

## ANEXOS

### 1. ALINEACIÓN CON LOS OBJETIVOS DE DESARROLLO SOSTENIBLE (ODS)

	Alto	Medio	Bajo	No procede
ODS 1. Fin de la pobreza				X
ODS 2. Hambre cero				X
ODS 3. Salud y bienestar	X			
ODS 4. Educación de calidad				X
ODS 5. Igualdad de género				X
ODS 6. Agua limpia y saneamiento				X
ODS 7. Energía asequible y no contaminante				X
ODS 8. Trabajo decente y crecimiento económico				X
ODS 9. Industria, innovación e infraestructuras		X		
ODS 10. Reducción de las desigualdades				X
ODS 11. Ciudades y comunidades sostenibles				X
ODS 12. Producción y consumo responsables				X
ODS 13. Acción por el clima				X
ODS 14. Vida submarina				X
ODS 15. Vida de ecosistemas terrestres				X
ODS 16. Paz, justicia e instituciones sólidas				X
ODS 17. Alianzas para lograr objetivos				X

Este trabajo fin de grado puede relacionarse de forma directa con dos de los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados por las Naciones Unidas para su cumplimiento en 2030.

En primer lugar, con el ODS 3: Salud y bienestar. El proyecto en el que se engloba este trabajo aspira al desarrollo de nuevas plataformas de cultivo in vitro para profundizar en el estudio del mieloma múltiple, la segunda neoplasia hematológica más frecuente en el mundo. Las nuevas plataformas de cultivo deben recrear el microentorno tumoral de la enfermedad generando así un modelo de enfermedad realista para futuros estudios. Por ello en este trabajo se busca en el desarrollo de microcápsulas de gelatina y ácido hialurónico como sistemas de liberación compuestos bioactivos que permitan reproducir fielmente el ambiente extracelular de la enfermedad en las plataformas de cultivo empleadas. Esta estrategia de mejora de los modelos de enfermedad in vitro permitirá estudiar y conocer en profundidad los mecanismos biológicos y moleculares adyacentes al mieloma múltiple. Un mayor conocimiento de la enfermedad permite, entre otras cosas, un mejor entendimiento de los mecanismos de resistencia a fármacos que desarrollan con frecuencia las células tumorales, y superarlos conllevará el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más eficientes. Además, disponer de modelos de enfermedad más realistas permitirá una mejor evaluación de la eficacia de los nuevos tratamientos al ensayarlos en un entorno similar a la realidad, aumentando así la probabilidad de éxito y acelerando el desarrollo de terapias más efectivas, eficientes y personalizadas.

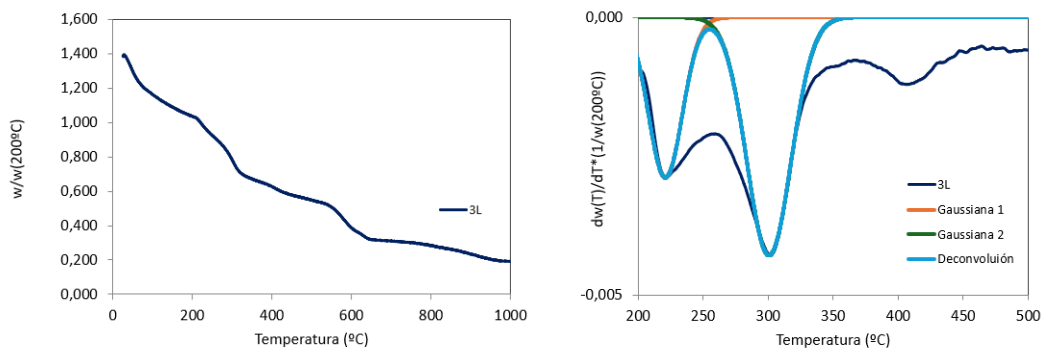
El segundo ODS con el que se relaciona este trabajo es el ODS 9: Industria, innovación e infraestructura. En este contexto, el objetivo final de esta investigación espera favorecer el avance en el conocimiento del mieloma múltiple como consecuencia del desarrollo de un modelo de estudio de esta enfermedad innovador y novedoso. En particular, podría considerarse una estrategia innovadora en el campo de la ingeniería de tejidos y la biomedicina, aportando un nuevo enfoque que puede ser aplicado en otros tipos de cáncer y enfermedades.

