

La presente tesis doctoral titulada «*Nanomotores Janus platino-sílice mesoporosa como plataforma para la entrega de fármacos en aplicaciones biomédicas*» se centra en el diseño, síntesis, caracterización y validación en entornos relevantes de una innovadora nanopartícula multifuncional autopropulsada, *i.e.*, nanomotor. El nanodispositivo está basado en una nanopartícula anisotrópica tipo Janus, integrada por una nanopartícula de platino (Pt) y una nanopartícula mesoporosa de sílice (MSN). Su multifuncionalidad radica en que es capaz de propulsarse y liberar fármacos de forma controlada. Por un lado, la cara de Pt es responsable del movimiento al catalizar la descomposición de  $H_2O_2$  en burbujas de  $O_2$  y, por otro lado, la cara de MSN es responsable de producir la entrega de la carga únicamente ante el reconocimiento de estímulos endógenos específicos.

En el capítulo I se expone el estado del arte del área de los nanomateriales para la liberación de fármacos, haciendo hincapié en las propiedades más importantes de las MSNs. Entre las cuales destaca la posibilidad de funcionalización con entidades moleculares que permiten controlar a demanda el transporte de masa, *i.e.*, «*puertas moleculares*». Además, se presenta una visión general de los tipos de nano- y micromotores, centrándose en la procedencia de la fuerza que los impulsa: física, biohíbrida y química. También se presentan los mecanismos de propulsión, la composición y los combustibles más comunes de los motores catalíticos.

En el capítulo II se describe el objetivo general del trabajo: ampliar el conocimiento en el campo de los nanomotores biomédicos y emplear su fuerza motriz para difundir a través de barreras biológicas (BB) favoreciendo la entrega de agentes terapéuticos en localizaciones diana de difícil acceso. En particular, esta aproximación está dirigida a la zona interna de las biopelículas bacterianas y los tumores sólidos, que en ambos casos está protegida por una matriz extracelular (ECM) prácticamente impenetrable. Los objetivos planteados se abordan en los siguientes apartados experimentales.

En el capítulo III se introducen los conceptos básicos que definen el movimiento en la nanoescala, así como las principales técnicas y parámetros empleados para su caracterización. También se describen los métodos más usados para la fabricación de nanomotores. En concreto, se aplica la técnica de emulsión de Pickering para sintetizar de forma toposelectiva el nanomotor Janus Pt-MSN propuesto. Éste se carga con una molécula modelo (hexahidrato de tris(2,2'-bipiridil) diclorouranio (II)) y se funcionaliza con una puerta molecular sensible a estímulos redox, formada por o-(2-mercaptoetil)-o'-metilhexa(etilenglicol) unido a la superficie externa de la cara de MSN mediante enlaces disulfuro. En esta sección se confirma la estructura del nanomotor (tipo «*muñeco de nieve*») y su doble funcionalidad: difusión incrementada en respuesta a la adición de  $H_2O_2$  y salida selectiva de la carga en respuesta a la adición de una especie reductora (glutatión). Asimismo, se demuestra que el movimiento del nanomotor acelera el proceso de liberación.

En el capítulo IV se presenta la problemática de la ECM de las biopelículas bacterianas y la aplicación de los nanomotores como potencial herramienta para la desinfección en endodoncias. En particular, se propone cargar el nanomotor Janus Pt-MSN con un antiséptico (clorhexidina) y bloquear sus poros con una nanoválvula sensible al pH, formada por un

complejo de inclusión establecido entre grupos benzimidazol y  $\beta$ -ciclodextrinas unidas a la proteasa ficina. En este caso, la puerta molecular es capaz de hidrolizar los componentes proteicos de la ECM bacteriana y de inducir la liberación de la carga específicamente a pH ácido, rasgo característico de la zona interna de las biopelículas endodónticas. Los experimentos llevados a cabo prueban que la triple funcionalidad sinérgica del nanomotor resulta en una eficaz eliminación de los microorganismos alojados en las biopelículas endodónticas.

En el capítulo V se describe la implicación de la ECM tumoral como obstáculo para los tratamientos antineoplásicos y el uso de los nanomotores como posible solución. Además, se expone la urgente necesidad de emplear combustibles biocompatibles y biodisponibles que no generen efectos nocivos indeseados en los pacientes. En concreto, se propone el diseño de un nanomotor propulsado por glucosa, un metabolito ubicuo y abundante en los seres vivos. Para ello, se une la enzima glucosa oxidasa a la superficie externa de la cara mesoporosa del nanomotor Janus Pt-MSN mediante enlaces amida. Aquí, la enzima desempeña una doble función. Por una parte, constituye el primer elemento de la cascada que induce el movimiento, al catalizar la transformación enzimática de glucosa en  $H_2O_2$ . Sucesivamente, el  $H_2O_2$  autogenerado es descompuesto por la cara de Pt del nanomotor. Por otra parte, actúa como puerta molecular sensible a actividad proteolítica, bloqueando la salida del fármaco anticancerígeno encapsulado (doxorrubicina) e induciendo su liberación específica en los lisosomas celulares. Los resultados obtenidos evidencian la habilidad del nanomotor para eliminar eficazmente las células cancerosas que conforman los tumores sólidos.

En el último capítulo se enumeran las conclusiones derivadas de esta tesis doctoral. Los resultados presentados suponen un avance significativo en la incipiente área de conocimiento que nos ocupa, ya que se ha materializado un nanomotor altamente versátil con 2 ventajas prominentes frente al resto de nanodispositivos descritos hasta la fecha: (i) una amplia área catalítica capaz de inducir una difusión efectiva incrementada y (ii) una amplia área susceptible de ser funcionalizada con diferentes puertas moleculares. Además, se ha demostrado la capacidad de los nanomotores diseñados para atravesar BB, logrando un elevado efecto terapéutico tanto en infecciones endodónticas como en cáncer. Del mismo modo, se ha probado que dicho efecto es mayor que el causado por los componentes de los nanomotores administrados independientemente y por distintas nanopartículas control privadas de alguno de sus elementos fundamentales.

Esperamos que los datos aportados contribuyan al desarrollo de nuevas estrategias o a la mejora de las ya existentes para, en conjunto, ayudar a solventar el reto de la entrega de agentes terapéuticos en áreas enfermas inaccesibles, un problema clínico sin solución definitiva en la actualidad.