



Universidad
Complutense
de Madrid



JORNADA DE MIEMBROS DEL PROYECTO VERDI CON CLINICOS DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

Día 24 de enero de 2017

9:30 horas: Dr. Joaquín Arenas y María Vallet

*Director del Instituto de Investigación del Hospital 12 de
Octubre i+12*

Investigadora Principal del Proyecto VERDI

Presentación de la Jornada.

Colaboraciones clínicas en el Proyecto VERDI

10.00 horas: Dr. José María Aguado García y Dr. Rafael San Juan Garrido

Catedrático de Medicina

Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario 12 de Octubre

Instituto de Investigación i+12, Madrid

**Isabel Izquierdo-Montse Colilla-Adrián Rodríguez-Daniel
Lozano-Maria Vallet**

Proyecto VERDI

*Grupo de Investigación Biomateriales Inteligentes GIBI-CIBER-
BBN*

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica

Fac. Farmacia – UCM

**Nanosistemas Multifuncionales con propiedades eléctricas para el
Tratamiento de la Infección Ósea**

RESUMEN DE LA REUNION: Objetivo: Presentación al clínico experto en infecciones osteoarticulares de la Tesis Doctoral de Adrián Rodríguez Palomo, con el título “Nanosistemas Multifuncionales con propiedades eléctricas para el Tratamiento de la Infección Ósea” con tres propósitos fundamentales:

1. Discutir si los nanosistemas propuestos tienen un sentido clínico para la patología a tratar.
2. Saber si el clínico está de acuerdo en la co-dirección de la Tesis Doctoral propuesta.



3. Definir la aportación e implicación del clínico en la Tesis Doctoral.

Resumen:

Los Nanosistemas Multifuncionales para el tratamiento de la Infección ósea se diseñarán a partir de nanopartículas mesoporosas de sílice (MSNs) que actuarán como plataformas de auto-ensamblaje de distintos elementos que permitan:

- i) Targeting al hueso/biofilm/bacteria.
- ii) Dotar a los nanosistemas de capacidad multiterapéutica mediante la combinación de propiedades bioeléctricas y liberación controlada y combinada de agentes antimicrobianos.

En este sentido el Dr. San Juan comentó que hay que tener en cuenta la situación metabólica disminuida en la que se encuentran las bacterias que forman el biofilm. Así, los distintos elementos de *quorum sensing* juegan un papel esencial a la hora de diseñar terapias futuras para combatir la infección ósea.

Asimismo habló de la vía de administración, indicando que la más factible y que, de hecho, se utiliza actualmente en clínica es a nivel local. A este respecto se llegó a la conclusión de que para este propósito igual carecía de sentido el utilizar MSNs tipo Janus, ya que lo que interesa es tener el mayor número de puntos de anclaje con el biofilm bacteriano. No obstante, el Dr. San Juan remarcó que no habría que descartar la posibilidad de explorar los nanosistemas tipo Janus.

Por otra parte se habló de los tiempos requeridos de liberación de antibióticos, siendo estos muy prolongados (de incluso 8 semanas). Sin embargo es necesario evaluar si el efecto sinérgico de la aplicación de estímulos bioeléctricos y antimicrobianos podría aumentar el efecto antibiofilm y acortar la duración del tratamiento.

Respecto al targeting, es uno de los grandes retos a solventar ya que requeriría utilizar un targeting específico para cada bacteria. El Dr. San Juan hizo una interesante propuesta basada en la combinación de un targeting proteico de origen bacteriano junto con un interleukinas u otros targetings moleculares tipo la fracción de ADN 16S, que es aplicable a todas las bacterias en general. Esta estrategia aumentaría la especificidad del targeting, pero es algo que habría que estudiar y probar.

El Dr. San Juan resaltó que la mayoría de las infecciones óseas, que a su vez son las más problemáticas, son las asociadas a implantes. De hecho comentó que la osteomielitis sin cuerpo extraño es una “rareza” que sólo afecta a 2 de cada 10 casos y que principalmente se tratan de espondilitis hematógena, donde no es tan importante el biofilm ya que en este caso los antibióticos son eficientes.

Referente a la co-dirección de la Tesis Doctoral él Dr. San Juan mostró un gran interés y propuso la posibilidad de optimizar y llevar a cabo estudios *in vitro* en modelos de biofilm. Una vez que estos estudios fueran satisfactorios se procedería a evaluar los nanosistemas en modelos experimentales en colaboración con traumatólogos con los que él colabora.



