

**SISTEMAS CARREADORES DE LIBERAÇÃO A BASE DE REDES
METALORGÂNICAS (METAL ORGANIC FRAMEWORKS - MOFS) PARA
APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

**METAL ORGANIC FRAMEWORKS (MOFs) - BASED ON DELIVERY SYSTEMS FOR
BIOMEDICAL APPLICATIONS**

**SISTEMAS CARGADORES DE LIBERACIÓN A BASE DE REDES METAL-
ORGÂNICAS (METAL ORGANIC FRAMEWORKS - MOFS) PARA APLICACIONES
BIOMÉDICAS**

Viviane Viana Silva

Universidade Federal do ABC/Centro de Ciências Naturais e Humanas
E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

RESUMO

Estruturas reticulares metalorgânicas conhecidas como *Metal Organic Framework* (MOFs), vêm se tornando candidatos atraentes e inovadores para aplicações biomédicas tendo em vista suas propriedades biodegradáveis, compatibilidade biológica e capacidade para hospedar em sua estrutura porosa diferentes tipos de biomoléculas e agentes terapêuticos. Entretanto, pouca literatura nacional está ainda disponibilizada sobre as potencialidades dessas estruturas híbridas tridimensionais para fabricação de sistemas carreadores de liberação para terapia, diagnóstico e medicina teranóstica. Neste miniartigo de revisão, serão feitas algumas abordagens no que concerne a métodos de síntese, características e propriedades bem como comportamento biológico e biofuncionalidade de MOFs para atuarem como uma plataforma promissora em diferentes aplicações clínicas.

Palavras-chave: MOF, sistemas carreadores de liberação, terapia, diagnóstico, medicina teranóstica.

ABSTRACT

Metal organic frameworks (MOFs), an emerging class of hybrid porous materials built from metal ions or clusters bridged by organic linkers, have attracted increasing attention in recent years due to their superior properties such as well-defined pore aperture, tailorable composition and structure, tunable size, versatile surface and bulk functionalities, high agent loading, and improved biocompatibility make them promising candidates for clinical applications. However, Brazilian current literature on MOFs clinical applications is still incipient although the growth in this area of research has been significantly increased over the last 2 years. This minireview presents an overview on the recent development of MOFs used as delivery systems for therapeutic, diagnostic and theranostic medicine, covering synthesis methods, loading strategies and biological evaluation.

Key-words: MOF, delivery systems, therapy, diagnostic, theranostics.

RESUMEN

Las estructuras reticulares metalorgánicas conocidas como Metal Organic Framework (MOF), se han convertido en candidatos atractivos e innovadores para aplicaciones biomédicas teniendo en cuenta sus propiedades biodegradables, compatibilidad biológica y capacidad para hospedar en su estructura porosa diferentes tipos de biomoléculas y agentes terapéuticos. Sin embargo, poca literatura nacional está todavía disponible sobre las potencialidades de esas estructuras híbridas tridimensionales para la fabricación de sistemas cargadores de liberación para terapia, diagnóstico y medicina teranóstica. En este miniartículo de revisión, se harán algunos enfoques en lo que concierne a métodos de síntesis, características y propiedades así como comportamiento biológico y biofuncionalidad de MOFs para actuar como una plataforma prometedora en diferentes aplicaciones clínicas.

Palabras-clave: MOF, sistemas cargadores de liberación, terapia, diagnóstico, medicina teranóstica.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de estruturas reticulares metalorgánicas, conhecidas como *Metal Organic Frameworks* (MOFs), tem sido um desafio constante para pesquisas voltadas à fabricação de dispositivos biomédicos incluindo principalmente sistemas carreadores para liberação de fármacos e de biomoléculas, agentes de contraste para diagnóstico médico e biossensores¹⁻³. Dentro deste contexto, pesquisas vêm sendo direcionadas à síntese e preparação de MOFs tendo em vista sua grande estabilidade química, estruturas cristalinas bem definidas, elevada especificidade na obtenção de diferentes compostos e ampla funcionalidade orgânica^{4,5}.

Essas estruturas são constituídas por redes de polímeros de coordenação sintetizadas por um processo de autoarranjo (self-assembly) em que íons ou aglomerados metálicos formam os “nós”, e são coordenados a grupos orgânicos⁶ que constituem as “hastes” (Figura 1).

