

Resumen

La presente tesis doctoral titulada “Mesoporous silica and gold-based nanodevices: new controlled delivery platforms for biomedical applications” se centra en el diseño, síntesis, caracterización y evaluación de distintos nanodispositivos híbridos orgánico-inorgánicos. En concreto, se utilizan como soporte nanopartículas mesoporosas de sílice y nanopartículas de oro para su aplicación biomédica, en concreto en el campo del cáncer de mama.

En el primer capítulo se introduce el marco general en el que se engloban los estudios realizados. Se presentan los conceptos relacionados con nanotecnología y nanomedicina, así como la interacción de las nanopartículas a nivel biológico con el organismo y las células. Finalmente, se introducen conceptos básicos del cáncer de mama y la aplicación de nanomateriales como terapia.

A continuación, en el segundo capítulo, se exponen los objetivos de la presente tesis doctoral que son abordados en los siguientes capítulos experimentales.

En el tercer capítulo se describe el primer nanomaterial para la liberación controlada de dos inhibidores (navitoclax y S63845) de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2. Este sistema se ha diseñado con el objetivo de superar la resistencia a navitoclax en un modelo celular de cáncer de mama triple negativo. En concreto, se han preparado nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con navitoclax y S63845, y funcionalizadas con un aptámero dirigido a la proteína de superficie MUC1, que actúa como puerta molecular. En este trabajo hemos demostrado que las nanopartículas diseñadas son internalizadas preferentemente por células tumorales de cáncer de mama. También hemos demostrado la capacidad de las nanopartículas de revertir la resistencia a navitoclax en un modelo celular de cáncer de mama triple negativo. Además, ponemos de manifiesto la disminución del principal efecto adverso (trombocitopenia) asociado a la administración del navitoclax en su formulación libre, gracias a la encapsulación en las nanopartículas.

En el capítulo cuatro se presenta un sistema sensible a pH para la liberación controlada de un cargo fluorescente y la maquinaria de edición génica basada en el sistema CRISPR/Cas9, dirigido a la edición del gen codificante de la proteína fluorescente verde (GFP, del inglés *green fluorescent protein*). El nanodispositivo está constituido por nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con rodamina B, funcionalizadas con polietilenimina y revestidas con el plásmido codificante del sistema CRISPR/Cas9. En este trabajo se ha demostrado el escape lisosomal de

las nanopartículas, mediado por el efecto esponja de protones de la PEI. Asimismo, mostramos un nanodispositivo pionero en su campo, basado en nanopartículas mesoporosas de sílice, capaz de realizar la doble función de llevar a cabo la edición del gen codificante de GFP y la liberación exitosa del cargo fluorescente.

En el quinto, y último, capítulo experimental se propone una nueva aproximación para realizar una terapia enzimática prodroga empleando nanopartículas de oro como transportadores enzimáticos. En este caso, se aborda la funcionalización de nanopartículas de oro con la enzima peroxidasa de rábano (HRP, del inglés *horseradish peroxidase*), capaz de transformar la prodroga inocua ácido indol-3-acético en especies radicales que resultan tóxicas para las células tumorales. En este capítulo se ha demostrado el efecto terapéutico del nanodispositivo en combinación con la prodroga en modelos celulares de cáncer de mama de los subtipos luminal A y triple negativo. Además, se ha confirmado la eficacia terapéutica del sistema en esferoides tumorales formados por células de cáncer de mama triple negativo.

Por último, se presentan en el capítulo seis las conclusiones extraídas del desarrollo de esta tesis doctoral. Los resultados obtenidos en este trabajo contribuirán al desarrollo de nuevos nanomateriales inteligentes con aplicación en diversas áreas de la nanomedicina.