

## Resumen

La presente tesis doctoral, titulada "*Nanotecnología y química supramolecular en procesos de liberación controlada y reconocimiento molecular para aplicaciones biomédicas*", se centra en dos temas importantes: el reconocimiento molecular y los procesos de liberación controlada.

Esta tesis doctoral está estructurada en cuatro capítulos.

El primer capítulo introduce el concepto de materiales híbridos orgánicos-inorgánicos funcionalizados con puertas moleculares y sus aplicaciones biomédicas como nanomateriales para dirigir y controlar la liberación controlada de fármacos. Además se introduce una breve descripción sobre sensores colorimétricos basados en la base de la química supramolecular, particularmente en los procesos de reconocimiento molecular.

En particular, el capítulo 2 describe la preparación de cinco nanodispositivos que responden a enzimas. Estos materiales híbridos se componen de dos unidades principales: un soporte mesoporoso basado en sílice inorgánica, capaz de encapsular moléculas orgánicas y un compuesto orgánico anclado en la superficie externa del soporte mesoporoso inorgánico que actúa como puerta molecular. Todos los sistemas propuestos utilizan puertas moleculares peptídicas que responden a temperatura o enzimas como estímulo. Se ha descrito una breve reseña sobre péptidos en nanomedicina y sus múltiples aplicaciones como ligandos diana, sustratos de proteasas y como puertas moleculares. El primer ejemplo descrito se ha diseñado, sintetizado y caracterizado un sistema basado en nanopartículas de sílice mesoporosa de tipo MCM-41 y utilizando péptidos como puertas moleculares en las que la liberación de la molécula encapsulada dentro de los poros se logró mediante una transformación progresiva de la estructura del peptide de alfa-hélice a "*random*" como consecuencia de un aumento de la temperatura. El segundo ejemplo descrito se centra en el diseño, síntesis, caracterización y aplicaciones de un nuevo nanodispositivo que responde a proteasas para la lograr una liberación controlada intracelular. El sistema consta de nanopartículas de tipo MCM-41 cargadas y funcionalizadas con una secuencia peptídica diseñada para ser selectivamente hidrolizada por la enzima "Cathepsina B"

en células tuorales. Se ha llevado a cabo estudios de viabilidad e internalización en células HeLa y estudios de liberación controlada de un agente quimioterapéutico. Del mismo modo, el cuarto ejemplo describe un sistema basado en un soporte de sílice mesoporoso funcionalizado con un péptido con el objetivo de liberar un fármaco para disminuir la muerte celular no deseada. En este caso, nos centramos en la enzima "Caspasa 3" y se desarrolló un péptido que contiene una secuencia diana para esta enzima. Se describe la preparación de MSN capaz de liberar selectivamente su carga en presencia de la enzima Caspasa 3 activada en el interior de las células, una vez que se ha inducido la apoptosis. El siguiente ejemplo describe un nuevo sistema de liberación controlada dirigida usando MCM-41 funcionalizadas con un péptido (derivado del péptido T22) con gran afinidad a un receptor (CXCR4) que se encuentra sobreexpresado en células de linfoma. Los resultados muestran que el péptido (T22) es capaz de dirigir a las nanopartículas a las células de linfoma que incorporar en receptor CXCR4 y facilitar la entrada al interior de la célula. El último ejemplo de este capítulo se centra en el desarrollo de un nanodispositivo sensible a proteasas como posible vehículo para la liberación controlada de fármacos en el interior de la célula. En este caso, las nanopartículas se funcionalizaron con el polímero  $\epsilon$ -poli-L-lisina que es degradable en presencia de enzimas lisosomales en el interior celular. El péptido utilizado (C9h) es capaz de impedir que se produzca la interacción entre caspasa-9 y PP2Ac  $\alpha$  dando lugar a la inducción de la apoptosis. Las nanopartículas proporcionan protección a los péptidos contra la degradación y además permiten una reducción de dosis de hasta diez veces para observar un efecto apoptótico en comparación con la administración del péptido libre o en combinación con un péptido penetrante.

La segunda parte de esta tesis doctoral se centra en el diseño y desarrollo de un nuevo compuesto químico capaz de detectar monóxido de carbono *in vivo*. La sonda se basa en un complejo de vinilo de rutenio (II) apto para uso en sistemas acuosos que lleva un ligando de 5- (3-tienil) -2,1,3-benzotiadiazol (TBTD) como unidad de señalización. Es un complejo coloreado y en presencia de CO, el TBTD se desplaza y se observa un cambio de color simultáneo. Los resultados demuestran que la sonda es capaz de detectar selectivamente monóxido de carbono en células (tratadas con CORM-3 o hemina) e *in vivo* utilizando ratones con una bolsa de aire subcutánea como modelo para la inflamación.

En resumen, para todos los resultados antes mencionados podemos decir que esta tesis doctoral constituye una contribución científica original al desarrollo de la química supramolecular. Sus resultados derivados de los estudios presentados dejan rutas abiertas para continuar el estudio y el desarrollo de nuevos materiales híbridos y sensores químicos más eficientes para aplicaciones biomédicas y terapéuticas.