



MECANISMO DE ACCIÓN Y SÍNTESIS DE LAS HEPARINAS

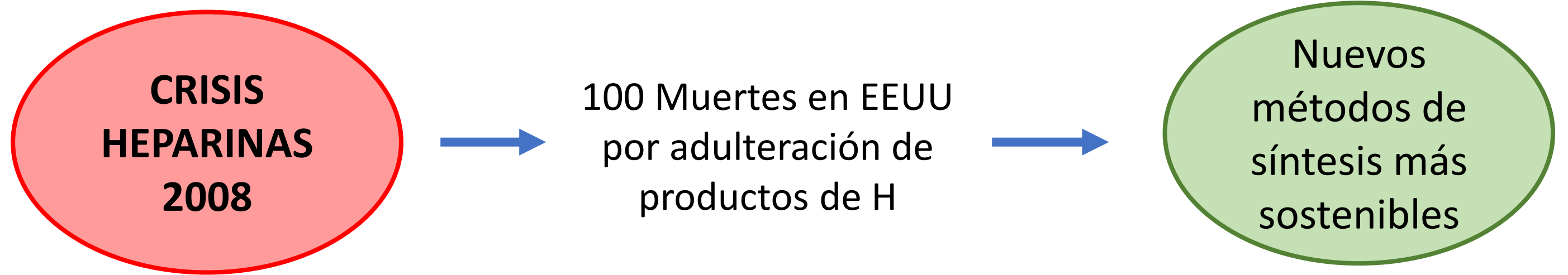