## 2. RESULTADOS DEL TGA SOBRE LAS MICROESFERAS RECUBIERTAS

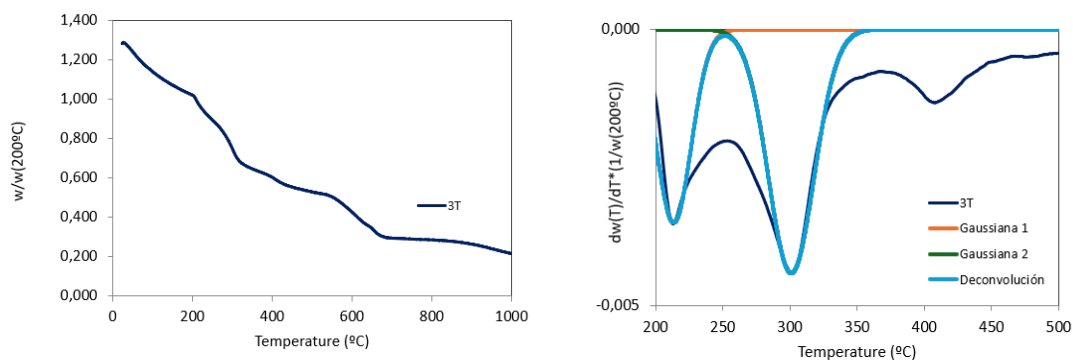
Para cada una de las condiciones de recubrimiento estudiadas se muestran dos curvas.

- 1) La curva del peso normalizado por el peso seco frente a la temperatura, donde se visualiza la caída del peso de la muestra conforme aumenta la temperatura en forma de escalones. Cada escalón corresponde a una caída del peso a una cierta temperatura (o a un rango estrecho de temperatura)
- 2) Representación gráfica de la derivada respecto a la temperatura del peso normalizado por el peso seco. Las caídas de peso se convierten en una sucesión de picos. En este caso interesan dos primeros picos de degradación térmica del alginato, que pueden modelizarse con dos gaussianas para individualizarlos y calcular el área de cada uno. En las segundas gráficas se muestra la derivada original (azul oscuro), las distribuciones normales o gaussianas que la modelizan (naranja y verde) y la suma de las normales coincidente con los dos picos de interés (azul claro).

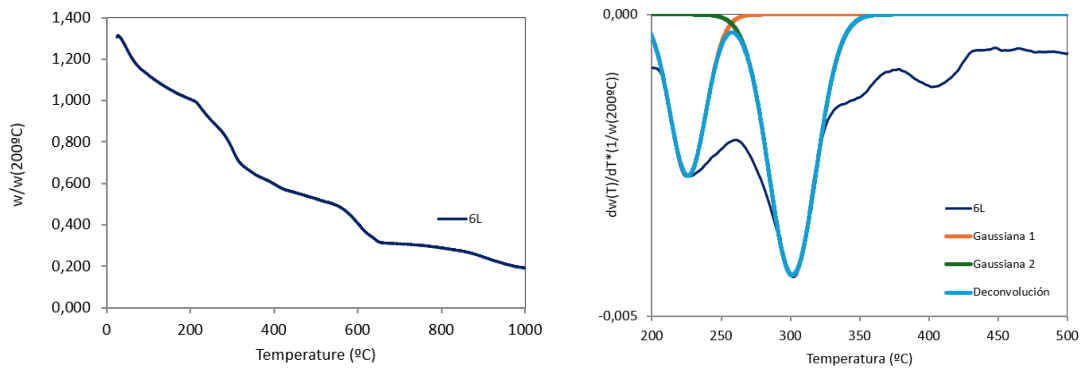
### Microesferas con 3 bicapas GelA/HA sin entrecruzar (3L):



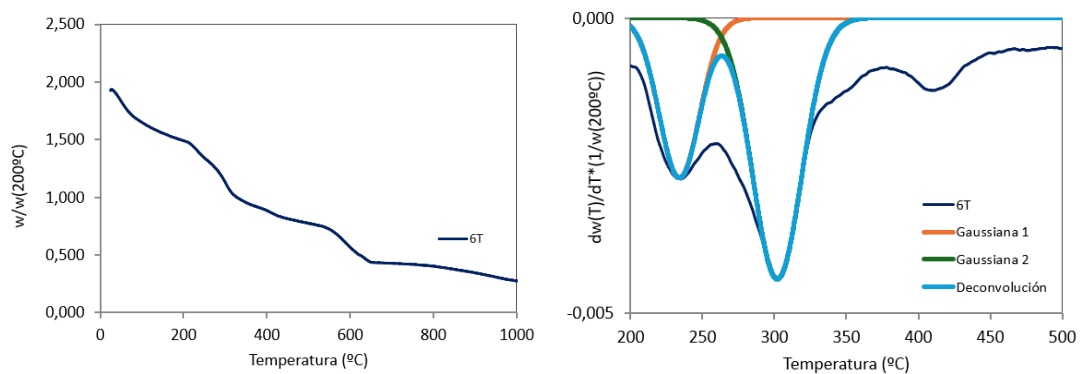
### Microesferas con 3 bicapas GelA/HA entrecruzadas (3T):



