA

Artículos científicos:

1. Brulhart-Meynet MC, Braunersreuther V, Brinck J., Montecucco F, Prost J.C, Thomas A., Frias MA (2015). Improving reconstituted HDL composition for efficient post-ischemic reduction of ischemia reperfusion injury. 10 (3), doi: 10.1371 / journal.pone.0119664
2. Cormode DP, Briley-Saebo KC, Mulder WJ, Aguinaldo JG, Barazza A, Ma Y, Fisher EA, Fayad ZA. An ApoA-I mimetic peptide high-density-lipoprotein-based MRI contrast agent for atherosclerotic plaque composition detection. Small. 2008 Sep;4(9):1437-44. doi: 10.1002/smll.200701285
3. Cuellar Rodriguez L.A, Prieto E.D, Cabaleiro L.V, Garda H.A. Apolipoprotein A-I configuration and cell cholesterol efflux activity of discoidal lipoproteins depend on the reconstitution process; Elsevier; Biochimica Et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids; 1841; 1; 05-11-2013; 180-189
4. Dichchenko SA, Navdaev AV, Cukier AM, Gille A, Schuetz P, Spycher MO, Théron P, Chapman MJ, Kontush A, Wright SD. Enhanced HDL Functionality in Small HDL Species Produced Upon Remodeling of HDL by Reconstituted HDL, CSL112: Effects on Cholesterol Efflux, Anti-Inflammatory and Antioxidative Activity. Circ Res. 2016 Sep 2;119(6):751-63. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308685.
5. Fiddymment S, García A.L, Pocioli M. Síntesis y caracterización de la variante de la Apolipoproteína A-I (Apo A-I Zaragoza). 2011. 159 (1)
6. Frias MA, Lang U, Gerber-Wicht C, James RW. Native and reconstituted HDL protect cardiomyocytes from doxorubicin-induced apoptosis. Cardiovasc Res. 2010 Jan 1;85(1):118-26. doi: 10.1093/cvr/cvp289.