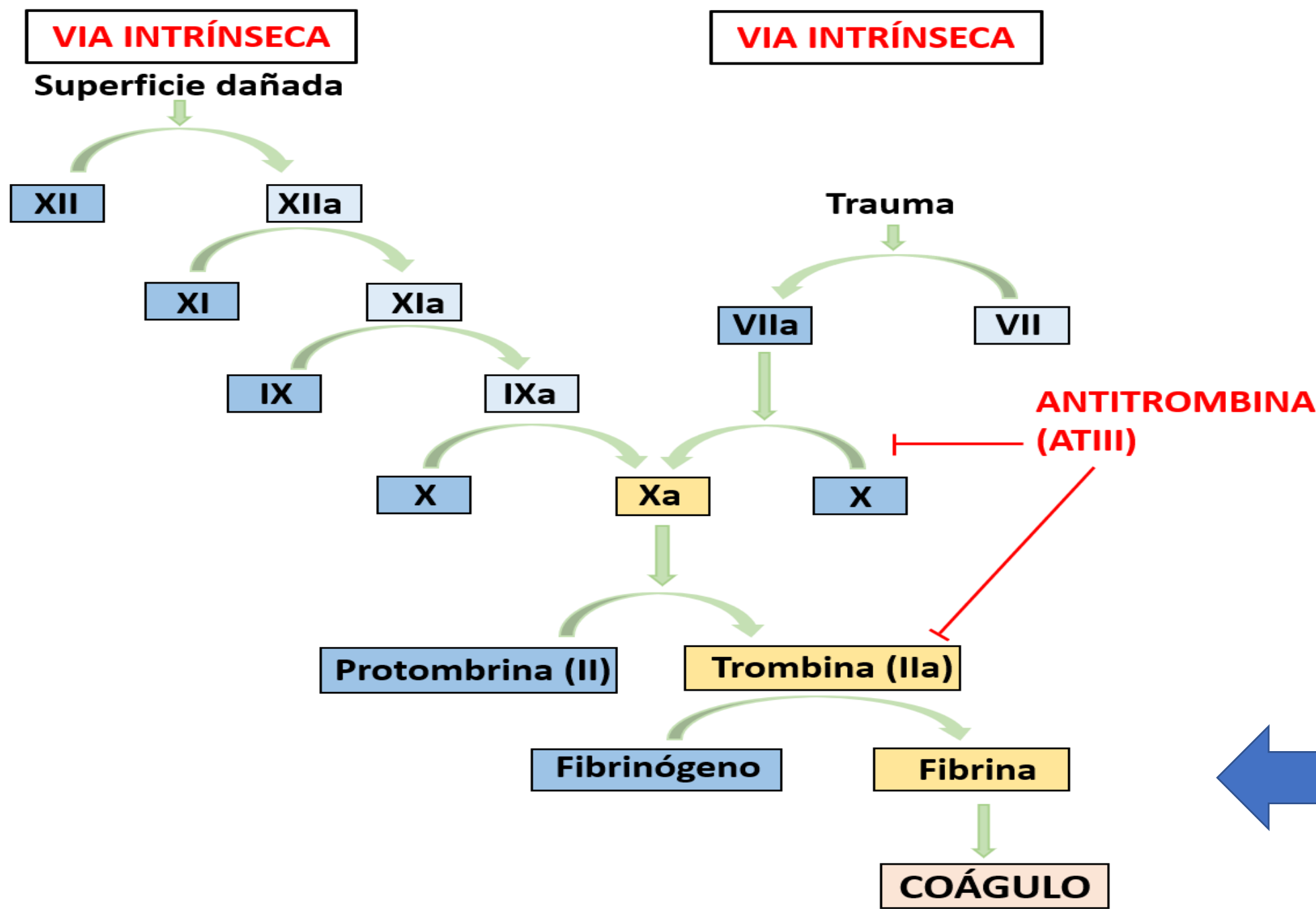
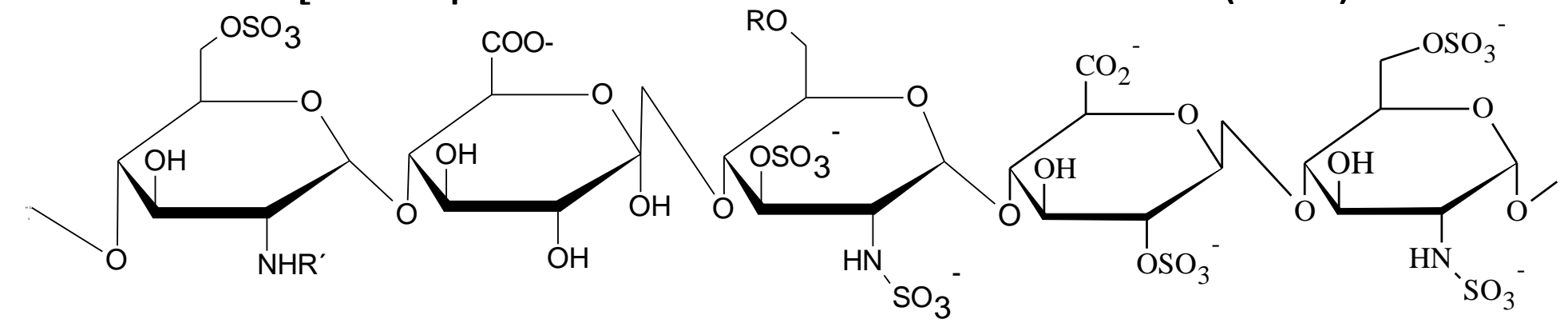
PEDRO MANUEL ANGULO OLIVA