Microesferas con 6 bicapas GelA/HA sin entrecruzar (6L):



Microesferas con 6 bicapas GelA/HA entrecruzadas (6T):



Si se comparan las derivadas del peso normalizado por el peso seco respecto a la temperatura de las condiciones recubiertas frente a la condición control sin recubrimiento, se aprecia cómo los dos primeros picos de degradación térmica del alginato entre 200 y 350°C son menos pronunciados en las microesferas con recubrimiento, ya que la pérdida de peso debida a estos dos picos del alginato es menor puesto que el alginato representa un menor representa una menor fracción del peso total de la microesfera debido a la presencia del recubrimiento.

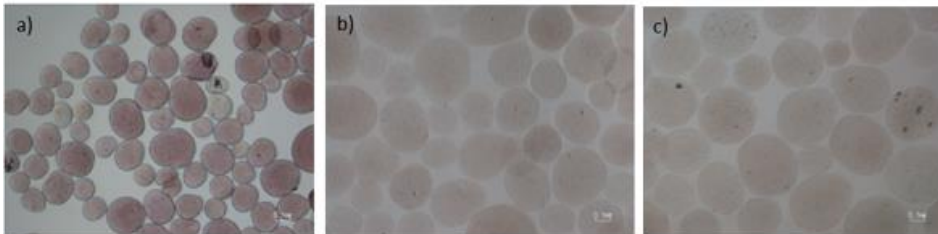
### 3. FOTOGRAFÍAS Y MEDICIONES DEL ENSAYO DE ESTABILIDAD

En este anexo se muestran las fotografías obtenidas en el ensayo de estabilidad realizado. El orden de las imágenes es: microesferas control, microesferas con recubrimiento de 3 bicapas GelA/HA sin entrecruzar (3L), microesferas con recubrimiento de 3 bicapas GelA/HA entrecruzadas (3T), microesferas con recubrimiento de 6 bicapas GelA/HA sin entrecruzar (6L), y microesferas con recubrimiento de 6 bicapas GelA/HA entrecruzadas (6T). Dentro de cada una de las condiciones se muestran imágenes a tiempo 0 horas, 2 horas, 7 horas y 22 horas, en los tres medios estudiados: agua, RPMI y RPMI suplementado con enzimas. Escala: 100 $\mu$ m, para todas las imágenes.

Además, también se indica el diámetro medio ( $\mu$ m) de las 150 microesferas medidas en cada condición.

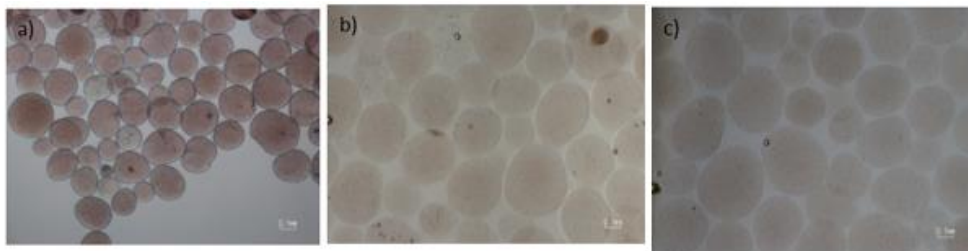
#### Microesferas control:

- 0 horas



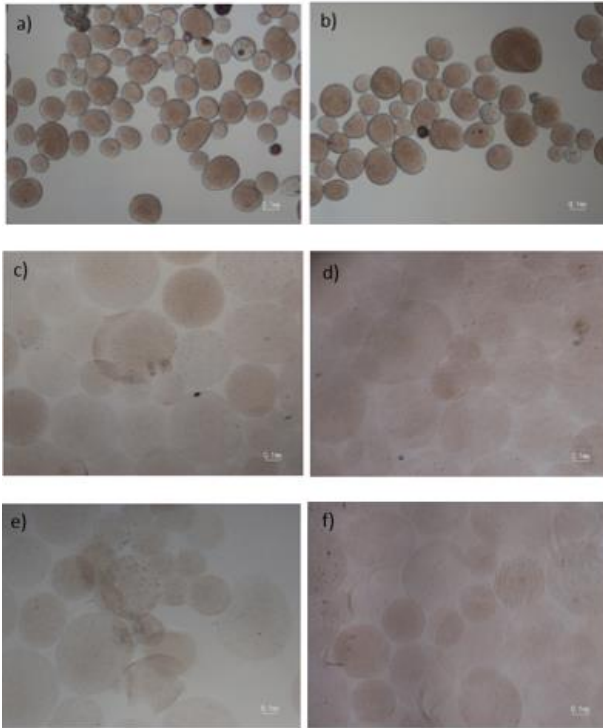
a) Agua, 177,45  $\mu$ m. b) Medio RPMI, 279,73  $\mu$ m. c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 303,30  $\mu$ m.

