

Resumen

La funcionalización de partículas de sílice con componentes de aceites esenciales (EOCs) se ha propuesto como una estrategia prometedora para mejorar la actividad antimicrobiana y la estabilidad de estos compuestos. Sin embargo, debido a la potencial aplicación de estas partículas en la industria alimentaria, es necesario llevar a cabo estudios toxicológicos que permitan identificar los posibles efectos sobre la salud que puede conllevar el uso de estos nuevos materiales. En esta tesis doctoral, se ha evaluado el riesgo derivado de la exposición oral a tres tipos de partículas de sílice (SAS, micropartículas MCM-41 y nanopartículas MCM-41) funcionalizadas con cuatro tipos de EOCs diferentes (carvacrol, eugenol, timol y vainillina) y se ha comparado con el efecto de los EOCs libres y las partículas sin funcionalizar. La evaluación toxicológica de estos nuevos materiales se llevó a cabo a través de una estrategia formada por 3 tipos de estudios diferentes como son la simulación de condiciones fisiológicas, el uso de la línea celular HepG2 y el organismo modelo *Caenorhabditis elegans*.

El primer paso en la evaluación toxicológica de las partículas consistió en estudiar su estabilidad en fluidos fisiológicos que simulan las condiciones de exposición por vía oral. Los resultados mostraron que la funcionalización con EOCs aumenta la biodurabilidad de las partículas en condiciones que representan el tracto gastrointestinal humano y el fluido lisosomal, como se observa tanto por la menor disolución de los diferentes tipos de partículas funcionalizadas como por la conservación de la estructura de las nanopartículas MCM-41. Sin embargo, el estado de aglomeración de las partículas no cambió en condiciones fisiológicas, y todas ellas se mantuvieron dentro del rango de tamaño de las micropartículas. Por tanto, dado su gran tamaño, estos materiales presentan un bajo riesgo de acumulación tras ingestión oral.

El estudio *in vitro* de la toxicidad de los materiales demostró que las partículas funcionalizadas con EOCs presentan un efecto citotóxico mayor que los EOCs libres y la sílice sin funcionalizar. Además, independientemente del tipo de EOC, las micropartículas MCM-41 funcionalizadas fueron los materiales más citotóxicos. Los resultados sugieren que las partículas funcionalizadas con EOCs inducen toxicidad en las células HepG2 mediante un mecanismo relacionado con el estrés oxidativo, el cual provoca daño mitocondrial y la consecuente activación de procesos de apoptosis. Por otra parte, se demostró que este efecto citotóxico está causado por interacciones directas entre las células y las partículas, y no por productos de degradación liberados al medio de cultivo.

La exposición aguda a concentraciones moderadas y altas de EOCs redujo la viabilidad de las células HepG2 y la supervivencia de *C. elegans*. La jerarquía de la toxicidad se mantuvo entre células y nemátodos, siendo el carvacrol el compuesto más tóxico, seguido del timol, el eugenol y, por último, la vainillina. Además, concentraciones subletales de estos componentes indujeron

toxicidad reproductiva en *C. elegans*, lo que sugiere que pueden presentar efectos tóxicos a las concentraciones requeridas por sus propiedades bioactivas.

El estudio *in vivo* de la toxicidad de las partículas mostró que tanto las partículas sin funcionalizar como las funcionalizadas con eugenol causan toxicidad reproductiva en *C. elegans* tras la exposición aguda, e inhibición en el crecimiento y la reproducción de los nematodos tras la exposición a largo plazo. Las partículas funcionalizadas con vainillina mostraron efectos tóxicos agudos leves, pero un mayor efecto tras la exposición a largo plazo. En líneas generales, los resultados obtenidos muestran que las partículas funcionalizadas con eugenol utilizadas en el estudio presentan mayores efectos sobre *C. elegans* que la sílice sin funcionalizar y las partículas funcionalizadas con vainillina.