

## Resumen

La presente tesis doctoral titulada “Diseño de nuevos nanodispositivos para procesos avanzados de comunicación y liberación controlada y dirigida de agentes terapéuticos” está centrada en el desarrollo de nuevos materiales híbridos orgánico-inorgánicos funcionales para aplicaciones en el campo de la liberación controlada de moléculas de interés.

El primer capítulo de la tesis ofrece una introducción a los materiales híbridos orgánico-inorgánicos funcionalizados con “puertas moleculares” y su aplicación en procesos de liberación controlada.

En el segundo capítulo de la tesis se aborda el desarrollo de un nanodispositivo capaz de responder y liberar su carga en función de la concentración de glucosa. Este nanodispositivo está basado en nanopartículas de sílice mesoporosa funcionalizadas en su superficie externa con grupos benzimidazol y con los poros cargados con un fluoróforo. Los poros se cierran al añadir la enzima glucosa oxidasa funcionalizada con ciclodextrinas (por formación de un complejo de inclusión entre el benzimidazol y los oligosacáridos cíclicos). Al adicionar glucosa se produce su oxidación enzimática dando ácido glucónico. Este ácido induce una bajada del pH del medio con la consiguiente protonación de los benzimidazoles y la ruptura de los complejos de inclusión. Esta ruptura provoca la salida de la enzima de la superficie y la liberación del colorante atrapado en los poros.

El tercer capítulo de la tesis se ha centrado en el desarrollo de un material capaz de liberar su carga en respuesta a cambios en el potencial redox para la liberación controlada de agentes citotóxicos en células cancerosas. De nuevo se emplean nanopartículas de sílice mesoporosa con los poros cargados con un colorante (safranina O) y la superficie externa funcionalizada con dos polietilenglicoles (de diferente peso molecular) conteniendo enlaces disulfuro. En presencia de glutatión se produce la reducción del enlace disulfuro con la consiguiente liberación del colorante. Una vez confirmado el protocolo de apertura, se estudió

la internalización y la liberación de un fluoróforo y de un agente citotóxico en el modelo celular HeLa, realizando además ensayos de viabilidad.

En el cuarto capítulo de la tesis se ha preparado y ensayado un nanodispositivo para la liberación controlada en células senescentes en un modelo murino de fibrosis pulmonar. El material se prepara empleando nanopartículas de sílice mesoporosa (como soporte inorgánico) y un galactooligosacárido (puerta molecular) anclado en la superficie externa. En presencia de células senescentes, que sobreexpresan la enzima  $\beta$ -galactosidasa, se produce la hidrólisis del oligosacárido con la consiguiente liberación de la carga atrapada en los poros del soporte (rodamina B). Tras esto, la capacidad del nanodispositivo de acumularse y liberar su carga en tejidos ricos en células senescentes se evaluó *in vivo*. Para ello, ratones con fibrosis pulmonar inducida, patología en la que se ha descrito la aparición de senescencia en los tejidos dañados, se trataron con el material sintetizado y posteriormente fueron examinados para comprobar la capacidad de acumularse y liberar su carga (fluoróforo) en la zona pulmonar dañada.

En el quinto capítulo se ha explorado el proceso de comunicación química en cascada empleando tres tipos de nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con diferentes mensajeros y funcionalizadas con tres puertas moleculares distintas. Las primeras nanopartículas (**S1**) están cargadas con TCEP (un reductor) y funcionalizadas en su superficie externa con un glucooligosacárido. El segundo tipo de nanopartículas (**S2**) tienen el surfactante DTAB en el interior de los poros y están tapadas con un polietilenglicol que contiene un enlace disulfuro. Por último, el tercer tipo de nanopartículas (**S3**) están cargadas con safranina O y recubiertas con una bicapa lipídica de DOPC. Cuando sobre una suspensión de las tres nanopartículas se añade pancreatina (enzima capaz de hidrolizar enlaces glicosídicos) se produce la liberación del TCEP de **S1**. El TCEP es capaz de reducir el enlace disulfuro de las nanopartículas **S2** con la subsiguiente liberación de DTAB. Por último, el DTAB es capaz de romper la bicapa lipídica que recubre las nanopartículas **S3** con la liberación de la safranina O que puede observarse visualmente.