- 2 horas



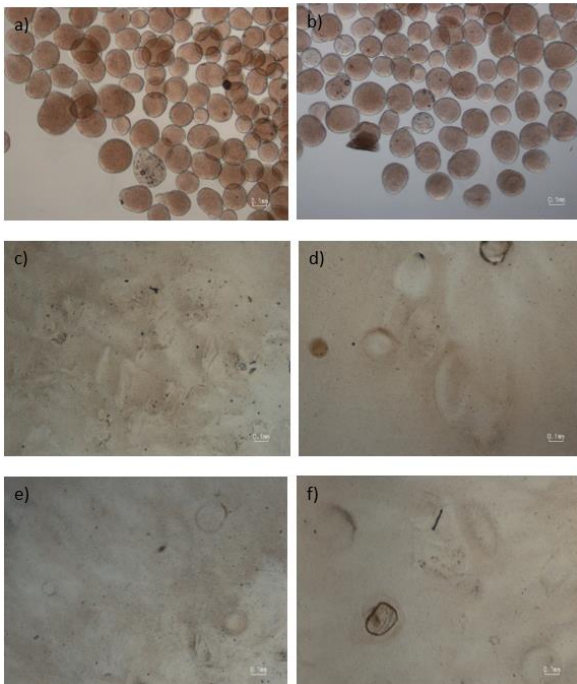
a,b) Agua, 179,39  $\mu$ m. b) Medio RPMI, 318,50  $\mu$ m. c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 279,88  $\mu$ m.

- 7 horas



a,b) Agua, 176,86  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI, 405,40  $\mu\text{m}$ . e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 368,28  $\mu\text{m}$ .

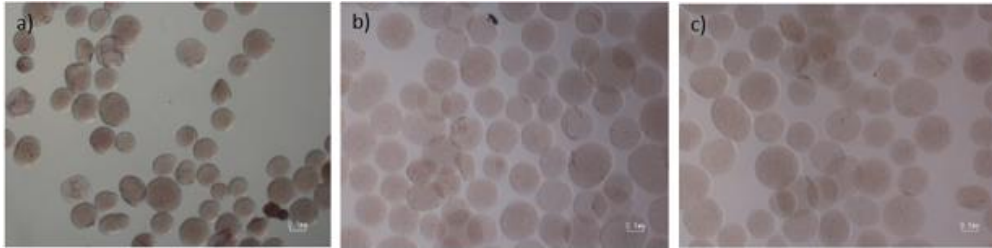
- 22 horas



a,b) Agua, 179,26  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI. e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa.

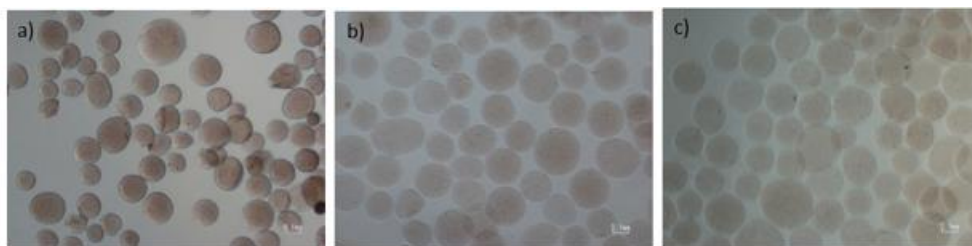
Microesferas con recubrimiento de 3 bicapas Gela/HA sin entrecruzar (3L):