11.00 horas: Dr. Federico Hawkins Carranza

Catedrático Emerito de Medicina

*Grupo de Investigación de Metabolismo Oseo y diabetes del
Instituto Biomédico del Hospital 12 de Octubre*

Soledad Librizzi

*Grupo de Investigación de Metabolismo Oseo y diabetes del
Instituto Biomédico del Hospital 12 de Octubre*

Miguel Manzano-Patricia Mora-Daniel Lozano-María Vallet

Proyecto VERDI

*Grupo de Investigación Biomateriales Inteligentes GIBI-CIBER-
BBN*

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica

Fac. Farmacia – UCM

Tratamiento de Osteoporosis con nanopartículas.

RESUMEN DE LA REUNION:

IP: María Vallet-Regí (vallet@ucm.es)

Codirectores: Federico Hawkins (Federico.hawkins@salud.madrid.org)

Miguel Manzano (mmanzano@ucm.es)

Colaboradores: Soledad Librizzi (solelibrizzi@hotmail.com)

Daniel Lozano (danlozan@ucm.es)

Doctoranda: Patricia Mora Raimundo (patmora@ucm.es)

Introducción

El objetivo fundamental del proyecto VERDI (Advanced Grant 2016, polyValent mEsopoRous nanosystem for bone DIseases)¹ se basa en diseñar y desarrollar un nanosistema multifuncional para el tratamiento de patologías óseas complejas. Dentro de estas patologías, nosotros nos vamos a centrar en el estudio del posible tratamiento de la osteoporosis con nanopartículas.

Objetivo

El objetivo de esta parte del proyecto se basa en el posible tratamiento de osteoporosis usando nanopartículas mesoporosas de sílice capaces de:

¹ Adv Grant 2016 Verdi

1. Transportar agentes antiadsorptivos
2. Transportar agentes anabólicos
3. Acumularse preferentemente en tejido óseo para mejorar la eficiencia del sistema.

Estrategia

Para llevar a cabo el objetivo anteriormente mencionado vamos a trabajar con diferentes aproximaciones, que constituirán el trabajo fundamental de la tesis de Patricia Mora.

Tipos de nanopartículas

Los nanosistemas funcionales propuestos en Verdi estarán todos basados en nanopartículas mesoporosas de sílice (MSNs, del inglés *Mesoporous Silica Nanoparticles*). Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en la síntesis, caracterización y uso como nanotransportadores de este tipo de nanopartículas.² De hecho, en los últimos años han sufrido un auténtico *boom* dentro del mundo de la biomedicina debido a su fácil síntesis y excelentes propiedades texturales (gran superficie específica y volumen de poro), lo que permite introducir una gran cantidad de moléculas diferentes en el interior de sus poros. De hecho, este tipo de nanopartículas tienen una capacidad de carga muy superior a las de nanopartículas usadas convencionalmente en nanomedicina (liposomas, nanopartículas poliméricas, etc). Adicionalmente, la morfología y dimensiones de los poros de las nanopartículas pueden ser fácilmente adaptables a las necesidades concretas de la aplicación; y lo que es más importante, se trata de nanopartículas robustas basadas en sílice, por lo que es muy fácil hacer química en su superficie para dotarlas de la funcionalidad deseada.

Nosotros vamos a trabajar con 3 tipos de nanopartículas (Figura 1) y la que mejor funcione será la seleccionada para la aplicación final.



Figura 1. Tipos de Nanopartículas que se van a explorar para el tratamiento de la osteoporosis a lo largo de Verdi.

Las nanopartículas de tipo MCM-41 son las mejor conocidas por nuestro grupo de investigación. Se trata de nanopartículas esféricas con un tamaño que ronda los 150-200 nm y que presenta una serie de poros cilíndricos longitudinales de unos 2 nm (Figura 2).

² *Recent advances in mesoporous silica nanoparticles for antitumor therapy: our contribution.* Baeza, Manzano, Colilla, and Vallet-Regí. *Biomater. Sci.*, **2016**, 4, 803

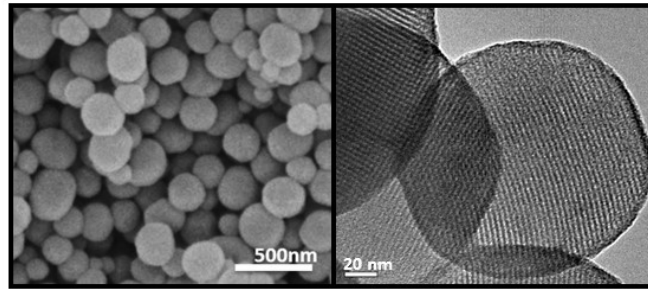


Figura 2. Imágenes de Microscopía Electrónica de Barrido (izquierda) y de Transmisión (derecha) de nanopartículas mesoporosas de sílice.