FACULTAD DE FARMACIA, UCM. JUNIO 2019

INTRODUCCIÓN

- La heparina (HP) fue descubierta por Jay McLean en 1916. Es en la década de los 40 cuando se empieza a usar como fármaco.
- OMS sobre la HP: gracias a ellas no se entendería buena parte de la mejora sanitaria.

- La HP es un glicosaminoglicano, el cual tiene que tener un patrón de sulfatación en posiciones específicas
- Además el tamaño necesario para que se una a la antitrombina (ATIII) es de cinco residuos (pentasacárido):



CASCADA DE COAGULACIÓN

- Varios factores activados, van a favorecer el paso de fibrinógeno (fibras solubles) a fibrina (fibras insolubles), de forma que la sangre líquida va a pasar a formar un polímero (coagulo)
- De forma natural, esta vía es regulada por la ATIII, ya que sino toda la sangre solidificaría.

OBJETIVOS

- Historia de la heparina
- Estructura-actividad, sus funciones y su mecanismo de acción
- Síntesis de las heparinas, considerando la biosíntesis, síntesis química y quimioenzimática.

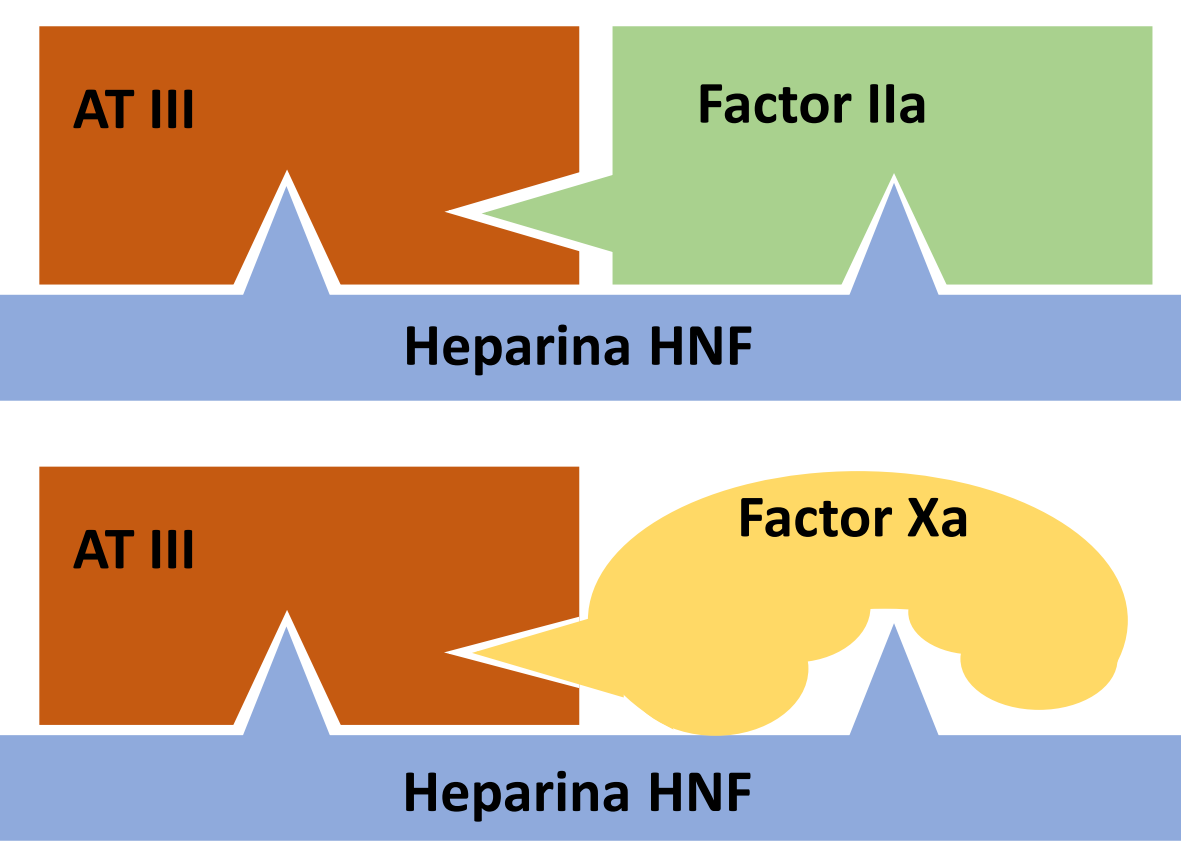
METODOLOGÍA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