- 0 horas



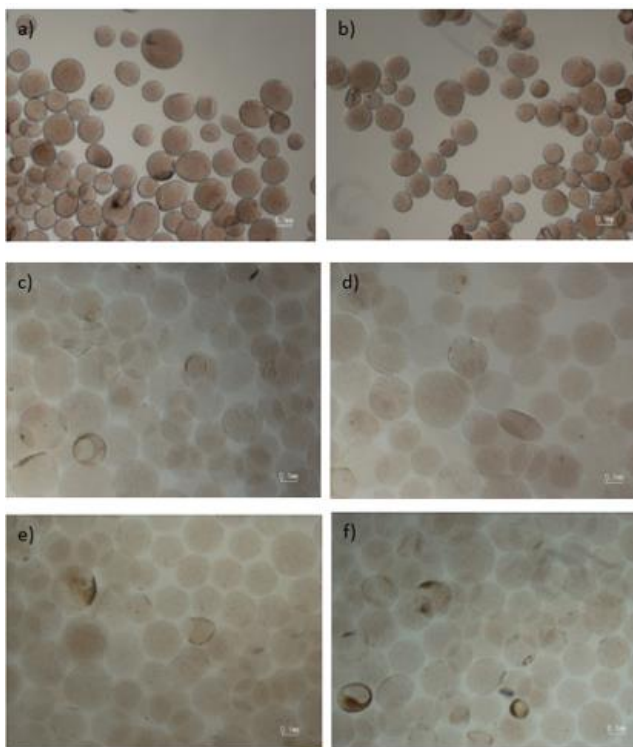
a) Agua, 158,54 µm. b) Medio RPMI, 214,35 µm. c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 214,18 µm.

- 2 horas



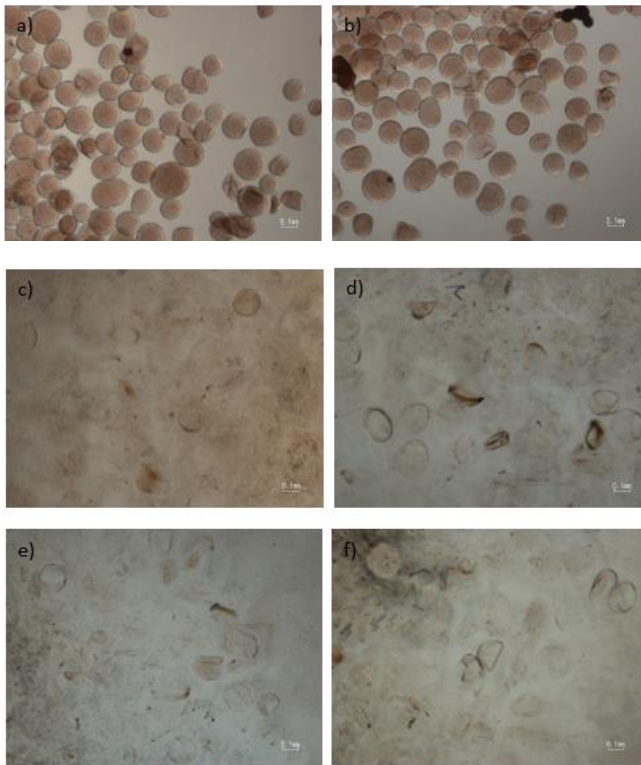
a) Agua, 163,42 µm. b) Medio RPMI, 207,25 µm. c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 218,73 µm.

- 7 horas



a,b) Agua, 163,05 µm. c,d) Medio RPMI, 239,70 µm. e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 249,61 µm.

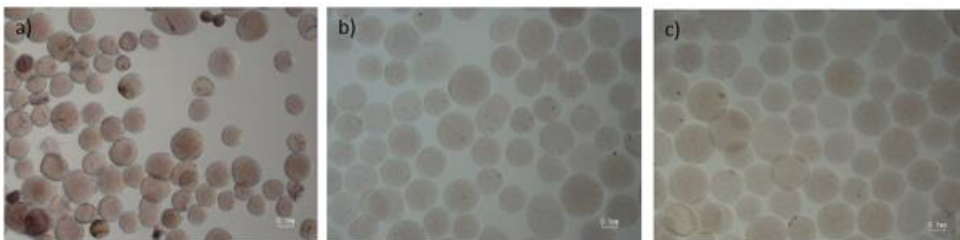
- 22 horas



a,b) Agua, 156,69  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI. e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y collagenasa.

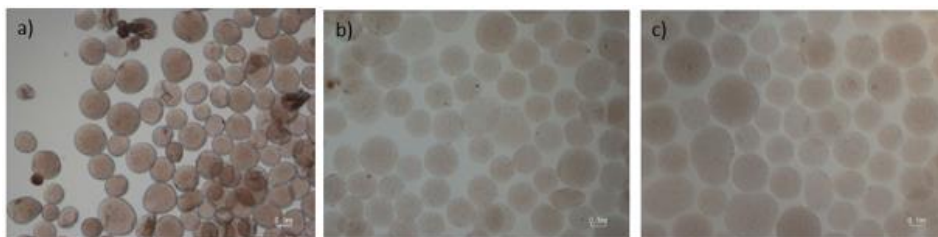
Microesferas con recubrimiento de 3 bicapas Gela/HA entrecruzadas (3T):

