

## Resumen

La presente tesis doctoral titulada “New advanced anti-tumor therapies based on hybrid mesoporous nanodevices” se centra en el diseño, síntesis, caracterización y evaluación de nuevos nanodispositivos híbridos orgánico-inorgánicos. En concreto, se han desarrollado nanopartículas de sílice mesoporosas (MSNs) y nanopartículas Janus combinando MSNs con platino y con oro con el objetivo de mejorar los tratamientos anti-tumorales.

El primer capítulo es una introducción general que incluye una visión global del contexto en el que se enmarca la investigación realizada. En particular, se presenta el concepto de nanotecnología y nanomedicina, así como información básica sobre las nanopartículas mesoporosas de sílice, las nanopartículas Janus y sus interacciones con los sistemas biológicos. Finalmente, se describen las características de la enfermedad del cáncer, los tratamientos actuales y la aplicación de los nanomateriales como terapia.

A continuación, en el segundo capítulo, se presentan los objetivos generales de esta tesis doctoral y los objetivos específicos que serán abordados en los siguientes capítulos experimentales.

Los capítulos tercero y cuarto describen dos estrategias terapéuticas basadas en el desarrollo de nanopartículas con movimiento para mejorar la terapia antitumoral. Concretamente, en el primer capítulo experimental se presenta un nanodispositivo autopropulsado para la liberación controlada de fármacos en respuesta al glutatión (GSH) intracelular. Éste se basa en nanopartículas tipo Janus compuestas por sílice mesoporosa y oro, funcionalizadas en la parte del oro con la enzima catalasa, cargadas con doxorubicina y con cadenas de oligo(etilenglicol) (S-S-PEG) unidas por puentes disulfuro en la cara de la sílice. Una vez sintetizado y caracterizado el dispositivo, se confirmó su movimiento gracias a la conversión de peróxido de hidrógeno (fuel) en oxígeno por la enzima catalasa. Por otra parte, se demostró el funcionamiento de la puerta molecular en presencia de GSH, confirmando de este modo que la liberación de la carga se produce solo en presencia del tripéptido. Finalmente, la internalización celular y la liberación de doxorubicina se estudiaron en la línea celular de cáncer de cérvix Hela, viéndose aumentadas en presencia del fuel.

Motivados por los resultados anteriores, en el cuarto capítulo se describe un nuevo nanomotor diseñado como tratamiento antitumoral y similar al anterior. En este caso, la nanopartícula Janus desarrollada está compuesta por una nanopartícula de sílice mesoporosa junto con una

de platino, cargada con doxorubicina y cubierta con S-S-PEG. Al igual que en el trabajo anterior, la descomposición catalítica de bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno, por el platino en este caso, consigue la autopropulsión del dispositivo. Además, se obtuvo el perfil cinético de liberación del cargo en respuesta a estímulos y se confirmó su aplicación en un cultivo en monocapa de células THP-1, así como en un dispositivo microchip con el objetivo de simular lo que ocurre en los vasos capilares.

Los capítulos cinco y seis se centran en una estrategia terapéutica nueva que consiste en potenciar la acción del sistema inmune sobre el tumor para conseguir su eliminación. En el primero de estos capítulos experimentales, se utilizaron nanopartículas cargadas con el fármaco JQ-1 y un siRNA frente al factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) como inmunoterapia. Este nanodispositivo se basa en una MSN cargada con el fármaco JQ-1, funcionalizada con el polímero polietilenimina (PEI) y un siRNA dirigido a TGF- $\beta$  unido mediante interacciones electrostáticas. Una vez sintetizadas y caracterizadas, se confirmó la capacidad de estas nanopartículas para llevar a cabo el escape endosomal y la liberación en el citosol del siRNA, junto con la disminución en la expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y en la producción de TGF- $\beta$ . Por último, se confirmó su aplicabilidad al ser capaces de inducir la eliminación específica de las células de melanoma A375 por el sistema inmune.

De acuerdo con el último capítulo experimental, se describe el desarrollo de un nuevo enfoque inmunoterapéutico basado en la comunicación química. En este caso, empleamos una nanopartícula Janus de oro y sílice funcionalizada con un péptido llamado pHLIP en la cara de sílice y el anticuerpo contra el receptor PD-1 unido a la cara de oro (J-pHLIP-PD1). La membrana de la célula tumoral es decorada por este nanodispositivo a través del intercalado del péptido pHLIP, dejando expuesto en su superficie el anticuerpo PD-1. Este anticuerpo fue capaz de atrapar a los linfocitos T circulantes que expresan PD-1 y facilitar la sinapsis y comunicación citotóxicas, desencadenando la eliminación de células tumorales por el sistema inmunitario. Además, estos resultados se confirmaron en un modelo metastásico B16-F10-Luc con una reducción de nódulos metastásicos en los grupos tratados con las nanopartículas J-pHLIP-PD1.

Finalmente, en el capítulo séptimo y octavo, se aborda la discusión general y las conclusiones derivadas de los estudios experimentales presentados en esta tesis doctoral. En conclusión, la preparación de nanopartículas mesoporosas de sílice y su combinación con partículas metálicas y/o grupos orgánicos como puertas moleculares, efectores enzimáticos, modificadores ambientales, mediadores de comunicación y fármacos se presentan en esta tesis como una estrategia con potencial para superar las limitaciones de los tratamientos antitumorales

actuales. Esperamos que los resultados obtenidos abran nuevas oportunidades de investigación e inspiren el desarrollo de materiales inteligentes aplicados no solo en el campo de la terapia tumoral, sino también en otras áreas biomédicas para solventar las necesidades de los pacientes.