

Resumen

La presente tesis doctoral titulada “Nanopartículas con puertas moleculares como plataforma de liberación controlada de fármacos para el tratamiento de desórdenes inflamatorios” se centra en el diseño, preparación, caracterización y evaluación de nanomateriales híbridos orgánico-inorgánicos, basados en nanopartículas mesoporosas de sílice, funcionalizadas con biomoléculas que actúan como puertas moleculares para la liberación controlada de fármacos en aplicaciones biomédicas, en concreto en el campo de la inflamación.

En el primer capítulo se introducen, a nivel general, los diferentes conceptos relacionados con la nanotecnología, nanomedicina, los materiales mesoporosos y las puertas moleculares, así como la interacción de las nanopartículas a nivel biológico con el organismo y las células. Finalmente se introducen conceptos básicos de inflamación, respuesta inflamatoria, su papel en los desórdenes inflamatorios así como la aplicación de los nanomateriales como terapia.

A continuación, en el segundo capítulo, se exponen los objetivos generales de la presente tesis doctoral así como los objetivos concretos que son abordados en los diferentes capítulos experimentales.

En el tercer capítulo se describe un nanomaterial para la liberación controlada del inhibidor de caspasa-1, VX-765, aprovechando que las nanopartículas se acumulan preferencialmente en las zonas inflamadas. En concreto, se han preparado nanopartículas mesoporosas de sílice, cargadas con el fármaco VX-765 y funcionalizadas covalentemente con ϵ -poli-L-lisina que actúa como puerta molecular. El correcto funcionamiento de la puerta molecular se ha comprobado a través de estudios de liberación controlada en presencia de proteasas, produciéndose la liberación del cargo sólo en presencia de la enzima. Se ha comprobado la ausencia de toxicidad del nanodispositivo así como su internalización en el modelo celular de monocitos humanos THP-1. La actividad anti-inflamatoria del material se ha comprobado tanto *in vitro*, en el modelo celular de THP-1, como *in vivo* en ratones en un modelo de inflamación de bolsa de aire. Los resultados muestran la acumulación preferente de las nanopartículas en las zonas inflamadas así como un aumento del efecto terapéutico del fármaco que se atribuye a las ventajas que ofrece la encapsulación. Se concluye que las nanopartículas mesoporosas de sílice con puertas moleculares podrían ser una herramienta importante para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el campo de la inflamación.

Basándonos en los resultados obtenidos en el capítulo tres, en el capítulo cuatro se describe un sistema de liberación controlada para el tratamiento de la inflamación pulmonar aguda. Debido a la falta de efectividad de los tratamientos actuales en pacientes de inflamación pulmonar aguda, la búsqueda de terapias alternativas que permitan la administración directa de fármacos a los pulmones se ha convertido en un área de investigación de interés. Aprovechando la acumulación preferente de las nanopartículas en las zonas inflamadas, así como en los pulmones, en este capítulo se presenta un nanosistema para la liberación dirigida de fármacos en inflamación pulmonar. Se ha preparado un nanosistema basado en nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con el glucocorticoide

dexametasona y funcionalizadas covalentemente con una puerta molecular peptídica que reconoce el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1), que a su vez actúa como agente diana para la acumulación preferente en macrófagos pro-inflamatorios. El funcionamiento de la puerta molecular se ha comprobado en ensayos de liberación en presencia de extracto lisosomal, así como su internalización selectiva en ensayos celulares empleando macrófagos pro-inflamatorios. Finalmente la actividad terapéutica del sistema diseñado se ha corroborado en ensayos *in vitro* en macrófagos pro-inflamatorios, e *in vivo* en un modelo de ratón de inflamación pulmonar aguda. Se ha comprobado la acumulación preferente de las nanopartículas en los pulmones inflamados a través de ensayos de biodistribución, así como la mejora del efecto terapéutico de la dexametasona en la reducción del daño pulmonar, minimizando los efectos adversos asociados a la administración del fármaco libre. Con todo ello se concluye que las nanopartículas mesoporosas de sílice pueden ser utilizadas para el tratamiento de la inflamación pulmonar aguda pudiendo ser una herramienta útil para superar las limitaciones de los tratamientos actuales.

En el quinto capítulo se describe otro sistema de liberación controlada de fármacos para inflamación pulmonar aguda. En este caso, se aborda el uso de un nuevo inhibidor del inflamasa, QM-378, como terapia farmacológica alternativa. Teniendo en cuenta la baja o nula efectividad de las terapias farmacológicas en la inflamación pulmonar aguda, el QM-378 se encapsula en nanopartículas mesoporosas de sílice funcionalizadas con la puerta molecular peptídica que reconoce TNFR1, con el objetivo de potenciar la administración directa en los pulmones inflamados tal y como se describía en el capítulo anterior. En un primer momento se ha comprobado el funcionamiento de la puerta molecular así como la internalización selectiva en macrófagos pro-inflamatorios. Ensayos *in vitro* en modelos celulares de inflamación demuestran el efecto terapéutico del QM-378 tras su encapsulación. Finalmente se comprueba el efecto terapéutico del QM-378 y del fármaco encapsulado en las nanopartículas en un modelo *in vivo* de inflamación pulmonar aguda. La acumulación preferente de las nanopartículas en los pulmones inflamados queda demostrada a través de los ensayos de biodistribución, así como la mejora del efecto terapéutico del QM-378 en la reducción del daño pulmonar, debido a las ventajas de la encapsulación en un nanosistema dirigido. Con todo ello se concluye que el QM-378 es un buen candidato para el tratamiento de la inflamación pulmonar aguda, y que su encapsulación en las nanopartículas mesoporosas de sílice ofrece una administración pulmonar directa y controlada, consiguiéndose así una mejora en el perfil terapéutico del fármaco.

Por último, en el capítulo seis, se presentan las conclusiones principales extraídas de los estudios con los diferentes nanosistemas preparados para su aplicación biomédica así como las conclusiones generales extraídas del desarrollo de esta tesis doctoral. La conclusión principal es que el desarrollo de nanomateriales mesoporosos de sílice para la liberación controlada de fármacos se presenta como una nueva estrategia con gran potencial en el campo de las enfermedades inflamatorias. Se espera que los resultados obtenidos sirvan de

base para el diseño de nuevos nanomateriales inteligentes con aplicación en distintas áreas de la nanomedicina.