De hecho actualmente estamos colaborando con Ingenieros Químicos para escalar el proceso de producción, de forma que pronto deberíamos ser capaces de producirlas en gran escala.

También hemos comenzado a producir nanopartículas mesoporosas de sílice con la porosidad radial, lo que nos puede ofrecer distintas capacidades de carga y diferentes cinéticas de liberación.

Por último, y teniendo en cuenta que en el caso de osteoporosis la formación de hueso puede resultar un factor capital, también vamos a trabajar con nanopartículas bioactivas con un núcleo de fosfatos de calcio recubierto de sílice mesoporosa donde podremos introducir diferentes tipos de agentes terapéuticos, como veremos en las siguientes secciones.

Tipos de agentes antirresortivos

A lo largo del proyecto vamos a utilizar la alta capacidad de carga que presentan las MSNs para introducir en su interior diferentes agentes antirresortivos, como puede ser el caso de diferentes bisfosfonatos o raloxifeno (Figura 3). En este sentido, comenzaremos el trabajo introduciendo alendronato, puesto que es un bisfosfonato cuya actividad es bien conocida y podremos establecer con facilidad la cantidad de fármaco que podemos introducir en su interior y, lo que es más importante, la cinética de liberación que presenta.

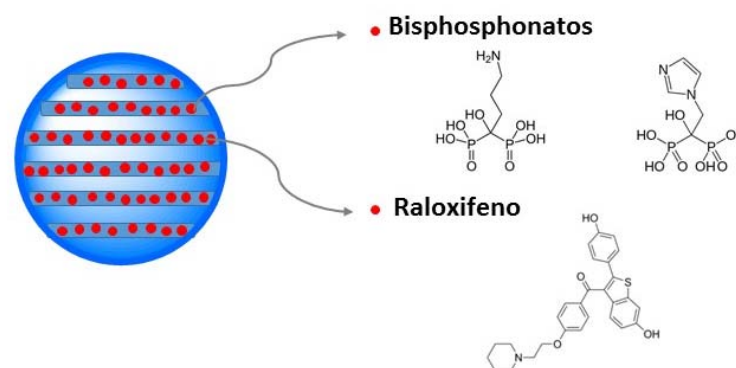


Figura 3. Diferentes antirresortivos que pueden ser introducidos en el interior de los poros de las MSNs.

También pretendemos evaluar la posibilidad de transportar antirresortivos de mayores dimensiones, como puede ser el caso del Denosumab, que es un anticuerpo monoclonal usado muy habitualmente en el tratamiento sistémico actual de la osteoporosis, o la PTHrP (fragmento 107-111) cuyo efecto antirresortivo es bien conocido. En este caso, y debido a las grandes

dimensiones de las moléculas que se pretenden transportar, estas no caben en el interior de los poros, por lo que pretendemos funcionalizar la superficie exterior de las nanopartículas con polietilenimina (PEI) (Figura 4). Se trata de una poliamina que va a ser capaz de encapsular el anticuerpo o el pentapéptido en su red de una forma efectiva, protegiéndolo de la posible degradación durante su recorrido por el torrente sanguíneo, y liberándolo en el interior de las células donde se necesita su acción.³ Obviamente Patricia tendrá que hacer un barrido de diferentes PEIs en términos de peso molecular y entrecruzamiento, para encontrar las mejores condiciones para transportar nuestras moléculas al interior de las células.

