

Tabla de contenidos ●

CAPÍTULO I ● Introducción General	1
1 Senescencia celular	3
1.1. Modelos de senescencia utilizados en investigación	5
1.2. El fenotipo senescente	6
2 Senescencia en fisiología y patología	9
3 Terapias anti- y terapias pro- senescencia	11
3.1. Palbociclib (pro-) y navitoclax (anti-)	14
4 Nanotecnología y medicina	18
4.1. El campo de la nanomedicina	20
4.2. Nanofármacos: clasificación	21
4.3. Nanofármacos aprobados por la FDA y en ensayos clínicos	24
5 La química supramolecular de los materiales híbridos orgánico - inorgánicos	26
5.1. Reconocimiento molecular y auto-ensamblaje molecular	29
6 Materiales mesoporosos como soportes inorgánicos	30
6.1. Síntesis de materiales mesoporosos de sílice	32
6.2. Funcionalización de materiales mesoporosos de sílice	34
6.3. Técnicas de caracterización de materiales mesoporosos de sílice	37
7 MSNs como sistemas estímulo-respuesta. Concepto de puerta molecular	40
7.1. Sistemas estímulo-respuesta. Concepto de puerta molecular	40
8 Nanopartículas mesoporosas como sistemas de liberación de fármacos	44
8.1. Liberación de compuestos activos: estímulos externos y estímulos internos	46
8.2. <i>Targeting</i> y entrada en la célula de las nanopartículas mesoporosas	51
8.3. Biocompatibilidad, biodistribución, biodegradabilidad y excreción de las nanopartículas mesoporosas	56
CAPÍTULO II ● Objetivos	63
CAPÍTULO III ● Síntesis y caracterización <i>in vitro</i> de nanopartículas Gal-NP para liberación controlada en células senescentes	67
Resumen del capítulo	69
1 Introducción	71
2 Objetivos	74
3 Resultados y discusión	74
Diseño del sistema	74
Síntesis de los materiales	76

Caracterización estructural de los materiales	77
Caracterización funcional de los materiales: ensayos de liberación <i>in vitro</i>	84
4 Conclusión	86
5 Sección experimental. Material y métodos	87
CAPÍTULO IV • Evaluación del <i>targeting</i> y la liberación controlada de las nanopartículas en modelos de melanoma y fibrosis pulmonar	93
Resumen del capítulo	95
1 Introducción	97
2 Objetivos	105
3 Resultados y discusión	106
Validación de la liberación específica del cargo de las Gal·NPs en modelos celulares de senescencia	106
Las nanopartículas Gal·NP(Rho) liberan el fluoróforo encapsulado en un modelo <i>in vivo</i> de xenoinjerto con tratamiento de quimioterapia	109
Las nanopartículas Gal·NP(Rho) liberan el fluoróforo encapsulado en un modelo <i>in vivo</i> de fibrosis pulmonar	112
Validación de la actividad terapéutica de las nanopartículas Gal·NP cargadas con un fármaco citotóxico en modelos celulares	115
Validación de la actividad terapéutica de las nanopartículas Gal·NP(Dox) en un modelo <i>in vivo</i> de melanoma	119
Actividad terapéutica de las nanopartículas Gal·NP(Dox) en un modelo <i>in vivo</i> de fibrosis pulmonar	122
4 Conclusión	125
5 Sección experimental. Material y métodos	127
CAPÍTULO V • Combinación nanoterapéutica de senogénesis (palbociclib) y senolisis (navitoclax) en un modelo ortotópico triple negativo de cáncer de mama	135
Resumen del capítulo	137
1 Introducción	139
2 Objetivos	144
3 Resultados y discusión	145
Palbociclib induce senescencia en células 4T1 de cáncer de mama triple negativo	145
Senolisis en células 4T1 senescentes de cáncer de mama	148
Gal·NP liberan selectivamente su carga en células 4T1 tratadas con palbociclib y mejoran la IC ₅₀ del navitoclax en células senescentes	152
Imagen <i>in vivo</i> y tratamiento de xenoinjertos 4T1 de cáncer de mama triple negativo	155
4 Conclusión	164
5 Sección experimental. Material y métodos	166

CAPÍTULO VI • Identificación de nuevos compuestos senolíticos	173
Resumen del capítulo	175
1 Introducción	177
Química combinatoria	179
Quimiotecas	181
Síntesis y deconvolución de quimiotecas solubles	183
2 Objetivos	185
3 Resultados y discusión	185
Quimioteca de hexapéptidos y diseño del ensayo de rastreo posicional	185
Cribado de la quimioteca	190
Ensayos de validación de la actividad senolítica de H8 y H14	194
4 Conclusión	197
5 Sección experimental. Material y métodos	198
CAPÍTULO VII • Conclusiones	201