ENGINEERING LIPID NANOCAPSULE SYSTEMS FOR INTRACELLULAR DELIVERY OF ANTICANCER DRUGS.

Resumen

Con el avance de la nanotecnología y su aplicación en la medicina, han surgido nuevas oportunidades para el tratamiento y diagnóstico del cáncer. Los sistemas a escala nanométrica presentan una serie de ventajas respecto a las terapias convencionales como la quimioterapia, que afecta indiscriminadamente tanto a células sanas como cancerígenas, provocando una gran cantidad de efectos secundarios en los pacientes. Estos nuevos nanosistemas son capaces de detectar un cáncer en una fase muy preliminar, localizarlo con extrema precisión y tratarlo específicamente dirigiendo los fármacos a las células malignas. El objetivo de esta tesis fue desarrollar nanocápsulas lipídicas biocompatibles capaces de transportar fármacos antitumorales liposolubles para aumentar su especificidad y eficacia. Se sintetizaron nanocápsulas constituidas por un núcleo de aceite de oliva y una superficie compuesta por fosfolípidos, otros surfactantes y moléculas con grupos funcionales que añaden una alta versatilidad en cuanto a la modificación superficial, permitiendo la vectorización de los sistemas. Las células tumorales sobreexpresan determinados receptores de membrana como por ejemplo los receptores de ácido fólico, entre otros. Para dirigir las nanocápsulas a las células tumorales se desarrollaron dos estrategias de vectorización, una mediante la modificación de la superficie con ácido fólico y otra mediante la unión de distintos anticuerpos monoclonales. Las nanocápsulas se caracterizaron físico-químicamente en condiciones fisiológicas y se estudiaron in vitro en distintas líneas tumorales de cáncer de mama, colon y pulmón. En todos los casos, cuando el fármaco antitumoral fue administrado dentro de las nanocápsulas, su eficacia fue mayor en comparación con el fármaco administrado libre. Además, las nanocápsulas vectorizadas mostraron una capacidad de liberar el fármaco dentro de la célula diana mayor que las no vectorizadas, demostrando que estos sistemas son muy prometedores y presentan un gran potencial para conseguir un tratamiento oncológico más específico y eficaz.

Algunas de las aportaciones más importantes derivadas de esta Tesis doctoral

1. Sánchez-Moreno P, Buzón P, Boulaiz H, Peula García JM, Ortega Vinuesa JL, Luque I, Salvati A, Marchal Corrales JA. Balancing the effect of corona on therapeutic efficacy and macrophage uptake of lipid nanocapsules. *Biomaterials* 2015; 13;61:266-278.
2. Sánchez-Moreno P, Ortega-Vinuesa JL, Boulaiz H, Marchal-Corrales JA, Peula García JM. Synthesis and characterization of lipid immunonanocapsules for directed drug delivery. Selective antitumor activity against HER2 positive breast cancer cells. *Biomacromolecules*, 2013; 14, 4248-4259.
3. Sánchez-Moreno P, Boulaiz H, Ortega-Vinuesa JL, Peula-García JM, Aránega A. Novel drug delivery system based on docetaxel-loaded nanocapsules as a therapeutic strategy against breast cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012; 27(4), 388-404.