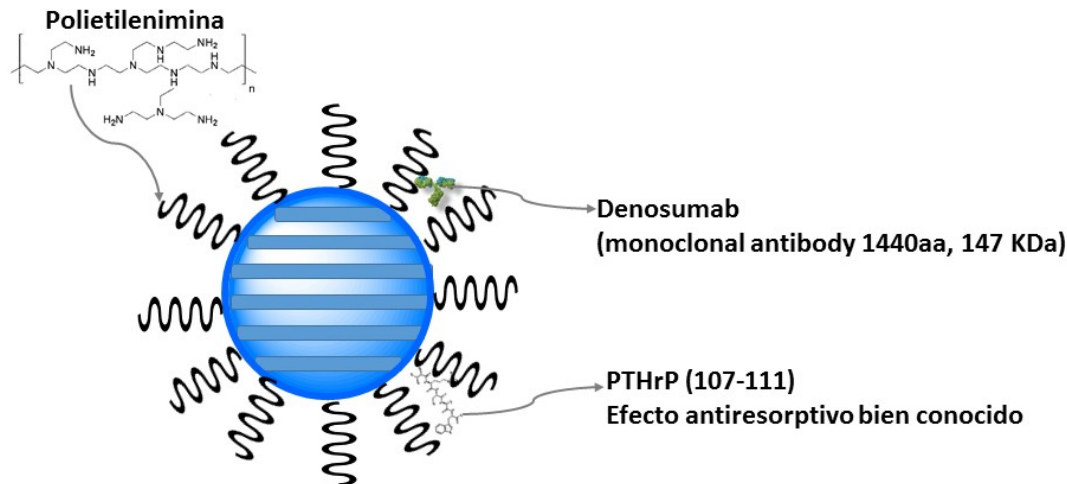


Figura 4. Representación esquemática del recubrimiento de MSNs con PEI para encapsular diferentes agentes antiresortivos de gran volumen.

Tipos de agentes anabólicos

Desde el punto de vista de los agentes anabólicos que se pretenden utilizar a lo largo del proyecto, nos vamos a encontrar con el mismo problema que en el caso de los antiresortivos, el gran tamaño de los agentes que queremos transportar. En este sentido, realizaremos una aproximación similar, funcionalizando la superficie de las nanopartículas con PEI capaz de encapsular los agentes previamente mencionados (Figura 5).

³ Engineered Design of Mesoporous Silica Nanoparticles to Deliver Doxorubicin and Pgp siRNA to Overcome Drug Resistance in a Cancer Cell Line. Huan Meng, Monty Liang, Tian Xia, Zongxi Li, Zhaoxia Ji, Jeffrey I. Zink and Andre E. Nel. *ACS Nano*. **2010**; 4(8): 4539–4550

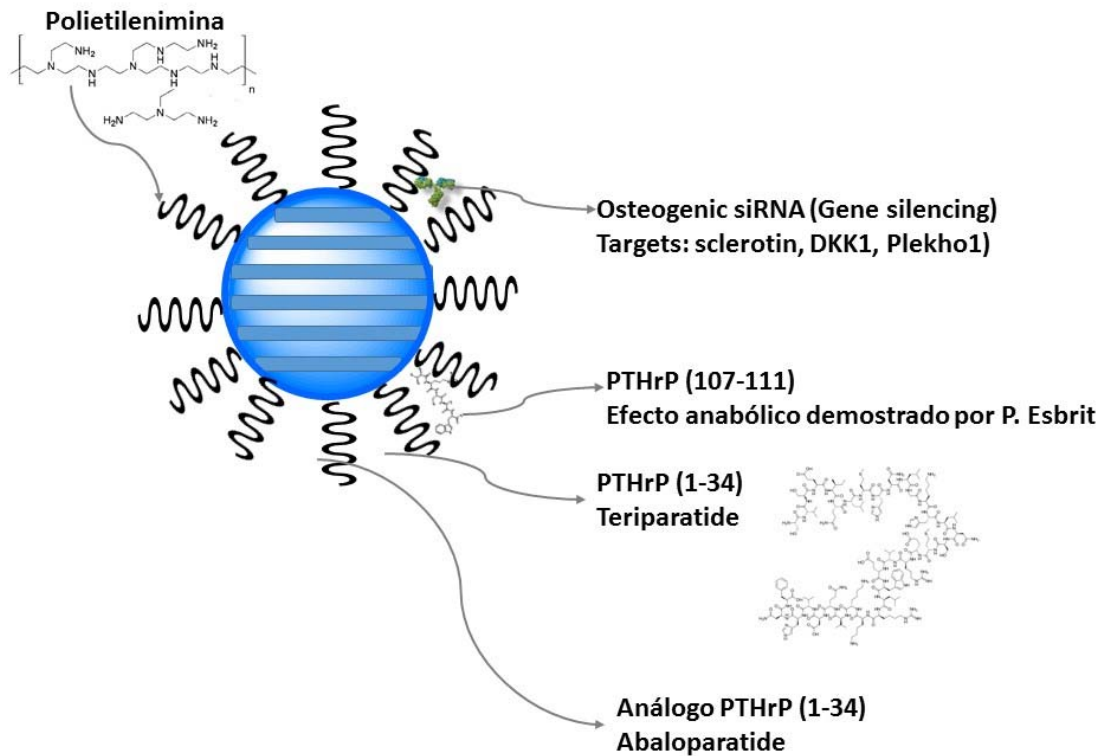


Figura 5. Diferentes agentes anabólicos que se pretenden transportar en las MSNs.