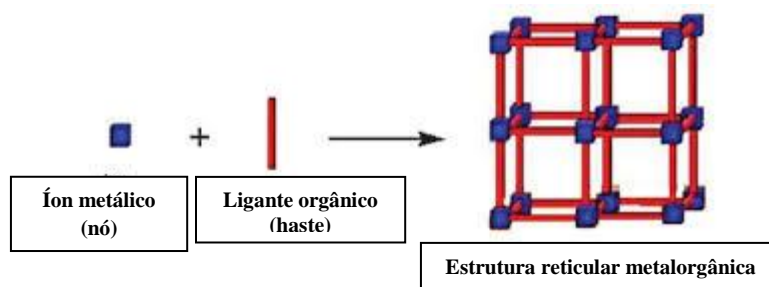


Figura 1 - Representação esquemática de formação de uma estrutura reticular metalorgânica. Adaptado de Dhakshinamoorthy e Garcia, 2012⁷.

Moléculas orgânicas rígidas (ligantes orgânicos) devem conter grupos funcionais capazes de coordenar, por ligação covalente dativa, os centros metálicos escolhidos de preferência em posições opostas na molécula, de modo a formar pontes promovendo a formação de redes robustas e estáveis. A escolha dos ligantes leva em conta a natureza aromática ou alifática da molécula podendo conter em sua estrutura átomos de oxigênio (O), enxofre (S) ou fósforo (P). Os ligantes orgânicos mais utilizados possuem geralmente mais de um tipo de grupo funcional como ácido carboxílico (–COOH), amida (–COONH₂), amina (–RNH₂), éster (R'–COO–R), imidazolato (C₃H₄N₂) e sulfonato (RSO₃[–]). Para a preparação de MOFs cristalinos e porosos são preferencialmente utilizadas moléculas rígidas de compostos aromáticos^{10,11}. A

distância entre grupos de coordenação e a funcionalidade dos ligantes são também fatores determinantes que influenciam a sua estrutura. Ligantes orgânicos multidentados (com vários centros para coordenação) contendo átomos doadores de O, N ou S podem ainda expandir a estrutura dos MOFs.

Vários tipos de átomos metálicos são usados na síntese de MOFs como metais alcalinos terrosos (Ca^{2+} , Mg^{2+} e Sr^{2+}), metais de transição (Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Mn^{3+} , Cr^{3+}) e lantanídeos (La^{3+} , Gd^{3+} , Tb^{3+} , Eu^{3+} , Yb^{3+})^{10,12-14}. A escolha do centro metálico influencia principalmente na construção, topologia final e propriedades do MOF devido às diferentes geometrias de coordenação¹⁵.

Moléculas de solvente são também um componente importante na construção de MOFs porque não são apenas usados como meio de reação, mas também são capazes de atuar como controladores da estrutura da rede como moléculas hospedeiras. Nesse caso, essas moléculas tendem a ocupar os poros presentes na estrutura de modo a preencher esses espaços livres. No entanto, ao final da síntese, é possível removê-las uma vez que a maioria dos solventes utilizados apresentam baixos pontos de ebulição¹⁶.

Dependendo da metodologia de síntese utilizada para a obtenção de um MOF, ele pode ser classificado como MOF normal (primeira geração), MOF funcionalizado (segunda geração) ou MOF inteligente (terceira geração). Os MOFs de primeira geração apresentam microestrutura bifásica inorgânica e orgânica. MOFs de segunda geração se caracterizam por terem suas superfícies modificadas ou funcionalizadas por grupos funcionais químicos. Os MOFs de terceira geração, por sua vez, podem hospedar em suas microestruturas agentes bioativos, íons, fármacos ou outros tipos de moléculas as quais lhe conferem funcionalidade específica¹⁷.

Diferentes metodologias podem ser utilizadas para a síntese e preparação de MOFs^{1,2,18}. A escolha da rota desejada vai depender de vários parâmetros experimentais como fonte do metal, solvente, pH do meio e composição dos reagentes. As principais fontes metálicas normalmente utilizadas são sais como nitratos, cloretos, acetatos e outros bem como óxidos metálicos. A seleção da fonte escolhida deve também levar em conta a solubilidade do composto no solvente utilizado, o grau de reatividade e o estado de oxidação do metal adequado para a complexação. O solvente deve solubilizar completamente tanto o composto metálico (que vai dar origem aos nós ou centros metálicos) como o orgânico (formação das pontes). A água e compostos orgânicos como formamidas, álcoois ou sulfóxidos são os solventes mais utilizados na síntese de MOFs. O pH de reação, por sua vez, deve ser controlado pela adição de ácidos ou bases como o ácido clorídrico (HCl) ou hidróxido de sódio (NaOH) de modo a favorecer a protonação desejada das moléculas orgânicas. A razão molar entre reagente e solvente no meio reacional é outro fator determinante para a obtenção da estrutura adequada à aplicação desejada. Outros fatores importantes para otimização do processo de síntese envolvem tempo, pressão e tempo de reação, bem como o grau de pureza e de cristalinidade dos reagentes e solventes.

