

RESUMEN

Los tratamientos en los que se utilizan Polímeros Terapéuticos ofrecen numerosas ventajas en comparación con los tratamientos convencionales y otros enfoques de nanomedicina. Entre estas ventajas se puede destacar la especificidad para cruzar ciertas barreras biológicas y su capacidad de acumulación pasiva en tumores. Además, la conjugación de fármacos a polímeros ofrece ventajas adicionales tales como una farmacocinética mejorada, multivalencia, co-entrega de fármacos en la proporción deseada y liberación/activación específica en el sitio de acción requerido a través de la aplicación de enlaces polímero-fármaco que responden a estímulos fisiológicos. Uno de los tipos más importantes de polímeros que se utiliza para la administración de fármacos pertenecen a los polielectrolitos polipeptídicos. Su uso se debe principalmente, a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, multivalencia y versatilidad estructural, así como a la plasticidad sintética en la modificación de cadenas laterales.

La aplicación conjunta de ciencia de polielectrolitos con otras ramas de la química es muy prometedora; sin embargo, aún permanece en un estadio temprano en su desarrollo. Esto es debido a que, el control del autoensamblaje de polielectrolitos sigue siendo una tarea complicada y la investigación en esta área puede resultar muy laboriosa a la hora de encontrar sistemas biocompatibles más avanzados con un único perfil de acción y por supuesto, se abre un nuevo campo de estudio sobre las nuevas propiedades desconocidas de estos. Este tema es novedoso por la posibilidad de realizar diferentes estudios de combinación de polielectrolitos con residuos supramoleculares y representa el estudio de nuevas arquitecturas potencialmente más complicadas.

En la presente tesis doctoral se estudiarán el desarrollo de sistemas de administración de fármacos basados en polielectrolitos supramoleculares con un alto grado de control sobre las propiedades fisicoquímicas, centrándose principalmente en el control de la forma y el tamaño. Se han estudiado en profundidad varias familias de poliglutamatos de forma estrella con núcleos de diferente hidrofobicidad para determinar cómo la estructura del núcleo y la longitud de la cadena de polielectrolitos afectan el mecanismo de autoensamblaje.

Una vez que se definieron estas correlaciones, se seleccionaron los candidatos más prometedores para la preparación de dos sistemas de transporte de fármacos que consisten en partículas esféricas o en forma de cilindro. Finalmente, también se realizó la conjugación de varios fármacos (fasudil y dinaciclib) como agentes únicos o en combinación a través de diferentes enlaces biodegradables. Las propiedades fisicoquímicas y la actividad *in vitro* de los conjugados se estudiaron en profundidad y actualmente se están llevando a cabo experimentos *in vivo* en un modelo de cáncer de mama metastásico triple negativo ortotópico preclínicamente relevante, con los conjugados previamente seleccionados.