Comenzaremos la investigación transportando Teriparatide (el fragmento 1-34 de la PTH), ya que es uno de los agentes anabólicos más utilizados en la actualidad por vía sistémica. De igual forma, evaluaremos el Abaloparatide, que es un análogo del teriparatide, con los primeros 20 aminoácidos idénticos, pero con una ligera modificación que hace que sea mucho más potente, a pesar de que todavía no está aceptado por las respectivas agencias de medicamentos (FDA y EMA). Otra posibilidad consiste en el uso del fragmento 107-111 de la PTHrP, cuyo efecto anabólico ha sido caracterizado recientemente por el Dr. Pedro Esbrit. Finalmente, también pretendemos desarrollar terapias de silenciamiento génico⁴ mediante el empleo de determinados siRNA osteogénicos cuya diana son la sclerotin⁵, DKK1⁶ o el Plekho1⁷.

Agentes de targeting

Un punto importante de este proyecto se basa en la capacidad de las nanopartículas para acumularse preferentemente en tejidos óseos para poder aumentar la eficacia del tratamiento, es decir, que nuestras nanopartículas sean capaces de ir al hueso y liberar allí su carga, de forma que

⁴ Developing siRNA therapies to address osteoporosis. Yuwei Wang and David W Grainger. *Ther Deliv.* **2013**; 4(10): 1239–1246.

⁵ Sclerostin Antibody Treatment Increases Bone Formation, Bone Mass, and Bone Strength in a Rat Model of Postmenopausal Osteoporosis. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* Volume 24, Number 4, 2009

⁶ Deletion of a Single Allele of the Dkk1 Gene Leads to an Increase in Bone Formation and Bone Mass. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* Volume 21, Number 6, 2006

⁷ A delivery system targeting bone formation surfaces to facilitate RNAi-based anabolic therapy. *Nature Medicine*, 18 (2), 2012, 307-315.

los fármacos se liberen solo donde son necesarios, en lugar de estar distribuidos por todo el cuerpo. En este sentido, pretendemos utilizar diferentes agentes de targeting que tengan gran afinidad por el calcio presente en el hueso o por diferentes zonas donde se presenta una mayor resorción ósea (Figura 6).

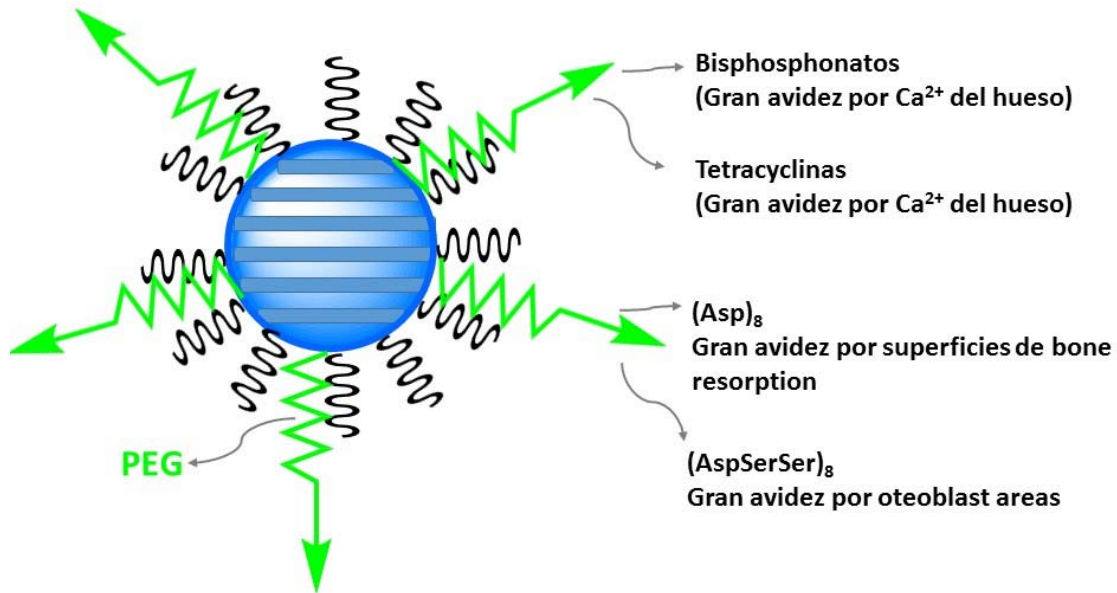


Figura 6. Diferentes estrategias de targeting que se pretenden abordar a lo largo del proyecto

