

Resumen

Muchos agentes anticancerígenos utilizados en la clínica inducen senescencia prematura en los tejidos sanos que genera procesos de envejecimiento acelerado y efectos secundarios adversos en los pacientes. En particular, la administración de doxorubicina, una antraciclina muy eficaz y ampliamente utilizada como terapia antitumoral en la práctica clínica, induce la aparición de cardiotoxicidad irreversible. La exposición a doxorubicina afecta gravemente a la población de células cardíacas tanto en ratones como en corazones humanos al inducir senescencia prematura, lo que puede representar la base molecular de la cardiomiopatía inducida por este tratamiento.

La presente tesis doctoral titulada “La terapia senolítica como nuevo enfoque terapéutico para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina” se centra en explorar la eliminación de células senescentes (senolisis) *in vitro* e *in vivo* mediante la administración del fármaco senolítico, navitoclax, como opción terapéutica para prevenir la cardiotoxicidad asociada al tratamiento antitumoral con doxorubicina. Navitoclax es uno de los senolíticos más potentes y ampliamente conocido en el campo de la senescencia celular pero su administración está asociada a la aparición de efectos adversos, principalmente trombocitopenia. Con el objetivo de mejorar el perfil terapéutico del fármaco, se han desarrollado dos estrategias específicamente dirigidas a células senescentes que incluyen la encapsulación y el desarrollo de un profármaco basado en navitoclax.

En la introducción se incluye una descripción general de la senescencia celular, incluyendo su mecanismo y características específicas, así como su papel a nivel fisiológico y patológico. También se abordan las diferentes terapias senolíticas, su implicación en clínica y especialmente se introduce el fármaco navitoclax. Con el objetivo de mejorar la terapia dirigida, se exponen los conceptos básicos de nanotecnología y nanomedicina, poniendo especial atención en las nanopartículas de sílice mesoporosas (MSNs) y su potencial traslacionalidad a la práctica clínica. Finalmente, se detalla el papel de la senescencia en diferentes problemas cardíacos y el potencial terapéutico de las terapias senolíticas para su prevención.

A continuación, se presentan los objetivos específicos que se abordan en este proyecto de tesis y los diferentes métodos experimentales.

En la primera sección experimental, abordamos la inducción de senescencia en un modelo *in vitro* de cardiomiocitos y evaluamos la terapia senolítica como estrategia terapéutica. Desarrollamos y caracterizamos, así mismo, las nanopartículas y la prodroga basada en navitoclax. Este nanodispositivo senolítico se basa en MSNs cargadas con navitoclax y funcionalizadas con un hexa-galacto-oligosacárido (galactán). Por su parte, la prodroga se obtiene tras la conjugación del navitoclax a una molécula de galactosa acetilada. En ambos casos, el mecanismo de la terapia dirigida radica en la presencia de la enzima lisosomal β -galactosidasa, la cual presenta mayor expresión en las células senescentes. Al entrar en el lisosoma de células senescentes, los enlaces glicosídicos se hidrolizan por acción de la enzima, liberando el fármaco para su función. Los resultados muestran un aumento del efecto terapéutico del fármaco libre.

Tras la validación de los sistemas *in vitro*, ponemos a punto un modelo murino de cardiotoxicidad donde demostramos que la administración sistémica de doxorubicina induce la expresión de marcadores de cardiotoxicidad y senescencia en el corazón de ratones tratados y contribuye al deterioro de la función cardíaca de los animales seguido por ecografía. En este modelo preclínico, el tratamiento combinado de doxorubicina con el senolítico navitoclax, en las diferentes formulaciones descritas, conduce a la disminución significativa de los marcadores de senescencia y cardiotoxicidad junto con el restablecimiento de la función cardíaca y, se observa, de manera similar con las tres estrategias mencionadas: fármaco libre, fármaco encapsulado y fármaco en formulación de prodroga. Estos resultados evidencian el potencial uso clínico de las terapias senolíticas para aliviar la cardiotoxicidad inducida en pacientes tratados con quimioterapia.

Finalmente, se presenta una discusión de nuestros resultados con el resto de los trabajos publicados en este campo, así como unas conclusiones generales derivadas de esta tesis doctoral. Los resultados científicos presentados en esta tesis resaltan el papel de la senescencia en la progresión de cardiotoxicidad por la administración de doxorubicina. Se concluye que los sistemas senolíticos aquí evaluados podrían ser una herramienta importante para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el campo de la prevención de efectos secundarios asociados a terapia y supone una alternativa para las limitaciones presentadas de los tratamientos actuales. Esperamos que estos resultados abran nuevas oportunidades de investigación e inspiren el desarrollo de nuevas estrategias para solventar un problema sin solución clínica actual.