Grande parte das rotas sintéticas utilizadas para a obtenção de MOFs envolvem condições hidro- ou solvotérmicas¹⁹, sob as quais cristais são formados em ambiente aquecido contendo solvente (água ou componente orgânico) e o metal precursor. Como parte do solvente utilizado na síntese permanece no interior dos poros presentes na estrutura do MOF, faz-se necessário a sua retirada por processo de ativação para que a estrutura seja capaz de incorporar moléculas “hospedeiras” de interesse²⁰. O princípio de irradiação utilizando microondas também vem sendo aplicado para a síntese de materiais metal-orgânicos porosos em virtude principalmente, do curto tempo gasto durante o processo de cristalização desses materiais além de conferir seletividade às etapas de síntese e facilidade no controle da morfologia. Neste método, a mistura reacional é acondicionada em reator fechado e levada ao forno de microondas

para aquecimento. O seu grande diferencial é proporcionar a formação de cristais de tamanho mais definido e uniforme²¹ e reduzir a formação de resíduos e produtos secundários.

Embora avanços científicos no desenvolvimento de metodologias e técnicas de síntese já tenham possibilitado a obtenção de MOFs com adequada estabilidade química e biofuncionalidade para aplicações biomédicas¹⁻³, questões relacionadas à toxicidade, compatibilidade biológica e biodistribuição^{1,8,9} devem ser também levadas em conta. Dentro desse contexto, serão abordados e discutidos os principais aspectos relacionados à síntese, características, propriedades e potencialidades de MOFs para aplicação como sistemas carreadores para terapia, diagnóstico e medicina teranóstica.

SISTEMAS CARREADORES DE LIBERAÇÃO

A utilização de sistemas carreadores vem ganhando relevância na última década^{1-4,8} devido a sua capacidade para proteger agentes terapêuticos (biomoléculas, genes ou fármacos) incorporados ou adsorvidos em sua estrutura, da ação química e biológica do meio fisiológico. Além disso, esses sistemas possibilitam não só o controle de taxas de liberação e degradação, direcionamento do agente ao sítio específico de ação e redução de frequência de sua administração, mas também minimizam os efeitos colaterais em detrimento de um melhor conforto e sobrevida do paciente^{22, 23}. Estratégias vêm sendo desenvolvidas no sentido de otimizar a liberação do agente terapêutico no sítio desejado incluindo metodologias de síntese de carreadores como lipossomas^{24,25}, nanopartículas^{26,27}, dendrímeros²⁸, ciclodextrinas²⁹ e redes metal-orgânicas^{30,31}.

As características e propriedades apresentadas pelos MOFs têm tornado interessante o desenvolvimento de sistemas carreadores biocompatíveis a partir de estratégias de incorporação (carreamento) do agente ativo em suas estruturas. Uma forma de incorporar o agente ativo na estrutura do MOF consiste na sua encapsulação nos poros ou canais livres mediante interações não covalentes e sem alteração estrutural (Figura 2). Uma segunda estratégia de incorporação envolve a utilização do agente ativo como um ligante orgânico covalente durante o processo de síntese do MOF (Figura 3). A estratégia de funcionalização, por sua vez, consiste na ligação covalente do agente ativo a ligantes orgânicos (Figura 4a) ou nós metálicos (Figura 4b) presentes na superfície externa da estrutura do MOF, de modo a se manter a estrutura, o tamanho e a morfologia do sistema carreador.

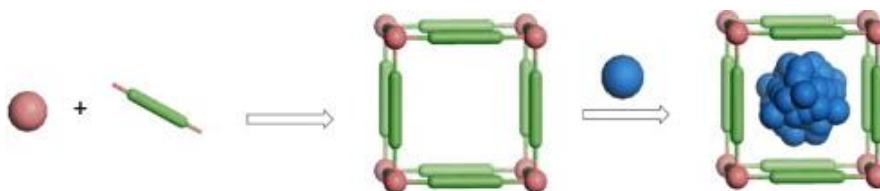


Figura 2 - Esquema da estratégia de encapsulação do agente ativo na estrutura porosa de um MOF³¹.

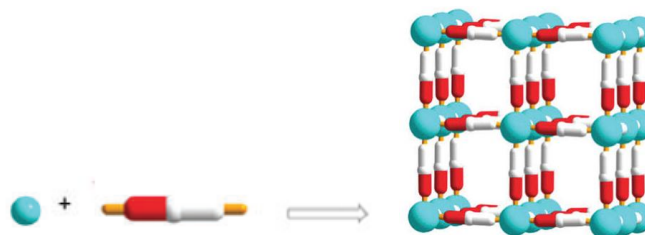


Figura 3 - Esquema da estratégia de incorporação do agente ativo por ligação covalente coordenada durante a síntese do MOF (adaptado)³².

