

Esta tesis doctoral titulada “Nanopartículas de sílice mesoporosas funcionalizadas con puertas moleculares para aplicaciones biomédicas” está centrada en el diseño y la síntesis de nuevos nanosistemas sensores y terapéuticos con aplicaciones en el campo clínico y medioambiental.

En la introducción de esta tesis (capítulo uno) se presenta una visión general de conceptos básicos de nanotecnología, química supramolecular, nanopartículas de sílice mesoporosa y de puertas moleculares.

A continuación, se presentan los objetivos generales y específicos que se van a desarrollar en los capítulos experimentales siguientes.

En el tercer capítulo se presenta el diseño, síntesis y caracterización de un nanodispositivo para la detección de endotoxina en medios acuosos. El nanodispositivo está basado en nanopartículas de sílice mesoporosa con los poros cargados con rodamina B y su superficie externa funcionalizada con grupos carboxilato. Los poros se bloquean, para evitar la liberación de la rodamina B, con polimixina B, un péptido con carga positiva. En presencia de la endotoxina, la polimixina B es desplazada de la superficie de las nanopartículas y se activa la liberación de la rodamina B del interior de los poros a la disolución. Esta liberación genera un aumento significativo de la fluorescencia en la disolución permitiendo la detección de la endotoxina. La respuesta obtenida con el nanodispositivo es muy selectiva ya que otras especies como el arabinogalactan, el β -(1,3)-D-glucano, la pectina, el EDTA, la glucosa, el GTP y el polvo no son capaces de inducir la apertura de los poros y la liberación de la rodamina B. Además, el nanodispositivo presenta un límite de detección para la endotoxina en el rango picomolar.

En el cuarto capítulo se describe un nanodispositivo, basado en nanopartículas de sílice mesoporosa cargadas con rodamina B y tapadas con curcumina, que se emplea para la detección selectiva de seroalbúmina humana (HSA) mediante medidas de fluorescencia. En este nanodispositivo, de nuevo, la presencia de HSA es capaz de desplazar la curcumina de la superficie de las nanopartículas permitiendo la liberación controlada de la rodamina B. El nanodispositivo preparado presentó una respuesta muy selectiva hacia la HSA con un límite de detección tan bajo como 0.1 mg/mL en PBS (pH 7.4)-acetonitrilo 95:5 v/v.

El capítulo cinco está centrado en la preparación de un nanodispositivo para la liberación sinérgica del antibiótico linezolidina en presencia de bacterias Gram negativas. Este nanomaterial está basado en el empleo de nanopartículas de sílice mesoporosa (como soporte inorgánico) con los poros cargados con linezolidina y con la superficie externa funcionalizada con el antibiótico disruptor de membrana polimixina B (mediante interacciones electrostáticas). Cuando estas nanopartículas entran en contacto con bacterias Gram negativas el lipopolisacárido (LPS) de sus membranas induce el desplazamiento de la polimixina B que actúa eficientemente como permeador y permite la liberación de la linezolidina. La liberación simultánea de linezolidina y la polimixina B en forma de nanoformulación inducen una reducción significativa de los valores del IC_{50} para bacterias cuando se compara con los valores obtenidos empleando de forma individual ambas especies.

El capítulo sexto está dedicado a la discusión de los resultados experimentales descritos en los capítulos tres, cuatro y cinco.

Finalmente, el capítulo siete de esta tesis doctoral, presenta las conclusiones generales que se derivan del trabajo experimental realizado. También se presentan las perspectivas futuras en el campo de las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de sílice mesoporosa con puertas moleculares. Esperamos que los resultados que se presentan en esta tesis doctoral puedan abrir nuevas oportunidades de investigación en el desarrollo de nuevos nanodispositivos inteligentes que puedan actuar como agentes antimicrobianos, así como en la preparación de sistemas sensores mejorados para detección clínica.

Aquesta tesi doctoral titulada “Nanopartícules de sílice mesoporoses funcionalitzades amb portes moleculars per a aplicacions biomèdiques” està centrada en el disseny i la síntesi de nous nanosistemes sensors i terapèutics amb aplicacions en el camp clínic i mediambientals.

En la introducció d'aquesta tesi (capítol un) es presenta una visió general de conceptes bàsics de nanotecnologia, química supramolecular, nanopartícules de sílice mesoporosa i de portes moleculars.

A continuació, es presenten els objectius generals i específics que es desenvoluparan en els capítols experimentals següents.

En el tercer capítol es presenta el disseny, síntesi i caracterització d'un nanodispositiu per a la detecció d'endotoxina en mitjans aquosos. El nanodispositiu està basat en nanopartícules de sílice mesoporosa amb els porus carregats amb rodamina B i la seua superfície externa funcionalitzada amb grups carboxilat. Els porus es bloquegen, per a evitar l'alliberament de la rodamina B, amb polimixina B, un pèptid amb càrrega positiva. En presència de l'endotoxina, la polimixina B és desplaçada de la superfície de les nanopartícules i s'activa l'alliberament de la rodamina B de l'interior dels porus a la dissolució. Aquest alliberament genera un augment significatiu de la fluorescència en la dissolució permetent la detecció de l'endotoxina. La resposta obtinguda amb el nanodispositiu és molt selectiva ja que altres espècies com l'arabinogalactan, el β -(1,3)-D-glucà, la pectina, l'EDTA, la glucosa, el GTP i la pols no són capaços d'induir l'obertura dels porus i l'alliberament de la rodamina B. A més, el nanodispositiu presenta un límit de detecció per a l'endotoxina en el rang picomolar.