12.00 horas: Dr. José Luis Rodríguez Peralto

*Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre*

Prof. Pablo L Ortiz Romero

*Servicio de Dermatología
Hospital Universitario 12 de Octubre*

Dra. Erica Riveiro

*Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre*



**Rocío Villegas- Alejandro Baeza- Rafael Castillo-Sergio
Gomez-Maria Vallet**

Proyecto VERDI

*Grupo de Investigación Biomateriales Inteligentes GIBI-CIBER-
BBN*

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica

Fac. Farmacia – UCM

**Nanocápsulas de colagenasa para el tratamiento de enfermedades que
cursan con fibrosis**

**Nanopartículas inteligentes para liberación de fármacos por activación
con luz**

RESUMEN DE LA REUNION:

El objeto de la reunión era definir los diferentes componentes del sistema que se va a emplear en el proyecto intramural GOLIATH (CIBER, 2016). Hasta la fecha de reunión se ha desarrollado la construcción de la cubierta polimérica (poli-NIPAAM) sobre las partículas híbridas que contienen nanorods de Au embebidos en sílice mesoporosa de poros radiales, proporcionada por el grupo de Luis Liz. Para completar los sistemas propuestos, empezaremos con las partículas de AuNR@SiO₂@NIPAAM preparadas, que se van a funcionalizar con un agente de vectorización y se van a cargar con un citotóxico.

Agente de vectorización: Se han considerado dos elementos de vectorización específicos para melanoma: la tirosinasa, la hormona estimulante de melanocito (α -MSH) o alguno de sus péptidos truncados. De la MSH existe un péptido His-Phe-Arg-Trp que se usa para imagen. Hay que evaluar las posibilidades de unión péptido-MSNs en base a la secuencia peptídica (GIBI). El RGD queda descartado.

Citotóxico: Debido a la baja toxicidad y facilidad de administración de inhibidores de BRAF y MEK (las líneas de melanoma a probar tienen mutado BRAF) se va optar por citotóxicos clásicos, con elevada toxicidad. Queda por decidir qué citotóxico (CNIO+h12o)

Ensayos celulares: Líneas de melanoma mutadas en BRAF, melanocito, queratinocito y fibroblasto están disponibles en el grupo de Marisol. Hay que comprobar que efectivamente las partículas con targeting internalizan preferentemente en línea de melanoma y no en las células sanas. Provisión y protocolo de cultivo de líneas celulares sanas y cancerosas de interés (CNIO+h12o).

Los ensayos de internalización celular 2D (micrografía, citometría) podemos hacerlos en la infraestructura disponible en el GIBI. Necesitaremos un lote grande de partículas fluorescentes (CIC biomaGUNE) con targeting y cubierta polimérica. (GIBI)
Determinación de la concentración óptima de trabajo.



Optimizar las condiciones de irradiación para conseguir hipertermia a la concentración óptima de trabajo: modelo de liberación de fluoróforo a la concentración de trabajo sin que haya calentamiento macroscópico por encima de 42°C. (GIBI) Se podría hacer en ausencia de células usando medio de cultivo o PBS.

Una vez optimizadas la concentración de trabajo y las condiciones de irradiación, hay que comprobar el efecto combinado de irradiación-citotóxico en modelos 2D con melanoma (GIBI). Habría que ver también comportamiento frente a líneas sanas.

Modelo 3D: Modelo de piel sintética con melanoma, melanocito, queratinocito y fibroblasto. Una vez completada la optimización 2D (CNIO+h12o). Requerirá de un lote de nanopartículas marcadas con fluoróforo para penetración y otro cargadas con el tóxico para ver muerte preferencial

13.30 horas: Dres. Jose A Lopez-Martin y Luis Paz-Ares

*Early Clinical and Translational Research Unit
Sarcoma & Melanoma Programme
Servicio de Oncología Medica
Hospital Universitario 12 de Octubre*

**Alejandro Baeza-Blanca Gonzalez-Victor Zafra-David Egea-
Maria Vallet**

*Proyecto VERDI
Grupo de Investigación Biomateriales Inteligentes GIBI-CIBER-
BBN
Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica
Fac. Farmacia – UCM*

Nanosistemas Autoensamblados con Vectorización Encriptada (NAVE) estímulo-respuesta para terapia antitumoral.