MECANISMO DE ACCIÓN

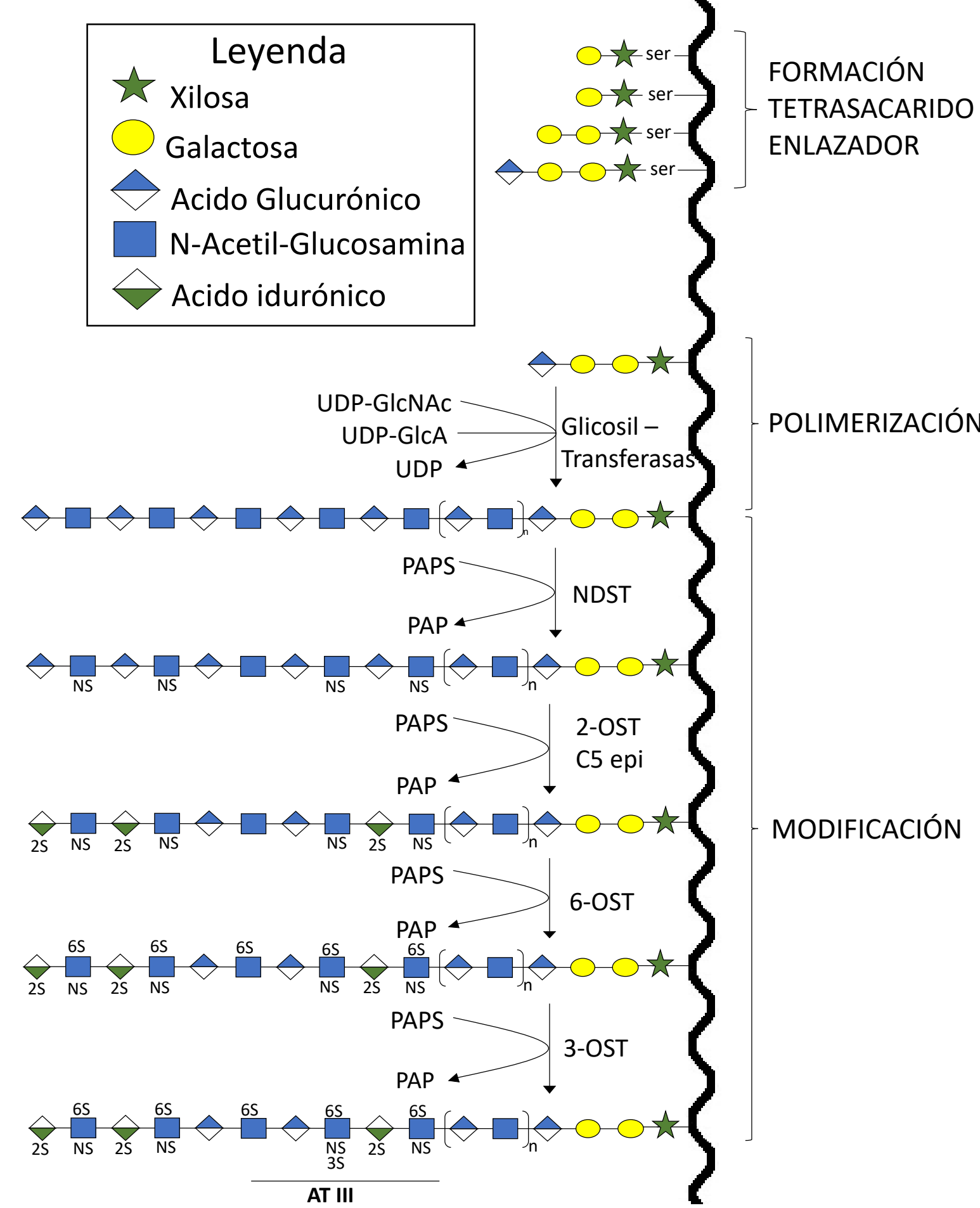
Todas se unen con el pentasacárido a la ATIII, cambiando su conformación y aumentando la inhibición sobre determinados factores



