**RESUMEN** /03/24

“Application of targeted therapy strategies with nanomedicine delivery for atherosclerosis”

“Aplicación de estrategias de terapia dirigida con administración de nanomedicinas para la aterosclerosis”

**Pregunta:** "Por lo tanto se debe asegurar en el diseño que las nanopartículas circulen por largo tiempo dado que usualmente los macrófagos de la sangre remueven las nanopartículas. También ahí hay un desafío para diferenciar ambos tipos de macrófagos, los circulantes de los que se han transformado en células espumosas"

**Respuesta:**

La aterosclerosis (AS) es la principal causa patológica de la enfermedad coronaria (CHD), la AS es una forma de enfermedad inflamatoria crónica que conduce al depósito de lípidos en la pared vascular. Las placas de AS comienzan a formarse en áreas de función endotelial deteriorada en arterias de tamaño grande a mediano, formando áreas de lesiones frecuentes. Los regímenes de tratamiento clínico actuales son relativamente eficaces para las placas ateroscleróticas tempranas e incluso pueden revertir su progresión. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos para la AS avanzada no es ideal y las placas ateroscleróticas avanzadas (la base patológica del riesgo residual) aún pueden causar una recurrencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares agudos. El uso de nanopartículas dirigidas se ha convertido en una estrategia importante para el tratamiento de la AS avanzada para reducir aún más el riesgo residual de eventos cardiovasculares

En esta revisión, se resume la aplicación de la administración de nanomedicina en el tratamiento de la AS avanzada y el valor clínico de varios nano fármacos prometedores.

**Información-Aterosclerosis avanzada**

La función endotelial deteriorada puede aumentar la penetración de macromoléculas, como las lipoproteínas, y aumentar la expresión de moléculas quimiotácticas, por ejemplo, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), y moléculas de adhesión, por ejemplo, molécula de adhesión intercelular (ICAM-1), vascular adhesión célula molécula (VCAM-1), E-selectina y P-selectina. Además, el aumento del reclutamiento y la acumulación de monocitos son factores fisiopatológicos cruciales en la AS.

Los monocitos se diferencian en macrófagos, que se convierten en células espumosas modificando la apolipoproteína B (APO-B) que contiene LDL (oxidación y acetilación).

Las lipoproteínas y las células inmunitarias de la pared vascular se depositan por vía subcutánea en las arterias y la LDL depositada se transforma en oxLDL mediante la acción de especies reactivas de oxígeno (ROS) secretadas por las células vasculares. Además, se induce a los macrófagos a absorber lipoproteínas y formar células espumosas. Estos ciclos constituyen las primeras etapas de la AS. Las lipoproteínas y las células inmunitarias pueden disminuir a medida que disminuye la inflamación o provocar progresión de la placa, apoptosis y neovascularización en los años o décadas siguientes.

Se descubrió que la formación de la placa aterosclerótica va acompañada de un engrosamiento de la íntima arterial.

**Tratamientos actuales**

Técnicas de imagen avanzadas, como la tomografía de coherencia óptica (OCT), la ecografía intravascular (IVUS) o la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS), para demostrar que los programas clínicos actuales de tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias son relativamente eficaces para las placas ateroscleróticas tempranas e incluso pueden revertirlas. Sin embargo, las estrategias de tratamiento sistémico utilizadas en la práctica clínica reflejan las limitaciones y los efectos secundarios sistémicos sustanciales de las terapias actuales.

**Nano medicamentos**

Pueden superar el problema de la rápida excreción renal, manteniendo así los fármacos en la circulación sanguínea durante períodos más prolongados. Esta característica favorece la extravasación del sistema vascular para que los nanomateriales puedan acumularse y distribuirse adecuadamente por los tejidos u órganos requeridos, logrando el máximo efecto terapéutico con la dosis mínima del fármaco.

En este artículo se resume sistemáticamente el uso de nanomedicinas en el tratamiento de la AS (Tabla1), y se analizan en profundidad la posible aplicación clínica y el valor de varias nanomedicinas prometedoras

**Composición de Nanoportadores para el Tratamiento de Aterosclerosis**

Nanopartículas (NP) oscilan entre 1 y 100nm, similares en tamaño a las macromoléculas biológicas, como las proteínas y el ADN.

