

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Los tratamientos anticancerígenos generalmente usados tienen diversos efectos secundarios producidos por su baja especificidad. Esta es una de las razones por las que se sigue en continua búsqueda de nuevos tratamientos.

Dentro de estas nuevas investigaciones se encuentra el extenso campo de la nanomedicina, es decir, el estudio de nuevos materiales a escala nanométrica. Esta permite reducir dichos efectos secundarios aumentando la selectividad y especificidad de los tratamientos. Dentro de los nanomateriales se encuentran las nanopartículas de upconversion que son capaces de absorber luz en e. infrarrojo cercano y emitirla en la región ultravioleta-visible.

Por otro lado, desde el principio de la historia de la medicina la luz se ha empleado como forma de tratamiento teniendo un rol muy importante. Un inconveniente para dichos tratamientos suele ser la necesidad de emplear luz de la región ultravioleta-visible, pues las biomoléculas son capaces de absorber y produce daño celular.

En este contexto, la presente Tesis Doctoral se centra en el estudio de nuevas formas de tratamiento anticancerígeno combinando nanomedicina y luz. Para ello se han desarrollado nuevos fármacos fototóxicos y nuevos materiales capaces de ser activados mediante luz infrarroja cercana.

En primer lugar, se ha llevado a cabo la síntesis de nuevas fluoroquinolonas. Fármacos antibióticos y anticancerígenos con capacidad fotogenotóxica (Capítulo 3 de la Tesis). Se han estudiado sus características fotofísicas y fotoquímicas, además de su capacidad de producir mayor fototoxicidad que fluoroquinolonas previamente descritas en células mediante la aplicación de luz ultravioleta.

En base a los resultados obtenidos se ha realizado un estudio de las diferencias entre las interacciones de dichas fluoroquinolonas y biomoléculas como ADN y proteínas y la reactividad de sus intermedios foto-generados en el Capítulo 4.

Tras conocer en profundidad la capacidad fototóxica de los nuevos fármacos se ha realizado el diseño de un nanosistema compuesto por fluoroquinolonas y nanopartículas de upconversion en el Capítulo 5, demostrando la capacidad de fototoxicidad de dicho sistema. De esta forma se consigue aplicar fármacos con demostrada actividad fototóxica de una manera selectiva y sin el empleo de luz ultravioleta.

Por otro lado, la aplicación de fármacos ya conocidos, y sin capacidad fototóxica, mediante la formación de profármacos abre una puerta a la administración selectiva de dichos fármacos. Los profármacos consisten en la unión fotolábil de una molécula capaz de ser activada por luz y el fármaco de interés. En el Capítulo 6 se ha realizado la síntesis de un profármaco formado por derivados de la cumarina como molécula fotoactivable y colchicina como fármaco. Además, han realizado estudios fotofísicos para esclarecer la razón de la no liberación del fármaco deseado en comparación con otro profármaco capaz de producir liberación.

Finalmente, en el Capítulo 7 se explora la síntesis de un nuevo nanosistema formado por el profármaco, formado por un derivado de la cumarina y clorambucilo, y nanopartículas de upconversion. La adición de albúmina sérica humana como cobertura de las nanopartículas cumple la doble función de conseguir nanopartículas biocompatibles y ser el lugar de carga del profármaco.