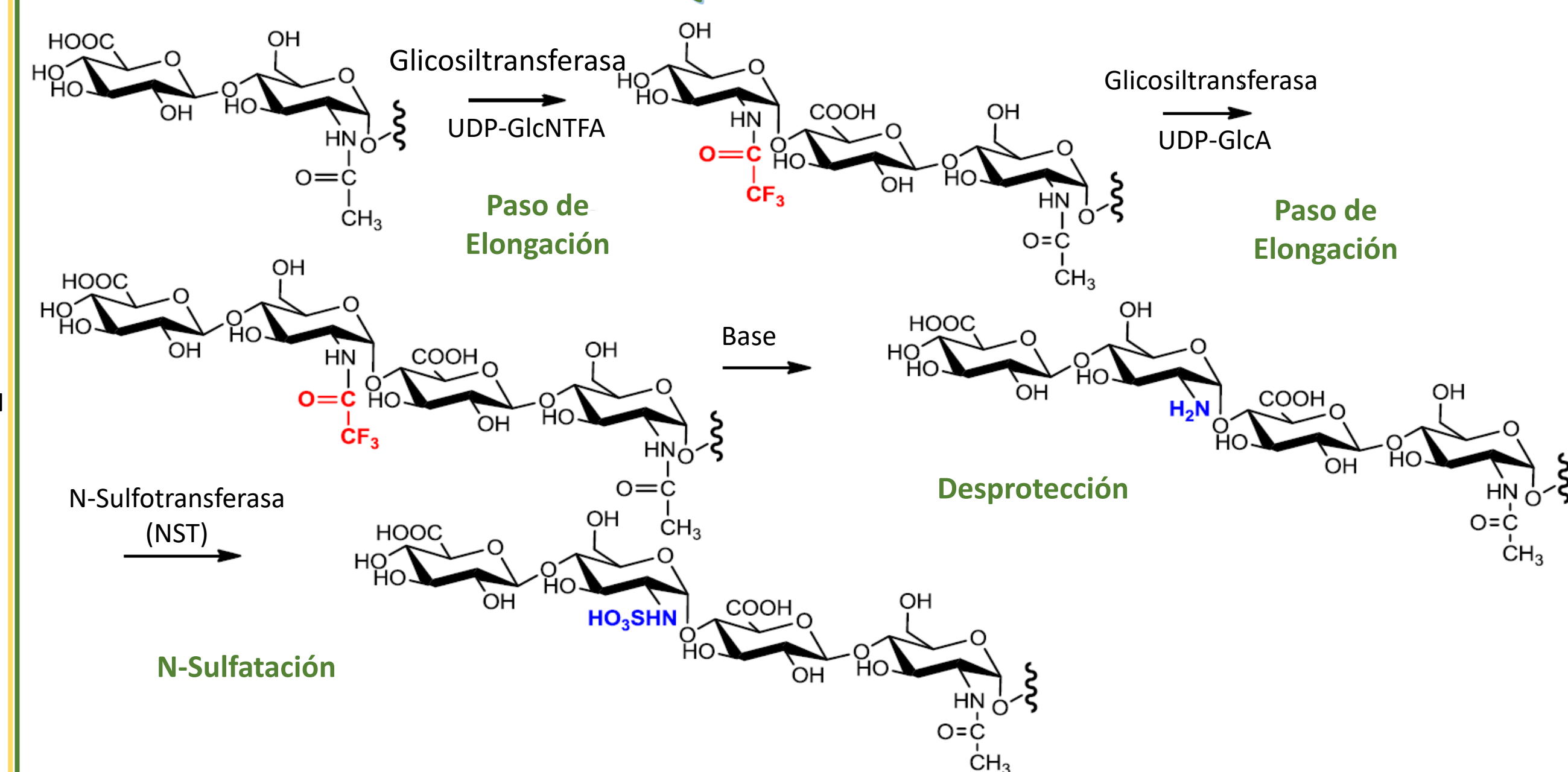
- Heparinas Alto Peso Molecular (HNF):** + 18 sacáridos. Posibilidad de acción tanto en el factor IIa (complejo terciario) como al Xa.
- Heparinas Bajo Peso Molecular (HBPM):** < 18 sacáridos, solo actúan sobre el factor Xa. Imposibilidad de formar complejo terciario con IIa.
- Heparinas Ultrabajo Peso Molecular**
- Pentasacárido (fondaparinux):** Nuevas estrategias terapéuticas