- 0 horas



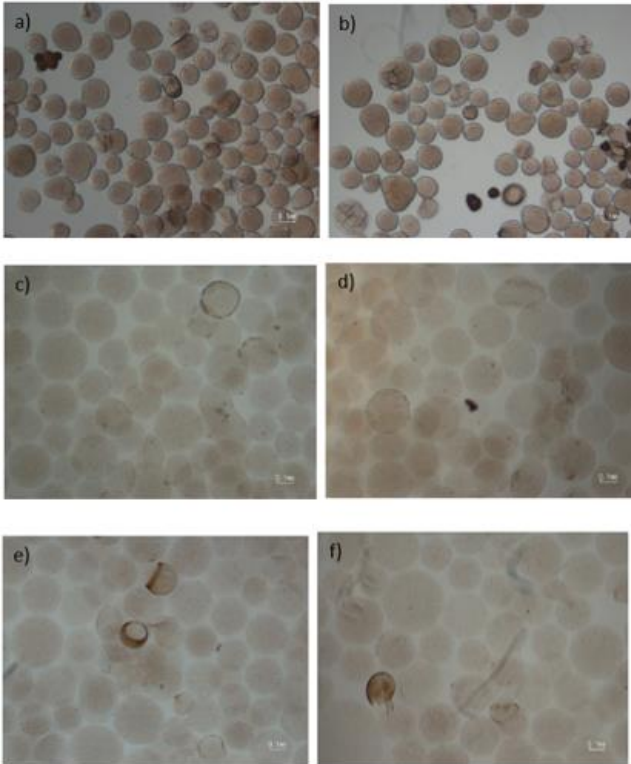
a) Agua, 156,38  $\mu\text{m}$ . b) Medio RPMI, 214,39  $\mu\text{m}$ . c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y collagenasa, 227,73  $\mu\text{m}$ .

- 2 horas



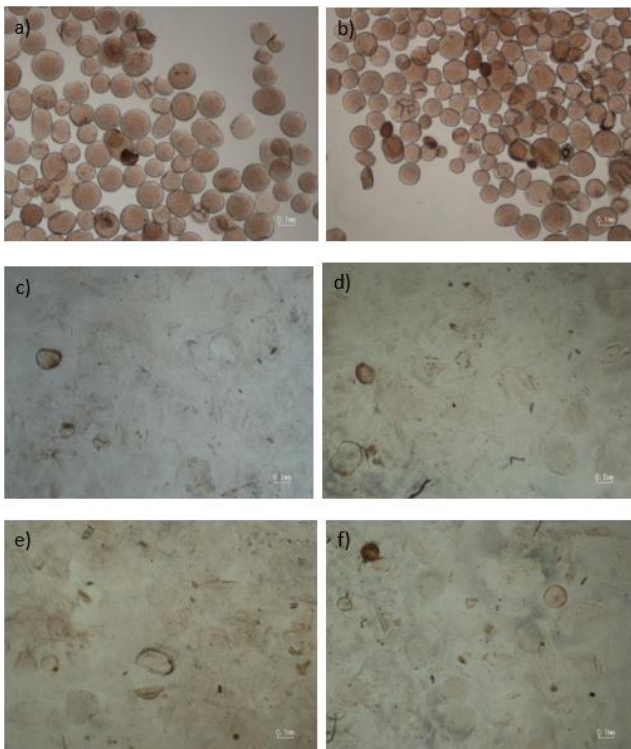
a) Agua, 161,64  $\mu\text{m}$ . b) Medio RPMI, 222,39  $\mu\text{m}$ . c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y collagenasa, 227,69  $\mu\text{m}$ .

- 7 horas



a,b) Agua, 160,48  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI, 259,52  $\mu\text{m}$ . e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 258,20  $\mu\text{m}$ .

- 22 horas

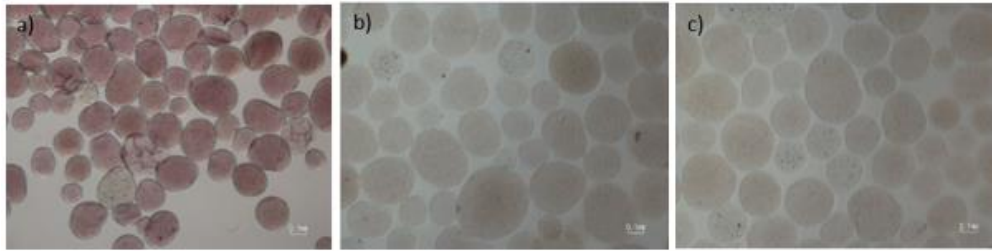


a,b) Agua, 157,04  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI. e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa.



