

## RESUMEN

Los tumores malignos del cerebro y del sistema nervioso central representan el 21% de los tumores en niños y son la segunda causa principal de muerte por cáncer pediátrico después de la leucemia. La tasa de supervivencia de gliomas de bajo grado a cinco años con quimioterapia estándar es un 95 %. Desafortunadamente, los gliomas de alto grado siguen siendo incurables y poseen altas tasas de mortalidad: una supervivencia a cinco años del 4,7 % para pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) y menos de un año en pacientes con glioma pontino intrínseco difuso (DIPG). Los bajos niveles de penetración del fármaco a través de la barrera hematoencefálica y la baja tasa de supervivencia asociada resaltan en la necesidad de nuevas propuestas de tratamiento para esta necesidad clínica no cubierta.

La administración intranasal ofrece un enfoque no invasivo prometedor que elude el metabolismo hepato-gastrointestinal y la barrera hematoencefálica, constituyendo una ruta directa de la nariz al cerebro. Los materiales basados en polipéptidos y, en particular, los poliglutamatos (PGA) representan excelentes candidatos para la administración de agentes terapéuticos en el cerebro debido a su biodegradabilidad y multivalencia, lo que permite la unión covalente de fármacos y grupos directores que puedan contribuir a cruzar las diferentes barreras biológicas existentes desde la nariz hasta el cerebro. La conjugación covalente del agente terapéutico a la cadena polimérica ofrece una estabilidad prolongada en la circulación sanguínea y un mayor control sobre la liberación del fármaco en el microambiente tumoral si se diseña adecuadamente teniendo en cuenta estímulos endógenos como el pH ácido, el aumento del entorno reductivo o la sobreexpresión de proteasas específicas.

Esta tesis se centra en el diseño racional y desarrollo de nuevos conjugados PGA-fármaco y una plataforma intranasal segura y eficiente para la administración dirigida y la liberación del fármaco en el cerebro como tratamiento del glioma pediátrico. Se desarrolló una familia de conjugados de poliglutamatos que incorporan palbociclib, un inhibidor de CDK, utilizando diferentes espaciadores sensibles a estímulos, así como diferente carga de fármacos. La importancia de la conformación, geometría y topología del transportador en sistemas de administración de fármacos a menudo se pasa por alto y/o se investiga de manera inadecuada, lo que lo convierte en un área de investigación intrigante con el potencial de descubrir aspectos cruciales de dichos sistemas para su diseño racional. En esta tesis, estudiamos el efecto de la conjugación de un fármaco hidrofóbico – palbociclib sobre la conformación en solución de PGAs lineales y en forma de estrella. Con dispersión de rayos X de ángulo pequeño y difracción circular, demostramos la evolución del conjugado polipeptídico al aumentar la carga de fármaco. Además, establecimos el vínculo entre la conformación de los conjugados y su actividad biológica en células GBM y DIPG derivadas de pacientes. Nuestros hallazgos ilustran la necesidad de una comprensión profunda de las propiedades fisicoquímicas de los nanosistemas estudiados que pueden ayudar a predecir su resultado biológico.

Para el cribado rápido y la validación de la formulación intranasal, establecimos con éxito una plataforma de detección ex vivo basada en células de difusión verticales de Franz con mucosa nasal de oveja. Varios sistemas basados en PGA lineal y en forma de estrella modificadas con diferentes ligandos (incluyendo el ácido docosahexaenoico, ácido hialurónico (HA), odorranalectina), así como sistemas entrecruzados del PGA en forma de estrella y la mezcla física con un HA entrecruzado (HA-CP®). A continuación, se realizó estudios de biodistribución mediante administración intranasal de los candidatos seleccionados, seguidos de la cuantificación ex vivo con la técnica IVIS y el ensayo de fluorescencia estándar después de la homogeneización de órganos y los estudios histológicos del cerebro. Los datos obtenidos mostraron claramente la presencia de las diferentes plataformas en el cerebro e, su internalización en células del bulbo olfativo y, lo que es más interesante, una buena difusión en el cerebro a través de diferentes áreas, llegando incluso a detectarse en el hipocampo. Los candidatos seleccionados se han escalado y en la actualidad su evaluación biológica en un modelo in vivo está en curso. En conclusión, se ha diseñado, desarrollado y validado diferentes plataformas basadas en PGA capaces de llegar al cerebro a través de la administración intranasal, constituyendo una base prometedora para el tratamiento de múltiples trastornos relacionados con el cerebro.