BIOSÍNTESIS

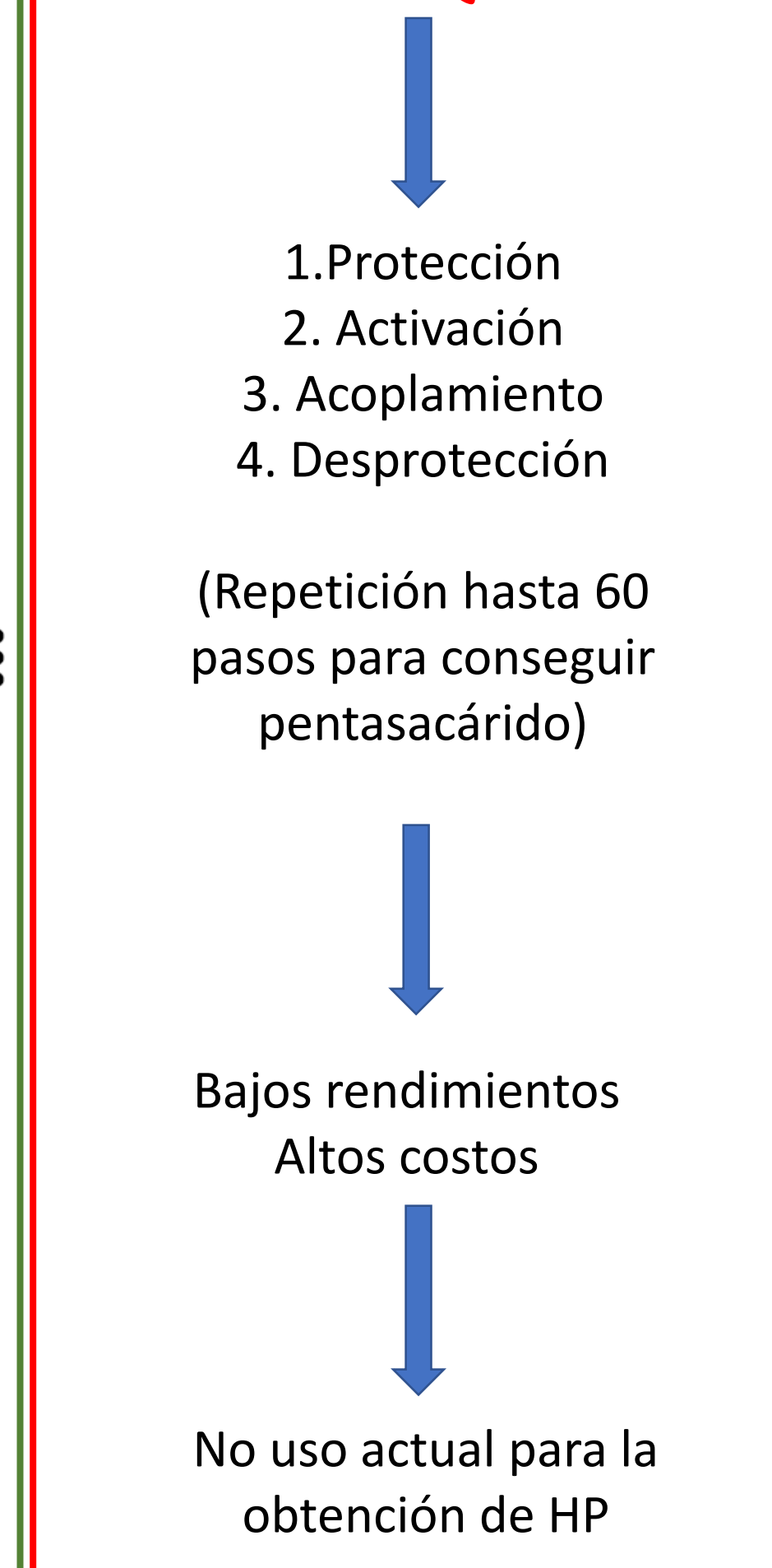


SÍNTESIS QUIMIOENZIMÁTICA



ENZIMA	ABREVIATURA	ORGANISMO EXPRESADO
N-Acetil-D-Glucosaminitransferasa	KfiA	<i>Escherichia coli K5</i>
Heparosan Sintasa 1 y 2	PmHS1 y 2	<i>Pasteurella multocida</i>
C5-Epimerasa	C5-Epi	<i>Cricetulus griseus</i>
2-O-Sulfotransferasa 1	2OST-1	<i>Mus musculus</i>
6-O-Sulfotransferasa 1	6OST-1	
6-O-Sulfotransferasa 3	6OST-3	
3-O-Sulfotransferasa 1	3OST-1	
3-O-Sulfotransferasa 5	3OST-5	
3-O-Sulfotransferasa 3	3OST-3	

SÍNTESIS QUÍMICA



CONCLUSIONES

- Dificultad para obtener grandes cantidades de HP por la alta heterogeneidad de la estructura y dificultad en el aislamiento de productos naturales.**
- Los métodos químicos para su obtención requieren muchos pasos con bajos rendimientos y altos costos.**
- El futuro se enfoca a la obtención enzimática del pentasacárido con altos rendimientos, buena sostenibilidad y bajo coste.**
- La alternativa más rentable actualmente es la síntesis quimioenzimática, expresando las enzimas en determinados organismos como E.coli K5. Siempre enfocando a una estrategia más sostenible.**

BIBLIOGRAFÍA

- McLean J. The Discovery of Heparin. *Circulation*, 1959; 9:75-78.
- Szajek A, Chess E, Johansen K, Gratzl G, Gray E, Keire D et al. The US regulatory and pharmacopeia response to the global heparin contamination crisis. *Nature Biotechnology*. 2016; 34(6):625-630.
- Oduah E, Linhardt R, Sharfstein S. Heparin: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals*. 2016; 9(3):38.