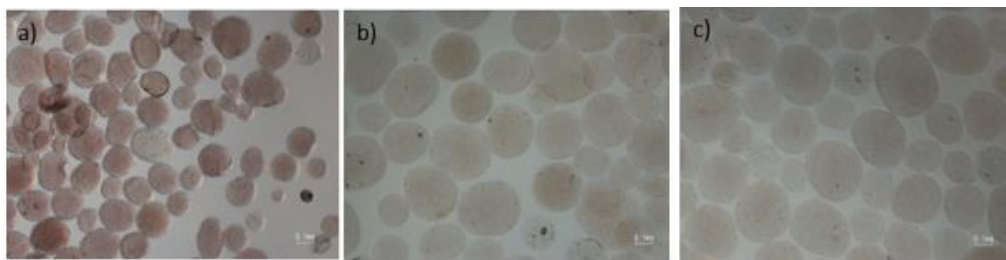
Microesferas con recubrimiento de 6 bicapas GeIA/HA sin entrecruzar (6L):

- 0 horas



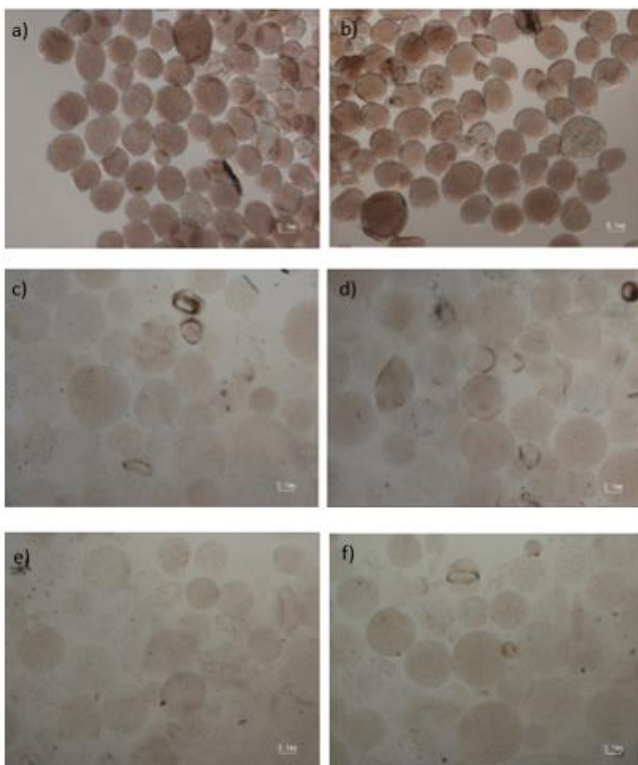
a) Agua, 190,48  $\mu\text{m}$ . b) Medio RPMI, 256,20  $\mu\text{m}$ . c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 252,31  $\mu\text{m}$ .

- 2 horas



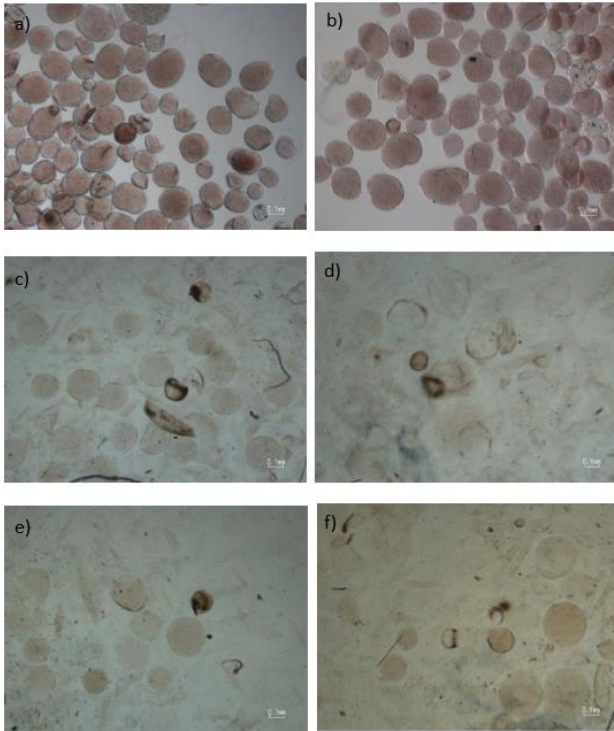
a) Agua, 190,00  $\mu\text{m}$ . b) Medio RPMI, 259,93  $\mu\text{m}$ . c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 250,05  $\mu\text{m}$ .

- 7 horas



a,b) Agua, 191,36  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI, 279,11  $\mu\text{m}$ . e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 276,76  $\mu\text{m}$ .

