

Resumen

El desarrollo de nuevas metodologías para la detección y tratamiento del cáncer pasa por la necesidad de minimizar los efectos secundarios de las terapias actuales. En este campo, la nanotecnología permite diseñar y fabricar vehículos de agentes terapéuticos y/o de diagnóstico que pueden dirigirse selectivamente al tejido patológico y responder a estímulos específicos que permiten ejercer un control estricto sobre la actividad biológica de estos sistemas.

En este contexto, en la presente tesis doctoral se aborda el diseño, síntesis y validación biológica de sistemas basados en nanopartículas de redes organometálicas (nanoMOFs). El objetivo general es el estudio y evaluación del potencial de los nanoMOFs como componentes estructurales de vehículos destinados a aplicaciones biomédicas, concretamente a la difusión intracelular de fármacos y a la mejora de la resolución de imagen clínica. Dicho planteamiento da lugar a dos retos principales:

- Desarrollar sistemas estables basados en nanoMOFs de Fe^{3+} para la difusión intracelular de fármacos antitumorales.
- Desarrollar sistemas estables basados en nanoMOFs de Fe^{3+} y Gd^{3+} para la obtención de nuevos agentes de contraste para mejorar la imagen por resonancia magnética.

Para implementar el primero de estos retos, se han preparado materiales para liberación controlada de camptotecina (CPT) basados en nanoMOFs funcionalizados con grupos amino, MIL-100(Fe) y MIL-101(Fe) nanoMOF a los cuales se une CPT mediante enlace covalente sobre los grupos amino, ya sea por amidación o por química click. Los derivados del MIL-101(Fe)

cargados con CPT presentan una internalización celular mejorada debido a su potencial ζ positivo y una fuerte respuesta al pH ácido, aumentando la descarga del fármaco de 2 a 4 veces a pH 5, lo que estimula la liberación intracelular por actividad endosomolítica. En general, estos nanoMOFs constituyen un vehículo apropiado para la difusión segura de CPT, con gran potencial para su uso *in vivo*.

Respecto del segundo reto, se han desarrollado diversos agentes de contraste para imagen por resonancia magnética basados en un MOF análogo del azul de Prusia, $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, capaces de mejorar tanto la relajatividad longitudinal (T_1), como la transversal (T_2). Mediante reacción del $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ con silicato en medio alcalino se han obtenido nanopartículas monodispersas de óxido de Gd-Si conservando la morfología original, con valores de T_1 y T_2 *in vitro* superiores a las disoluciones comerciales de quelatos de Gd^{3+} y excelente estabilidad en fluidos fisiológicos. Asimismo, se ha obtenido un nuevo material híbrido por recubrimiento de las nanopartículas de $\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ con una delgada capa de sílice, por hidrólisis y polimerización del silicato a pH neutro. Dicho material presenta valores de T_1 un orden de magnitud superior a los sistemas basados en quelatos de Gd^{3+} y un contraste positivo mucho más fuerte en imágenes de resonancia *in vitro* e *in vivo*, debido al efecto sinérgico entre los centros magnéticos de Gd^{3+} y Fe^{3+} estrechamente conectados a través de enlaces tipo ciano en una estructura cristalina muy compacta. Además, estas nanopartículas presentan una composición muy homogénea y una relación atómica de Gd:Fe constante, proporcionando excelente reproducibilidad en la señal.