- Zhang X, Pagadala V, Jester H, Lim A, Pham T, Goulas A et al. Chemoenzymatic synthesis of heparan sulfate and heparin oligosaccharides and NMR analysis: paving the way to a diverse library for glycobiochemists. *Chemical Science*. 2017; 8(12):7932-7940.
- Laremore T, Zhang F, Dordick J, Liu J, Linhardt R. Recent progress and applications in glycosaminoglycan and heparin research. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2009; 13(5-6):633-640.
- Zhou X, O'Leary T, Xu Y, Sheng J, Liu J. Chemoenzymatic synthesis of heparan sulfate and heparin. *Biocatalysis and Biotransformation*. 2012; 30(3):296-308.
- Zhou X, O'Leary T, Xu Y, Sheng J, Liu J. Chemoenzymatic synthesis of heparan sulfate and heparin. *Biocatalysis and Biotransformation*. 2012; 30(3):296-308.
- Ritter J.M.; R.J. Flower; G. Henderson. *Rang & Dale's Pharmacology*, 8e. Students and healthcare practitioners worldwide 2015. 294-305
- Trejo I. C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de Cirugía*. 2004; 18(1):83-90.
- Sulflita M, Fu L, He W, Koffas M, Linhardt R. Heparin and related polysaccharides: synthesis using recombinant enzymes and metabolic engineering. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015; 99(18):7465-7479.
- Liu J, Linhardt R. Chemoenzymatic synthesis of heparan sulfate and heparin. *Nat Prod Rep*. 2014; 31(12):1676-1685.
- Zhang X, Pagadala V, Jester H, Lim A, Pham T, Goulas A et al. Chemoenzymatic synthesis of heparan sulfate and heparin oligosaccharides and NMR analysis: paving the way to a diverse library for glycobiochemists. *Chemical Science*. 2017; 8(12):7932-7940.
- Fu L, Sulflita M, Linhardt R. Bioengineered heparins and heparan sulfates. *Advanced drug delivery reviews*. 2016; 97: 237-249.