

Resum

La present tesis doctoral titulada “Disseny de nous nanodispositius per a processos avançats de comunicació i lliberació controlada i dirigida d’agents terapèutics” està centrada en el desenvolupament de nous materials híbrids orgànic-inorgànic funcionals per a aplicacions en el camp de la lliberació controlada de molècules d’interès.

El primer capítol de la tesis ofereix una introducció als materials híbrids orgànic-inorgànic funcionalitzats amb “portes moleculars” i la seua aplicació en processos de lliberació controlada.

En el segon capítol de la tesis s’aborda el desenvolupament d’un nanodispositiu capaç de respondre i lliberar la seua càrrega en funció de la concentració de glucosa. Este nanodispositiu està basat en nanopartícules de sílice mesoporoses funcionalitzades a la seua superfície externa amb grups benzimidazol i amb els pors carregats amb un fluoròfor. Els pors queden bloquejats al afegir el enzim glucosa oxidasa funcionalitzada amb ciclodextrines (per formació d’un complex d’inclusió entre el benzimidazol i els oligosacàrids cíclics). Al afegir glucosa es produeix la seua oxidació enzimàtica donant lloc a àcid glucònic. Este àcid indueix una baixada del pH del medi amb la consegüent protonació dels benzimidazols i el trencament dels complexos d’inclusió. Este trencament provoca l’eixida del enzim de la superfície i la lliberació del colorant atrapat als pors.

El tercer capítol de la tesis s’ha centrat en la preparació d’un material per a la lliberació controlada d’agents citotòxics en cèl·lules canceroses en resposta a canvis en el potencia redox. De nou s’empren nanopartícules de sílice mesoporoses amb els pors carregats amb un colorant (safranina O) i la superfície externa funcionalitzada amb dos polietilenglicols (de diferent pes molecular) contenint enllaços disulfur. En presència de glutatió es produeix la reducció del enllaç disulfur amb la consegüent lliberació del colorant. Una volta confirmat el protocol d’obertura, es va estudiar la internalització i la lliberació d’un fluoròfor i d’un agent citotòxic en el model cel·lular HeLa, realitzant además assajos de viabilitat.

En el quart capítol de la tesis s'ha preparat i s'ha estudiat un nanodispositiu per a la lliberació controlada en cèl·lules senescentes, en un model murí de fibrosis pulmonar. El material es prepara emprant nanopartícules de sílice mesoporoses i un galactooligosacàrid anclat a la superfície externa del material. En presència de cèl·lules senescentes, que sobreexpressen el enzim β -galactosidasa, es produeix la hidròlisis del oligosacàrid amb el consegüent alliberament de la càrrega atrapada en els pors del suport (rodamina B). Després dels estudis *in vitro*, la capacitat del nanodispositiu d'acumular-se i lliberar la càrrega en teixits rics en cèl·lules senescentes es va evaluar *in vivo*. Amb este propòsit, ratolins amb fibrosis pulmonar induïda, patologia en la que s'ha descrit l'aparició de senescència en els teixits danyats, es van tractar amb el material sintetitzat i posteriorment van ser examinats per a comprovar la capacitat d'acumular-se i lliberar la seua càrrega (fluoròfor) en la zona dels pulmons afectada.

En el quint capítol s'ha explorat el procés de comunicació química en cascada utilitzant tres tipus de nanopartícules mesoporoses de sílice carregades amb diferents missatgers i funcionalitzades amb tres portes moleculars diferents. Quan, sobre una suspensió de les tres nanopartícules, s'afegeix l'enzim capaç d'hidrolitzar la porta molecular que bloqueja els pors del primer tipus de nanopartícules (**S1**), es produeix la lliberació del missatger 1 des de **S1**. Este missatger és capaç d'induir l'obertura del segon tipus de nanopartícules (**S2**), les quals lliberen al medi el missatger 2. Per últim, el missatger 2 és capaç d'obrir la porta molecular del tercer tipus de nanopartícules (**S3**), que lliberen finalment la seua càrrega (un colorant) com a resposta final.