

## Resumen

La presente tesis doctoral, que lleva por título “Diseño de nuevos nanomateriales híbridos con puertas moleculares como nanodispositivos para aplicaciones terapéuticas” está centrada en el desarrollo de nuevos materiales funcionales híbridos orgánico-inorgánicos para aplicaciones de liberación controlada.

Los dos capítulos de la presente tesis en los que se describen los resultados obtenidos (el segundo y el tercer capítulos) están directamente relacionados con el uso de las nanopartículas mesoporosas de sílice como matriz inorgánica en el desarrollo de nuevos materiales híbridos orgánico-inorgánicos para aplicaciones en liberación controlada. Aun así, los resultados se han dividido en dos capítulos, dependiendo del estímulo aplicado para la liberación de la molécula encapsulada. En uno de los capítulos, los diferentes materiales desarrollados se basan en nanodispositivos controlados enzimáticamente, mientras que en el otro capítulo es un cambio de pH o de fuerza electrostática (en los dos casos debido a la presencia de un microorganismo patógeno) el que causa la consecuente liberación de la carga.

En el caso de los nanodispositivos controlados enzimáticamente, los cuales se describen en el Capítulo 2, se desarrollaron tres sólidos diferentes. El primer ejemplo se basó en el diseño, síntesis y caracterización de nanopartículas mesoporosas de sílice recubiertas con sales de azopiridinio, que se hidrolizan en presencia de esterasas y reductasas, las cuales se encuentran en la microflora del colon. Estas sales, que contienen un enlace azoico, se seleccionaron para una posible liberación selectiva en el colon. Los estudios de viabilidad celular e internalización se llevaron a cabo con células HeLa, así como los estudios de liberación del agente quimioterapéutico camptotecina. Un segundo ejemplo se centró en el diseño, síntesis, caracterización y aplicaciones de un nuevo nanodispositivo que responde a la presencia de proteasas para liberación controlada, empleando nanopartículas de sílice cubiertas con el polímero  $\epsilon$ -poli-L-lisina. En este caso, se pretendía evaluar dos mecanismos diferentes de anclaje del polímero y los dos dieron resultados positivos, aunque presentaron diferentes perfiles de liberación en cada caso. También se realizaron estudios de viabilidad e internalización celular con este nuevo nanodispositivo, así como la liberación de camptotecina en células HeLa. Finalmente, el último nanodispositivo que responde a la acción de un enzima; incluye el diseño y aplicación de un “scaffold” 3D inteligente con puertas moleculares, el cual consiste en la combinación de nanopartículas mesoporosas de sílice con puertas y biomateriales porosos clásicos. En este caso, las nanopartículas mesoporosas de sílice se cubrieron con poliaminas y ATP. Estas nanopartículas se incorporaron durante la síntesis de un “scaffold” de gelatina, el cual se preparó mediante técnicas de prototipado rápido (RP). En presencia de fosfatasa ácida se induce la liberación del colorante encapsulado en los poros de las nanopartículas. La fosfatasa ácida se seleccionó como estímulo activador de este material diseñado, ya que es un enzima cuya concentración se emplea para evaluar la actividad de los

## *Resumen*

osteoclastos en procesos de remodelación ósea y como marcador en metástasis de huesos. Estas propiedades abren posibilidades de uso de esta combinación en el diseño de materiales funcionales para la preparación de numerosos “scaffolds” avanzados con puertas moleculares, que puedan ayudar en aplicaciones de medicina regenerativa y terapias de cáncer de huesos.

Con respecto al otro tipo de nanodispositivos, que se muestra en el Capítulo 3, se ha evaluado el posible uso de las nanopartículas mesoporosas de sílice con puertas moleculares como posibles vehículos para la liberación controlada de fármacos cuando un microorganismo patógeno está presente. En este caso, el diseño y desarrollo de nuevos materiales híbridos orgánico-inorgánicos se ha basado en el uso de nanopartículas mesoporosas de sílice como matriz inorgánica, cubiertas con entidades moleculares orgánicas que podrían responder a un cambio en el pH del ambiente o a un cambio en la fuerza electroestática, debido a la presencia de un microorganismo patógeno, tales como hongos o bacterias. Uno de estos nanodispositivos desarrollados demuestra las aplicaciones y propiedades antifúngicas de un soporte cargado con tebuconazol y cubierto con moléculas que actúan de puerta molecular dirigida mediante un cambio de pH. El otro material presenta aplicaciones antibacterianas contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, ya que se utiliza un nanodispositivo cargado con vancomicina y funcionalizado con  $\epsilon$ -poli-L-lisina. En los dos casos, se ha demostrado que el uso de la nanoformulación puede mejorar la efectividad del fármaco encapsulado, mejorando y ampliando el espectro de acción del mismo, lo cual abre un gran abanico de posibilidades en aplicaciones de estos nanodispositivos en el tratamiento de infecciones.

En resumen, se puede concluir que en la presente tesis se han desarrollado nuevos sólidos híbridos orgánico-inorgánicos, así como se han descrito las aplicaciones de estos nanodispositivos como sistemas de liberación controlada. Los resultados obtenidos podrían ser útiles en futuros diseños de materiales híbridos avanzados en biotecnología, biomedicina y, concretamente, en aplicaciones terapéuticas (como terapias contra el cáncer, tratamiento de infecciones, medicina regenerativa, etc.)