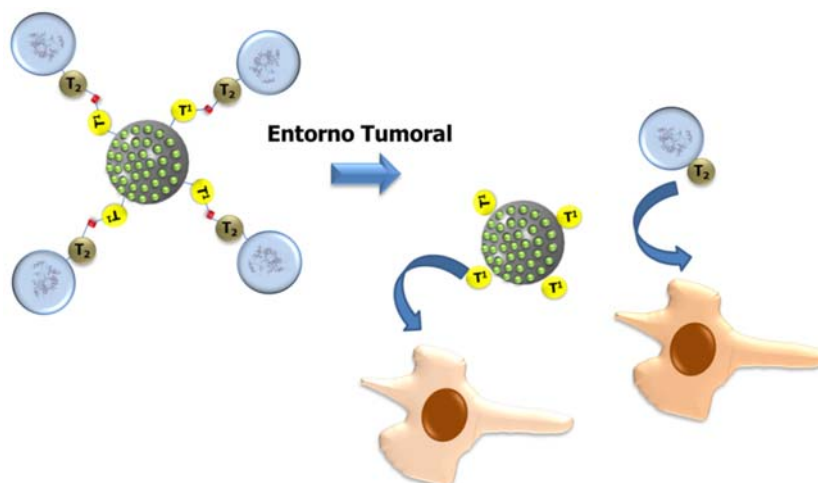
RESUMEN DE LA REUNION:

Reunión del 24 de Enero de 2017 con el Dr. Jose A Lopez-Martin sobre el proyecto “Nanosistemas Autoensamblados con Vectorización Encriptada (NAVE) estímulo-respuesta para terapia antitumoral.” enmarcado dentro de la ERC Advanced Grant “Verdi” de la Prof. María Vallet-Regí.

El objetivo de la presente tesis doctoral se centra en el desarrollo de nuevos sistemas nanométricos capaces de inducir una muerte celular significativa en diversos tumores sólidos alcanzando zonas profundas del mismo. La mayoría de las nanomedicinas selectivas que existen actualmente en el mercado o en desarrollo, presentan como seria limitación su escasa penetración en tumores sólidos. Esto se debe fundamentalmente a la existencia de una presión

intersticial que impide la difusión hacia el interior de los mismos, así como a la fuerte retención de los nanotransportadores en la primera o segunda línea tumoral del tejido afectado. Por lo tanto, abordar el desarrollo de nuevas estrategias capaces de solventar ambos problemas presenta un enorme interés para el progreso de la nanomedicina aplicada al tratamiento de tumores sólidos.

Estos nanosistemas estarán compuestos por agregados autoensamblados de tamaño controlado (siempre inferior a 300 nm). Estos sistemas pueden estar formados por nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con fármacos citotóxicos y/o nanocápsulas poliméricas que contienen en su interior macromoléculas terapéuticas (bien sean oligonucleótidos, proteínas o enzimas) según la necesidad clínica que se prenda resolver. Se diseñarán estos dispositivos para que sean capaces de circular por el torrente sanguíneo sin interactuar con el sistema fagocítico nuclear (SFN) hasta que alcance el tejido tumoral, como consecuencia del efecto de permeabilidad y retención aumentado (EPR) característico de muchos tumores sólidos. Una vez en el tejido diana, la presencia de determinados factores intrínsecos a la patología a tratar (valores ácidos de pH, presencia de determinadas enzimas, etc.) conducirá al desensamblaje de las nanopartículas que componen el agregado al mismo tiempo que se activan elementos de vectorización (targeting) encriptados capaces de reconocer las células enfermas.



Con objeto de focalizar mejor el proyecto, sería conveniente consensuar los siguientes aspectos:

1. Línea Tumoral: Tipo de línea tumoral sobre la que se va a estudiar la eficacia de la terapia. Según la línea que se escoja, hay que definir el agente de vectorización más adecuado para ella, con el fin de sintetizarlo en el laboratorio insertado en el interior del agente de entrecruzamiento. Con el fin de simplificar esta etapa, se ha pensado en utilizar oligopéptidos capaces de unirse a receptores celulares sobreexpresados en las células tumorales (RGD, NGR, etc.) o cadenas sencillas de DNA (aptámeros) como agentes de vectorización, ya que podemos sintetizarlos en el laboratorio con relativa rapidez.

2) Naturaleza de los agentes transportados: tanto dentro de la nanopartícula de sílice como en el interior de la nanocápsula polimérica. Como idea inicial se plantea introducir un agente quimioterapéutico convencional en el interior de la sílice (doxorubicina, oxalilplatino, etc.) y una macromolécula inductora de apoptosis en la cápsula polimérica (citocromo c, caspasa-3, etc.) pero estamos abiertos a cualquier sugerencia desde el punto de vista clínico, proteínas inmunoestimuladoras, oligonucleótidos, RNA silenciamiento, etc....