En el quart capítol es descriu un nanodispositiu, basat en nanopartícules de sílice mesoporosa carregades amb rodamina B i tapades amb curcumina, que s'empra per a la detecció selectiva de seroalbúmina humana (HSA) mitjançant mesures de fluorescència. En aquest nanodispositiu, de nou, la presència de HSA és capaç de desplaçar la curcumina de la superfície de les nanopartícules permetent l'alliberament controlat de la rodamina B. El nanodispositiu preparat va presentar una resposta molt selectiva cap a la HSA amb un límit de detecció tan baix com 0.1 mg/ml en PBS (pH 7.4)-acetonitril 95:5 v/v.

El capítol cinc està centrat en la preparació d'un nanodispositiu per a l'alliberament sinèrgic de l'antibiòtic linezolida en presència de bacteris Gram negatives. Aquest nanomaterial està basat en l'ús de nanopartícules de sílice mesoporosa (com a suport inorgànic) amb els porus carregats amb linezolida i amb la superfície externa funcionalitzada amb l'antibiòtic disruptor de membrana polimixina B (mitjançant interaccions electroestàtiques). Quan aquestes nanopartícules entren en contacte amb bacteris Gram negatives el lipopolisacàrid (*LPS) de les seues membranes indueix el desplaçament de la polimixina B que actua eficientment com permeador i permet l'alliberament de la linezolida. L'alliberament simultani de linezolida i la polimixina B en forma de nanoformulació indueixen una reducció significativa dels valors de l'IC₅₀ per a bacteris quan es compara amb els valors obtinguts emprant de manera individual totes dues espècies.

El capítol sis està dedicat a la discussió dels resultats experimentals descrits en els capítols tres, quatre i cinc.

Finalment, el capítol set d'aquesta tesi doctoral, presenta les conclusions generals que es deriven del treball experimental realitzat. També es presenten les perspectives futures en el camp de les aplicacions biomèdiques de les nanopartícules de sílice mesoporosa amb portes moleculars. Esperem que els resultats que es presenten en aquesta tesi doctoral puguin obrir

noves oportunitats d'investigació en el desenvolupament de nous nanodispositius intel·ligents que puguin actuar com a agents antimicrobians, així com en la preparació de sistemes sensors millorats per a detecció clínica.

This PhD thesis entitled "Gated mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications" is focused on the design and synthesis of novel nanodevices for sensing and therapeutic applications in clinical and environmental fields.

The first introductory chapter presented an overview of the different concepts related to nanotechnology, supramolecular chemistry, mesoporous silica nanoparticles (MSNs), and molecular gates.

Next, the general and specific objectives of this PhD thesis, that are addressed in the different experimental chapters, are presented.

The third chapter presented the design, synthesis, and characterization of a nanodevice for endotoxin detection in aqueous environments. The prepared nanodevice is based on mesoporous silica nanoparticles loaded rhodamine B and with its external surface functionalized with carboxylates. Pores are finally capped upon addition of cationic polymyxin B peptide. In the presence of endotoxin, polymyxin B is detached from the surface of the nanoparticles with subsequent rhodamine B release from the inner of the pores to the solution. This release generated a marked emission enhancement in solution which allow endotoxin detection. The obtained response was highly selective to endotoxin because other interfering agents such as arabinogalactan, β -(1,3)-D-glucan, pectin, EDTA, glucose, GTP and dust were unable to induce pore opening and rhodamine B release. Besides, the system detects endotoxin with a limit of detection in the picomolar range.

The fourth chapter presented a nanodevice, based on mesoporous silica nanoparticles loaded with rhodamine B and capped with anionic curcumin, which is used for the selective and sensitive fluorogenic detection of human serum albumin (HSA). Again, in the presence of HSA, curcumin was detached from nanoparticles surface allowing rhodamine B release. Prepared nanodevice showed a highly selective response toward HSA with a limit of detection for HSA as low as 0.1 mg/mL in PBS (pH 7.4)-acetonitrile 95:5 v/v.

Chapter five focus on the design and synthesis of a nanodevice for the synergic release of linezolid antibiotic in the presence of Gram-negative bacteria. This nanodevice is based on the use of mesoporous silica nanoparticles (as inorganic support) with the pores loaded with linezolid and capped with the membrane disruptor polymyxin B through electrostatic interactions. When these particles enter in contact with Gram-negative bacterium, lipopolysaccharide (LPS) present in the cell membrane induces the detachment of polymyxin B, which acts as membrane permeator, from the nanodevice allowing linezolid release. Simultaneous release of linezolid and polymyxin B as a nanoformulation induced a marked reduction in the IC₅₀ values for bacteria when compared to the values obtained using free linezolid and polymyxin B alone.

The sixth chapter is devoted to the discussion of the experimental results described in the previous chapters.

Finally, the seventh chapter of this PhD thesis, presented the main conclusions, derived from the experimental work, and future perspectives in the field of gated mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications. We hope that the results achieved in this PhD thesis

will open new research opportunities to develop advanced smart nanodevices as antimicrobial drugs as well as smart and fast sensing systems for clinical purposes.