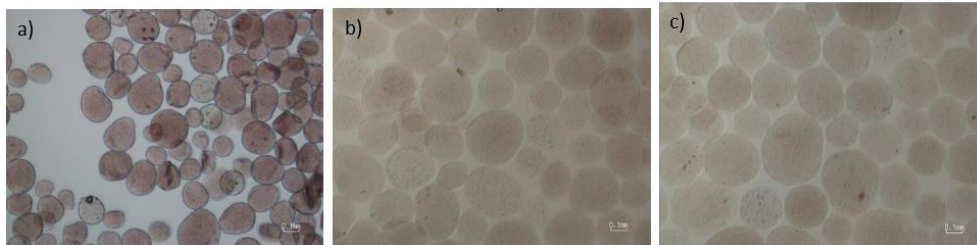
- 22 horas



a,b) Agua, 187,94  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI. e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa.

Microesferas con recubrimiento de 6 bicapas Gela/HA entrecruzadas (6T):

- 0 horas



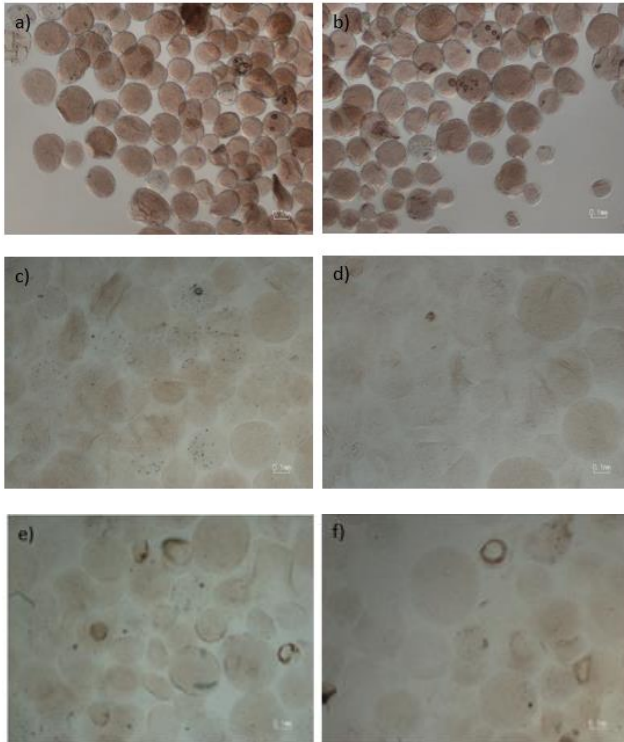
a) Agua, 182,31  $\mu\text{m}$ . b) Medio RPMI, 262,64  $\mu\text{m}$ . c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 270,17  $\mu\text{m}$ .

- 2 horas



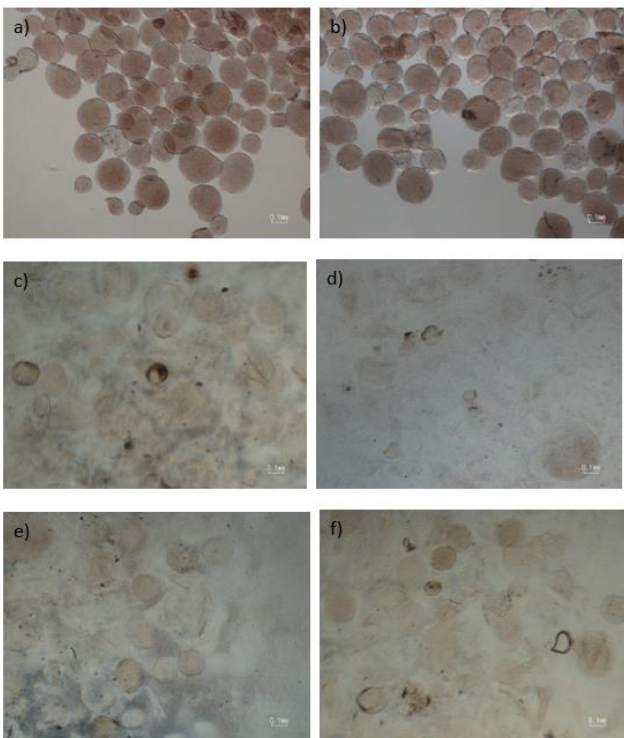
a) Agua, 178,88  $\mu\text{m}$ . b) Medio RPMI, 278,82  $\mu\text{m}$ . c) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 286,83  $\mu\text{m}$ .

- 7 horas



a,b) Agua, 183,11  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI, 278,31  $\mu\text{m}$ . e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa, 284,90  $\mu\text{m}$ .

- 22 horas



a,b) Agua, 180,44  $\mu\text{m}$ . c,d) Medio RPMI. e,f) Medio RPMI suplementado con hialuronidasa y colagenasa.