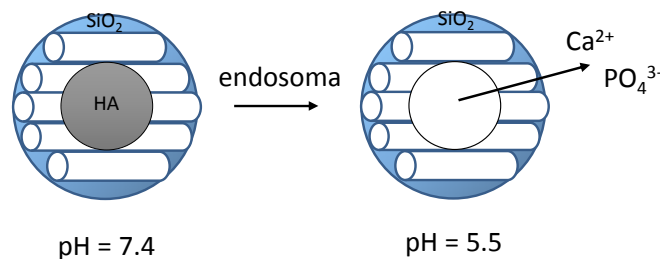
3) Estímulo disparador del proceso de desensamblaje del sistema y activación del targeting. Según el tipo de tumor que escojamos como modelo, nos sería útil conocer si presenta alguna sobreexpresión de enzimas (catepsinas, proteasas, lipasas,...), valores bajos de pH (típico de muchos tumores sólidos), o si nos los tiene, se podría pensar en estímulos externos (luz, campo magnético, ultrasonidos,...).

Una vez que fijemos estos tres puntos, ya podremos empezar con la optimización del ensamblado para el modelo tumoral que vosotros nos propongáis.

Nanosistemas híbridos multifuncionales para terapia antitumoral

RESUMEN DE LA REUNION: El objetivo principal de la tesis doctoral es el desarrollo de nanosistemas biocompatibles con aplicación en terapias contra el cáncer, mediante la liberación controlada de los agentes citotóxicos en tumores sólidos y/o en el interior de las células tumorales. El nanosistema estará basado en nanopartículas de sílice mesoporosa que poseen un tamaño de alrededor de 200 nanómetros de diámetro y poros o canales cilíndricos de 3 nm. El nanosistema se dotará en el exterior de polímeros hidrofílicos para aumentar el tiempo de circulación en el torrente sanguíneo hasta alcanzar el tejido tumoral, así como de ligandos de reconocimiento para determinados tipos celulares que hagan posible una internalización selectiva en células tumorales.

Utilizando este sistema base, en la presente Tesis se desarrollará un sistema **núcleo@corteza** que consiste en un núcleo de fosfato de calcio y sílice mesoporosa alrededor, núcleo con el cual se dotará al nanosistema de propiedades de escape endosomal.





Se abordarán estrategias basadas en la **terapia combinada** dirigida principalmente a vencer resistencia en el tratamiento del cáncer:

- Liberación secuencial o simultánea de siRNA para silenciamiento de proteínas responsables de defensa celular (P-glicoproteína (Pgp) y proteína Bcl-2) y medicamentos anticancerígenos (doxorubicina, cis-platino, camptotecina, etc.), consiguiendo un aumento de la eficacia de la quimioterapia.
- Liberación secuencial o simultánea de dos especies con efecto anticancerígeno, una de ellas cargada en los poros de las nanopartículas y la otra en la fase de fosfato de calcio que actuará como reservorio de la especie que se liberará sólo como respuesta a una disminución de pH. Se busca un efecto sinérgico en combinación con otro agente antitumoral.
- Diseño de un nanosistema activo para terapia fotodinámica, en la que se utiliza radiación en el infrarrojo cercano para generar especies reactivas de oxígeno, y combinación con fármaco anticancerígeno cargado en el nanosistema.

Con objeto de completar el diseño del nanosistema y proceder a su preparación es conveniente consensuar los siguientes aspectos:

- 1) **Línea celular tumoral que se utilizará para los ensayos in vitro.** Este punto es necesario para establecer que receptores están sobreexpresados en la membrana celular y decidir el elemento de targeting más adecuado para funcionalizar el nanosistema.
- 2) **Combinaciones de los agentes terapéuticos que puede transportar el nanosistema al interior de la célula.** Si existe algún fármaco de interés actual para incluir en el estudio y qué combinaciones de siRNA/fármaco con efecto sinérgico además de las propuestas serían más efectivas. Asimismo, combinaciones de agentes antitumorales que necesiten una liberación simultánea o secuencial para obtener sinergia.
- 3) Si se puede diseñar algún abordaje para solventar la inhibición del sistema inmune que produce el tumor. Por ejemplo, si la inhibición de las células inmunológicas se produce debida a mensajeros químicos producidos por el tumor, si sería posible transportar un siRNA que silencie la producción de dichos mensajeros químicos.



Universidad
Complutense
de Madrid



VERDI
polyValent.
mEsoporous
nanosystem for
bone DIseases
erc

15.00 horas: Comida

17:00 horas: Discusión

Establecer colaboraciones

Conclusiones

Cierre de la Jornada