

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



GPS molecular: tres estrategias para teledirigir fármacos a la arteria

DOI: https://doi.org/10.18567/sebbmdiv_R.202610

Noemi Rotllan

PhD. Biología, Universidad de Barcelona. Investigadora principal en el Institut de Recerca Sant Pau y Co-IP CIBERDEM

ORCID: 0000-0002- 0587-8045. Email: NRotllanV@santpau.cat

Biografía

Noemi Rotllan es investigadora en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares y la nanomedicina orientada a la aterosclerosis. Ha desarrollado su labor investigadora estudiando el microambiente vascular y la placa aterosclerótica en estudios preclínicos, y el diseño de sistemas de liberación dirigida de terapias inhibidoras de miRNAs, incluyendo la caracterización de péptidos sensibles al pH (publicado en *Circulation Research*, 2022) y el desarrollo de nanovehículos lipídicos (HDL recombinantes) (Proyecto CNS2023-144119). Actualmente participa en un proyecto (PID2025- MycoMAPI) de vanguardia en biología sintética (Mycobassis) enfocados en la modulación de citocinas antiinflamatorias en la placa aterosclerótica. Su trabajo combina la biomedicina traslacional con la divulgación de las ciencias de la vida para acercar la investigación actual al aula.

Resumen

La aterosclerosis es la causa principal de infartos. Conseguir que las terapias actúen solo en la placa inflamada sin dañar tejidos sanos es un reto fundamental. En este artículo explicamos tres aproximaciones biotecnológicas innovadoras —péptidos sensibles al pH, nanodiscos lipídicos y bacterias sintéticas— para liberar fármacos y/o microARNs directamente en la lesión.

Summary

Atherosclerosis is the primary cause of heart attacks. Delivering therapies strictly to inflamed plaques while sparing healthy tissues remains a major challenge. This article presents three innovative biotechnological approaches—pH-sensitive peptides, lipid nanodiscs, and synthetic bacteria—designed to deliver drugs and/or microRNA molecules directly to the vascular lesion site.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la acumulación de colesterol, células inmunitarias y restos celulares en la pared interior de las arterias. Con el tiempo, estas «placas de ateroma» pueden romperse y desencadenar trombos, provocando infartos de miocardio o ictus¹.

Aunque existen medicamentos eficaces para controlar factores de riesgo como el colesterol o la presión arterial, tratar la inflamación local de la placa o revertir la acumulación de colesterol en los macrófagos continúa siendo un desafío. El motivo es claro: administrar fármacos antiinflamatorios potentes de forma sistémica (en todo el cuerpo) puede debilitar nuestras defensas generales, mientras que la administración no dirigida de inhibidores de microRNAs suele provocar efectos inespecíficos (efectos off-target). Necesitamos, por tanto, un «GPS molecular» capaz de guiar la terapia directamente al tipo celular deseado, ya sean macrófagos, células vasculares o endoteliales, justo donde los lípidos se acumulan con mayor agresividad, como son la raíz aórtica y el arco aórtico.

A continuación, exploramos cómo la física, la química y la biología convergen en la nanomedicina moderna mediante tres estrategias avanzadas de teledirección terapéutica (Fig1). Con ellas, veremos cómo es posible silenciar microARNs clave en la aterogénesis usando oligonucleótidos inhibidores (antimiRs) o transportar directamente citocinas antiinflamatorias como la IL-10 hasta la lesión vascular:

1. El sensor de acidez: pHLIP (Péptido de inserción por pH bajo) y anti-miR-33

Las regiones de la placa aterosclerótica con mayor infiltración de macrófagos y riesgo de rotura presentan una marcada falta de oxígeno (hipoxia). Esta elevada demanda metabólica y la deficiente irrigación provocan una acidificación del tejido circundante.

Aprovechando esta singular firma fisicoquímica, podemos emplear el pHLIP (pH-Low Insertion Peptide). Este péptido actúa como un sensor e interruptor molecular: a pH fisiológico neutro permanece soluble e inactivo en la circulación, pero al encontrar el microambiente ácido de la placa, se pliega en una hélice transmembrana y se inserta directamente en la membrana celular. Al hacerlo, introduce en el citoplasma su carga terapéutica: en nuestro estudio, un oligonucleótido anti-miR-33.

