

Resum

La present tesi doctoral, titulada "Nanotecnologia i química supramolecular en processos d'alliberament controlat i reconeixement molecular per a aplicacions biomèdiques", es centra en dos temes importants de la química: el reconeixement molecular i els processos d'alliberament controlat.

Aquesta tesi doctoral està estructurada en quatre capítols.

El primer capítol introdueix el concepte de materials híbrids orgànics-inorgànics funcionalitzats amb portes moleculars i les seves aplicacions biomèdiques com nanomaterials per dirigir i controlar l'alliberament controlat de fàrmacs. A més s'introdueix una breu descripció sobre sensors colorimètrics fonamentats en la base de la química supramolecular, particularment en els processos de reconeixement molecular.

En particular, el capítol 2 descriu la preparació de cinc nanodispositius que responen a enzims. Aquests materials híbrids es componen de dues unitats principals: un suport mesoporós basat en sílice inorgànica, capaç d'encapsular molècules orgàniques i un compost orgànic ancorat a la superfície externa del suport mesoporós inorgànic que actua com a porta molecular. Tots els sistemes proposats utilitzen portes moleculars peptídiques que responen a temperatura o a enzims com a estímul. S'ha descrit una breu ressenya sobre pèptids en nanomedicina i les seves múltiples aplicacions com lligands diana, substrats de proteases i com a portes moleculars. En el primer exemple descrit s'ha dissenyat, sintetitzat i caracteritzat un sistema basat en nanopartícules de sílice mesoporosa de tipus MCM-41 i s'ha utilitzat pèptids com portes moleculars en les que l'alliberament de les molècules encapsulades dins dels porus s'aconsegueix mitjançant una transformació progressiva de l'estructura del peptide d'alfa-hèlix a "random" com a conseqüència d'un augment de la temperatura. El segon exemple descrit es centra en el disseny, síntesi, caracterització i aplicacions d'un nou nanodispositiu que respon a proteases per a la aconseguir un alliberament controlat intracel·lular. El sistema consta de nanopartícules de tipus MCM-41

carregades i funcionalitzades amb una seqüència peptídica dissenyada per ser selectivament hidrolitzada per l'enzim "cathepsina B" en cèl·lules tumorals. S'ha dut a terme estudis de viabilitat i internalització en cèl·lules HeLa i estudis d'alliberament controlat d'un agent quimioterapèutic. De la mateixa manera, el quart exemple descriu un sistema basat en el mateix tipus de suport funcionalitzat amb un pèptid amb l'objectiu d'alliberar un fàrmac per disminuir la mort cel·lular no desitjada. En aquest cas, ens vam centrar en l'enzim "Caspasa 3" i es va desenvolupar un pèptid que conté una seqüència diana per aquest enzim. Es descriu la preparació de MCM-41 capaç d'alliberar selectivament la seva càrrega en presència de l'enzim Caspasa 3 activat a l'interior de les cèl·lules, una vegada que s'ha induït l'apoptosi. El següent exemple descriu un nou sistema d'alliberament controlat dirigit usant MCM-41 funcionalitzades amb un peptid (derivat del peptid T22) amb gran afinitat a un receptor (CXCR4) que es troba sobreexpressat en cèl·lules de limfoma. Els resultats mostren que aquest peptid és capaç de dirigir a les nanopartícules a les cèl·lules de limfoma que expressen el receptor CXCR4 i facilitar l'entrada a l'interior de la cèl·lula via receptor. L'últim exemple d'aquest capítol es centra en el desenvolupament d'un nanodispositiu sensible a proteases com a possible vehicle per a l'alliberament controlat de fàrmacs a l'interior de la cèl·lula. En aquest cas, les nanopartícules es funcionalitzaren amb el polímer ϵ -poli-L-lisina que és degradable en presència d'enzims lisosomals a l'interior cel·lular. El pèptid utilitzat (C9h) és capaç d'impedir que es produeixi la interacció entre caspasa-9 i el domini PP2Ac α donant lloc a la inducció de l'apoptosi. La finalitat de les nanopartícules en aquest treball es proporcionar protecció al pèptids contra la seva degradació i a més permetre una reducció de la seua dosi de fins a deu vegades per tal de observar un efecte apoptòtic en comparació amb l'administració del pèptid lliure o en combinació amb un pèptid penetrant.

La segona part d'aquesta tesi doctoral es centra en el disseny i desenvolupaent d'un nou compost químic capaç de detectar monòxid de carboni in vivo. La sonda es basa en un complex de vinil de ruteni (II) apte per a ús en sistemes aquosos i un lligant de 5- (3-tienil) -2,1,3-benzotiadiazol (TBD) com a unitat de senyalització. És un complex coloreat i en presència de CO, la molécula de TBD es desplaça i s'observa un canvi de color simultani. Els resultats demostren que la sonda és capaç de detectar selectivament monòxid de carboni en cèl·lules (tractades amb CORM-

3 o hemina) i in vivo utilitzant ratolins amb una bossa d'aire subcutània com a model de inflamació.

En resum, per a tots els resultats abans mencionats podem dir que esta tesi doctoral constituïx una contribució científica original al desenvolupament de la química supramolecular. Els seus resultats derivats dels estudis presentats deixen rutes obertes per a continuar l'estudi i el desenvolupament de nous materials híbrids i sensors químics més eficients per a aplicacions biomèdiques i terapèutiques.