

Resumen

La presente tesis doctoral, titulada “Diseño y desarrollo de nuevos nanodispositivos con puertas biomoleculares para la liberación dirigida y controlada de fármacos”, está centrada en el diseño, síntesis, caracterización y evaluación *in vitro* de nuevos nanosistemas híbridos orgánicos-inorgánicos como estrategias innovadoras para la administración dirigida y controlada de moléculas terapéuticas.

El primer capítulo de este trabajo es una introducción general que define el contexto en el que se sitúan los proyectos llevados a cabo a lo largo de esta tesis. En particular, se describe el concepto de nanomedicina, así como las principales estrategias para el desarrollo de dispositivos nanofarmacéuticos eficientes y los desafíos que esto conlleva. Además, se presentan brevemente los materiales mesoporosos de sílice.

Sucesivamente, se presentan los objetivos generales que se abordan en los siguientes capítulos experimentales.

El tercer capítulo se centra en el desarrollo de un sistema de administración dirigida al Toll-like receptor 3 (TLR3), basado en nanopartículas mesoporosas de sílice funcionalizadas con el RNA sintético de doble cadena ácido polinosínico-policitídílico (poly(I:C)). El poly(I:C) ha mostrado efectos citotóxicos en diferentes tipos de cáncer, y los resultados obtenidos en este trabajo demuestran su capacidad de desencadenar respuestas apoptóticas en células de cáncer de mama, gracias a su interacción con TLR3. Asimismo, la carga del antibiótico antraciclínico doxorubicina en los mesoporos, ha permitido conseguir un efecto terapéutico aún más intenso. De hecho, se ha observado una mayor disminución de la viabilidad en la línea celular SK-BR3.

El capítulo cuatro muestra el diseño de una estrategia de cooperación entre nanopartículas. El objetivo de este trabajo es el de mejorar la eficacia de la aproximación terapéutica para cáncer de mama desarrollada precedentemente, a través de la combinación de dos tipos de nanopartículas mesoporosas de sílice con

puertas moleculares capaces de cooperar con el fin de conseguir un objetivo terapéutico. El primer tipo, de hecho, induce cambios que incrementan la interacción del segundo con la célula tumoral diana. Para ello, se han sintetizado nanopartículas cargadas con ácido 9-cis retinoico y funcionalizadas en su superficie con interferón- γ , y nanopartículas cargadas con el colorante sulforodamina B y con poly(I:C) anclado en superficie. Aprovechando la habilidad del interferón- γ del ácido 9-cis retinoico de aumentar la expresión del TLR3, nuestra intención era la de mejorar la interacción de las nanopartículas funcionalizadas con poly(I:C) con las células diana. Los resultados obtenidos demuestran que la estrategia de combinación propuesta realmente ha producido un aumento de los niveles de internalización de los nanodispositivos funcionalizados con poly(I:C) en el modelo celular seleccionado.

En el quinto capítulo se presenta un sistema basado en nanopartículas mesoporosas de sílice dendriméricas. El volumen de poro más amplio de este tipo de materiales hace de ellos unos dispositivos adecuados para lograr el objetivo principal de este proyecto: la administración local y la liberación controlada de moléculas de RNA pequeño de interferencia (siRNA) anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en células del epitelio pigmentado retinal. Los nanodispositivos se han sintetizado, cargado con siRNA y finalmente funcionalizado con cadenas de polietiliminina, que actúan de puerta molecular para la liberación controlada de las moléculas de siRNA y como agentes de escape endosomal para su liberación en el citosol. Los resultados obtenidos en el silenciamiento de VEGF en las células ARPE-19 resaltan el considerable potencial del sistema diseñado como transportador de siRNA.

Las conclusiones generales en relación con los trabajos recopilados en esta tesis se resumen en el capítulo seis.