El bloqueo selectivo de miR-33 en los macrófagos de la lesión desreprime el transportador ABCA1, reactivando la salida de colesterol celular. Aunque esta intervención no disminuye el tamaño total o área de la placa, induce una transformación cualitativa decisiva hacia un fenotipo mucho más estable y seguro: reduce drásticamente la acumulación lipídica intracelular y aumenta el contenido de colágeno (fibrosis protectora), minimizando el riesgo de ruptura y trombosis. Además, gracias a la precisión del pHLIP, se evitan por completo los efectos metabólicos adversos (como la esteatosis hepática o la hipertrigliceridemia) asociados a la inhibición sistémica no dirigida de miR-33².

2. El caballo de Troya lipídico: Nanodiscos de rHDL y anti-miR-148

El conocido como «colesterol bueno» o HDL tiene una capacidad intrínseca para viajar por el torrente sanguíneo e interactuar de forma preferente con los macrófagos espumosos (cargados de grasa) acumulados en la capa íntima de la arteria.

Mediante ingeniería de nanomateriales es posible sintetizar rHDLs (HDL reconstituidas), creando nanodiscos lipídicos sintéticos que imitan a las lipoproteínas naturales. Estos nanodiscos actúan como auténticos caballos de Troya: se formulan cargados con moléculas como el anti-miR-148, que hicimos en nuestros experimentos, (diseñado para bloquear el microARN-148, un regulador clave en el metabolismo de lípidos e inflamación) y aprovechan la afinidad natural de la HDL hacia la placa para entregar su carga de manera selectiva a los macrófagos de las placas (datos no publicados)

3. Fábricas vivas en la arteria: El proyecto Mycochassis en aterosclerosis

Dando un paso más hacia la vanguardia de la biología sintética, surge el concepto de emplear microorganismos modificados como vectores biológicos inteligentes. El proyecto Mycochassis se basa en un chasis bacteriano

mínimo y atenuado (desprovisto de factores de patogenicidad) derivado de *Mycoplasma pneumoniae*.

Esta bacteria presenta una ventaja biológica extraordinaria: carece de la maquinaria para sintetizar sus propios lípidos, por lo que depende de captarlos del entorno. Como demuestran hallazgos recientes, *Mycoplasma* posee un tropismo natural hacia regiones ricas en lípidos, lo que la convierte en una candidata idónea para viajar y acumularse selectivamente en el núcleo graso de la placa de ateroma, como hemos descrito recientemente³.

Aprovechando esta afinidad natural, el objetivo de este nuevo proyecto recientemente concedido es evaluar una cepa modificada mediante ingeniería genética capaz de secretar in situ interleucina-10 (IL-10), una potente citocina antiinflamatoria cuya eficacia frenando la inflamación tisular ya ha sido validada previamente en modelos pulmonares⁴. Nuestra hipótesis es que la bacteria actuará como una microfactoría viva que, al colonizar la lesión y liberar IL-10 de forma continuada, permitirá atenuar la inflamación crónica y favorecer la regresión de la placa sin comprometer el sistema inmunitario del resto del organismo.

Las tres estrategias descritas en este artículo, el sensor fisicoquímico pHLIP, los nanodiscos biomiméticos de rHDL y las bacterias reprogramadas como microfactorías vivas, representan solo una muestra representativa del prometedor abanico que ofrece la nanomedicina cardiovascular. Existen, por supuesto, otras muchas plataformas en desarrollo para el transporte dirigido (delivery): desde nanopartículas poliméricas o lipídicas funcionalizadas con anticuerpos y péptidos de *homing* vascular, hasta vesículas extracelulares naturales como los exosomas.

El verdadero cambio de paradigma radica en comprender que el futuro del tratamiento de la aterosclerosis no pasa únicamente por reducir factores de riesgo circulantes mediante fármacos sistémicos, sino por actuar localmente en la biología de la lesión. Diseñar vehículos capaces de navegar con precisión quirúrgica hasta el corazón de la placa permite no solo estabilizarla o frenar su progresión de forma mucho más eficaz, sino también proteger al paciente de efectos adversos indeseados. La convergencia entre química de materiales, biología sintética y biomedicina está transformando la aterosclerosis de una patología abordada a gran escala a una diana de auténtica medicina de precisión

Referencias (Material de consulta libre para docentes)

1.-Canal de Divulgación de la Sociedad Española de Cardiología (SEC): *Recursos educativos explicativos sobre las causas y complicaciones de la aterosclerosis*.

Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/corazon-facil/videos-fec/telodigodecorazon/aterosclerosis/3368-aterosclerosis-sintomas-causas-y-factores-de-riesgo.html>

2.-Targeted Suppression of miRNA-33 Using pHLP Improves Atherosclerosis Regression. Circ Res. 2022 Jun 24;131(1):77-90.
doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.320296. Epub 2022 May 9.

3.-Sources of essential lipids for Mycoplasma pneumoniae via P116 to target liver and atherosclerotic lesions. Nat Commun 2025 Dec 16;16(1):11159.

doi: 10.1038/s41467-025-66129-5.

4.- Bacterial expression of a designed single-chain IL-10 prevents severe lung inflammation. Mol Syst Biol 2023 Jan 4;19(1):e11037.

doi: 10.15252/msb.202211037

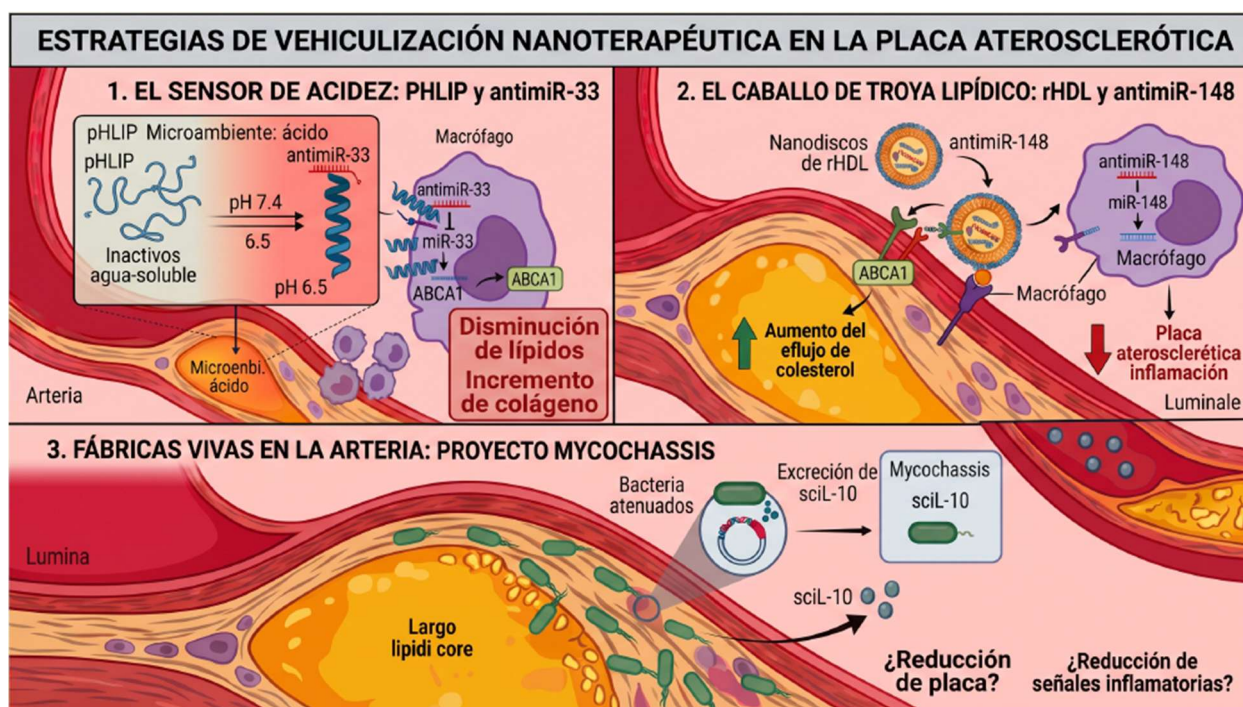


Figura 1. “Estrategias de vehiculización nanoterapéutica en la placa aterosclerótica.”

(Nota: Figura creada con el soporte de Gemini y adaptada para la publicación en SEBBM)