Nanoportadores: péptidos, ácidos nucleicos

La superficie de las NP se puede modificar con péptidos que faciliten la selección de dianas específicas células o tejidos, aumentando la disponibilidad de fármacos y evitando efectos secundarios sistémicos.

El problema con los ácidos nucleicos exógenos, especialmente siRNA, miARN y otras moléculas de ARN, es que se degradan rápidamente durante el transporte y no pueden atravesar fácilmente las membranas celulares diana; sin embargo, empaquetar ácidos nucleicos en liposomas ayuda a combatir estas barreras, permitiéndoles llevar a cabo funciones dentro de las células diana

El mecanismo importante que limita el uso de liposomas nanoportadores para administrar medicinas tradicionales es el sistema de fagocitos mononucleares (MPS) humano, que reconoce las NP como sustancias extrañas y las fagocita, alterando la duración de la retención del fármaco en la sangre y afectando su distribución a los tejidos.

La técnica estándar utilizada para resolver este problema es modificar la superficie de las NP con polímeros, como el polietilenglicol (PEG), un proceso conocido como pegilación. Debido a las propiedades altamente flexibles e hidrofílicas del PEG, la capa de hidratación formada por el PEG puede reducir eficazmente la adsorción de proteínas indeseables en la superficie, evitando el reconocimiento y la eliminación inmunes, prolongando la circulación del fármaco y mejorando la administración específica del medicamento.

Problemas con el NP con PEG:

-Al transportar fármacos desencadenan una respuesta inmune y aumentan el riesgo de ser eliminadas por el sistema inmunológico.

Solución posible:

-Membranas biomiméticas, como las de los glóbulos rojos, los glóbulos blancos, las plaquetas y las células endoteliales, para encapsular las NP

-Puede evitar la fagocitosis de los macrófagos y mejorar la tasa de utilización de los fármacos, y muchos estudios han demostrado que el efecto terapéutico es mejor que el de los nanoportadores de PEG puro.

Liposomas:

-Utilizar diversas micelas de quitosano y manitol; polímeros, tales como ácido poliglicólico, ácido polilácticocoglicólico (PLGA) y β-ciclodextrina; lipoproteínas (naturales y modificadas artificialmente).

**Dirigirse a las Placas Aterosclóticas avanzadas con Nanopartículas**

Estrategias principales:

1. Orientación no específica, también conocida como orientación pasiva

* La estrecha conectividad de las células endoteliales normales (<2 nm) limita la distribución de las NP, mientras que la presencia de grandes espacios en las células endoteliales disfuncionales permite que moléculas grandes y NP se filtren fuera de las áreas locales de neovascularización de la placa.
* La permeabilidad endodérmica de la pared arterial aumenta en las lesiones ateroscleróticas, lo que permite que más lipoproteínas y partículas pequeñas, como las NP, migren a la capa íntima.
* Los sitios de neovascularización son vulnerables a las fugas y al efecto mejorado de permeabilidad y retención (efecto EPR), que conduce a la agregación de NP en la lesión.

1. Segmentación específica-Orientación activa

* Las NP se unen a células o moléculas específicas de la lesión a través de sus ligandos de superficie y, por lo tanto, el proceso de llegar al sitio de la lesión se considera un objetivo activo.
* Receptores eliminadores en la superficie de los macrófagos (MSR-A, SR-BI y CD-36), receptores de manosa en la superficie de los macrófagos (CD206), (VCAM-1) secretados por células endoteliales.
* Un marcador específico de células endoteliales neovasculares en placas conocidas como integrina ανβ3, y el colágeno tipo IV expuesto en la superficie de placas ateroscleróticas avanzadas, se muestran como un resultado de la interrupción de la conexión endotelial.
* Las lipoproteínas modificadas artificialmente retardan la progresión de la AS al aumentar los niveles séricos de APOA1, revertir el transporte de colesterol y regular la inflamación. Un siRNA para el gen PCSK9 encapsulado en un liposoma catiónico redujo significativamente la expresión de PCSK9 y los niveles plasmáticos de LDL-C.