

Resumen

La mayoría de las terapias contra el cáncer de mama que se utilizan actualmente en la práctica clínica se centran en atacar las células tumorales. Sin embargo, los nuevos avances en el campo de la inmunología han resaltado el papel principal del microambiente tumoral en la modulación tumoral. Específicamente, los fibroblastos asociados al cáncer desempeñan un papel importante en la progresión tumoral, la modulación de la inmunidad tumoral y la resistencia a la terapia. Por ello, esta tesis doctoral titulada “Nanopartículas de sílice mesoporosas dirigidas al microambiente tumoral como herramienta para el tratamiento del cáncer de mama” se centra en el diseño de un nanodispositivo dirigido a los fibroblastos asociados al cáncer y en la evaluación de su potencial como nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama.

Se diseñó y sintetizó una nanopartícula utilizando nanopartículas mesoporosas de sílice como soporte, cargadas con doxorubicina y funcionalizadas con un péptido ligando de FAP- α (NP-FAP-DOX). La caracterización de NP-FAP-DOX mostró una liberación controlada de la carga y un perfil no tóxico *in vitro*.

Los estudios *in vitro* evaluaron la eficacia de las nanopartículas para dirigirse a FAP- α , la citotoxicidad celular y la penetrabilidad tumoral en las líneas celulares de cáncer de mama, en los fibroblastos asociados al cáncer derivados de biopsias de pacientes con cáncer de mama triple negativo y en los organoides derivados de pacientes con cáncer de mama. Estos estudios demostraron que NP-FAP-DOX se dirigió eficazmente y produjo un efecto citotóxico en células de cáncer de mama con expresión positiva de FAP- α , así como en fibroblastos asociados al cáncer. Además, la NP-FAP-DOX presentó una buena eficiencia de penetración en los organoides derivados de paciente, manteniendo así la acción dirigida y el efecto citotóxico en este modelo tridimensional.

Finalmente, se evaluó la eficacia de NP-FAP-DOX *in vivo* en un modelo murino de cáncer de mama triple negativo. La NP-FAP-DOX mostró una buena capacidad para atacar tumores y una administración eficaz de fármacos, lo que dio como resultado un efecto antitumoral *in vivo*. Además, el tratamiento *in vivo* con NP-FAP-DOX se dirigió eficazmente a los fibroblastos asociados al cáncer y los eliminó, lo que llevó a la remodelación del microambiente tumoral y a la activación de la respuesta inmunitaria del tumor. Específicamente, este tratamiento promovió la infiltración de linfocitos, aumentó el porcentaje de células asesinas naturales y disminuyó los macrófagos M2, lo que llevó a un aumento de la proporción M1/M2 en los tumores. Además, las

nanopartículas mejoraron el perfil terapéutico y de seguridad del fármaco libre, previniendo la toxicidad cardíaca y sistémica inducida por doxorubicina.

Con todo, estos resultados demostraron el potencial de los nanodispositivos diseñados como un nuevo sistema de administración de fármacos dirigido para el tratamiento del cáncer de mama. Estas nanopartículas pueden mejorar la eficacia de la administración de fármacos, superar los efectos secundarios adversos y mejorar la eficacia de la terapia mediante la modulación del microambiente tumoral.