

La presente tesis doctoral titulada *“Reconocimiento de neurotransmisores basado en nanopartículas de oro y de sílice mesoporosa para aplicaciones de detección y liberación controlada”* es una tesis realizada por compendio de artículos la cual se centra en el diseño, preparación, caracterización y evaluación de distintos nanodispositivos para la detección colorimétrica de neurotransmisores y sistemas de liberación controlada que responden a neurotransmisores basados en nanopartículas de oro y nanopartículas de sílice mesoporosa, equipadas con ligandos orgánicos, efectores enzimáticos, puertas moleculares y especies cromofluorogénicas o medicamentos.

En el primer capítulo se introduce una visión general de lo que son los neurotransmisores, sus principales características y el importante papel que éstos desempeñan en el funcionamiento de nuestro organismo. Además, se presenta una descripción general de las propiedades y potenciales aplicaciones de las nanopartículas de oro funcionalizadas con ligandos orgánicos como sistemas de detección y las nanopartículas mesoporosas de sílice funcionalizadas con puertas moleculares como sistemas de liberación controlada.

A continuación, en el segundo capítulo se presentan los objetivos generales que son abordados en los siguientes capítulos experimentales.

En el tercer capítulo, se presentan tres sistemas de detección colorimétrica de neurotransmisores basados en la agregación de nanopartículas de oro doblemente funcionalizadas con ligandos orgánicos. El primer sistema es un sensor capaz de detectar de forma selectiva el neurotransmisor serotonina, utilizando nanopartículas de oro funcionalizadas con ditio-bis(propionato de succinimidilo) y N-Acetil-L-Cisteína. El segundo sistema consiste en un sensor para la detección selectiva del neurotransmisor norepinefrina diseñado a partir de nanopartículas de oro funcionalizadas con 4-(liponiloxi)benzaldehído y ácido 4-mercato fenilborónico. El tercer sistema está compuesto por nanopartículas de oro funcionalizadas con 4-(liponiloxi)benzaldehído y N-Acetil-L-Cisteína, para la detección de normetanefrina, un importante biomarcador del tumor feocromocitoma. Todos estos sistemas se evalúan en medios competitivos como suero sanguíneo u orina.

En el cuarto capítulo se muestran dos sistemas de liberación controlados enzimáticamente basados en la apertura de puertas moleculares. El primer sistema de liberación controlada responde a la presencia del neurotransmisor acetilcolina. En concreto, se utilizan nanopartículas de sílice mesoporosa funcionalizadas en su superficie con grupos de ácido fenilborónico y tapadas con la enzima acetilcolinesterasa mediante la formación de ésteres cíclicos de ácido fenilborónico entre las cadenas de oligosacáridos de la enzima y los grupos fenilborónicos de la superficie de las nanopartículas. En este caso la reacción enzimática produce ácido acético que da lugar a la hidrólisis de los ésteres borónicos, destapando los poros y liberando la carga contenida en el interior. Además, se evalúa la capacidad del dispositivo diseñado para liberar el citotóxico doxorubicina en células cancerosas en presencia de acetiltiocolina.

El segundo sistema consiste en un nanodispositivo para la liberación controlada en respuesta al neurotransmisor L-glutamato. Para esto se utilizan nanopartículas tipo Janus de oro-sílice mesoporosa funcionalizadas con la enzima L-glutamato oxidasa en la parte del oro y con una puerta molecular autoinmolante de arilboronato en la superficie de la sílice. La liberación controlada se basa en el reconocimiento del L-glutamato por la enzima L-glutamato oxidasa y la posterior formación de peróxido de hidrogeno, que es la especie que induce la escisión de la puerta autoinmolante y la subsecuente apertura de los poros. Finalmente se muestra que el

sistema diseñado es capaz de liberar un fármaco citotóxico en células de cáncer de cerebro tras detectar la presencia de L-glutamato.

Como conclusión general, los estudios realizados muestran que la utilización de nanopartículas inorgánicas equipadas con componentes orgánicos o enzimáticos permiten el reconocimiento de neurotransmisores con alta selectividad dando lugar al diseño de sistemas versátiles de detección y liberación controlada.