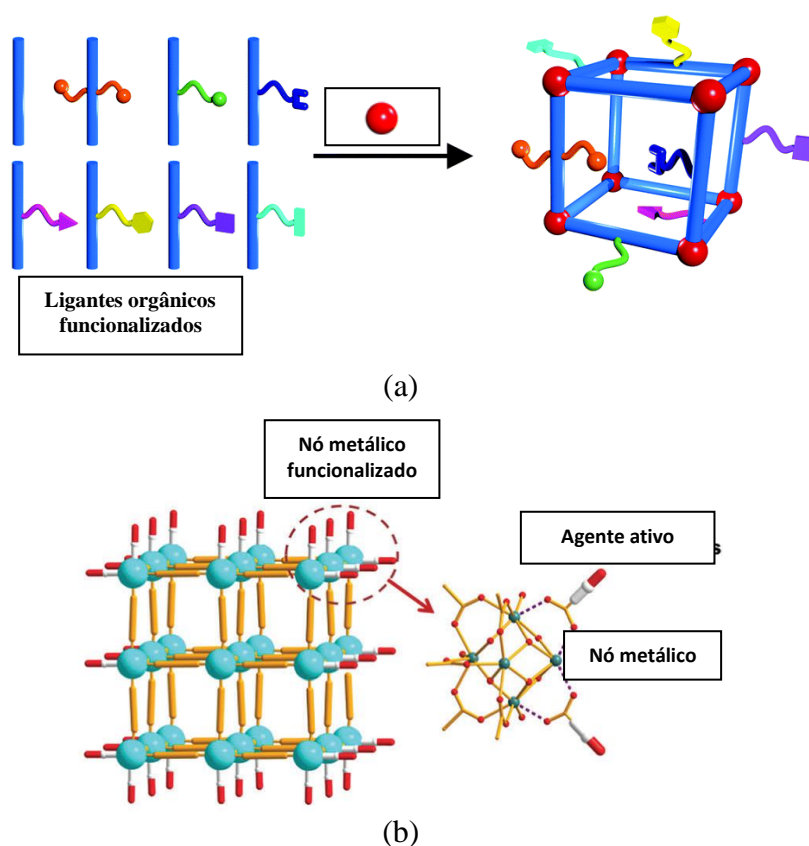


Figura 4 - Esquemas da estratégia de funcionalização da superfície externa da estrutura de um MOF. (a) Funcionalização de ligante orgânico. (b) Funcionalização de nó metálico. (adaptado)³².

A grande limitação com relação ao projeto e à síntese de MOFs com poros mais largos para o encapsulamento de agentes ativos (Figura 2) de maior tamanho e favorecer uma maior capacidade de incorporação, se deve ao aparecimento de efeitos colaterais como a liberação total do agente em curto espaço de tempo e baixa eficiência terapêutica³². Estudos sugerem a necessidade de não só um maior entendimento das interações entre o agente ativo e sítios

hospedeiros do MOF, mas também as condições de síntese (composição, aquecimento, pressão, tratamentos pós-síntese), do grau de cristalinidade da estrutura, tipo e estratégia de encapsulamento do agente ativo³³, controle dos mecanismos cinéticos de degradação da estrutura e de liberação do agente ativo^{34, 35}. Vários tipos de agentes ativos podem ser encapsulados em estruturas porosas de MOFs para aplicações biomédicas distintas tais como marcação, imagem e sensoriamento biológicos³⁶. Biomarcadores luminescentes, por exemplo, são candidatos promissores para o desenvolvimento de novas sondas biológicas para o monitoramento de diversos processos fisiológicos e biológicos³⁶. Estudos revelaram que nanopartículas de MOF incorporadas com agentes luminescentes apresentaram potencialidade para aplicações como plataformas funcionais para liberação de fármacos e bioimagem tendo em vista seu elevado grau de cristalinidade, boa encapsulação do agente luminescente e biocompatibilidade, além de emitirem luminescência de forte intensidade^{37,38}.

Outros tipos de agentes ativos ainda podem ser incorporados em estruturas de MOFs via ligação covalente coordenada, durante a síntese (Figura 3). Alguns fármacos quimioterápicos, antineoplásicos e fototerápicos têm sido estudados para o desenvolvimento de nanopartículas carreadoras a base de MOFs^{39,40}. O sucesso da performance terapêutica apresentada por essas nanoestruturas se deve principalmente à degradação lenta e à distribuição uniforme do fármaco, sob condições fisiológicas. Alguns agentes quimioterápicos a base de platina (Pt) têm sido utilizados para o tratamento de diferentes formas de tumores, a partir da inibição de replicação do DNA das células tumorais. Levando-se em conta a natureza hidrofóbica (pouca solubilidade em água) e a relevância de alguns efeitos colaterais da platina, sistemas carreadores de liberação a base de nanopartículas de MOFs incorporados com fármacos de platina não só aumentaram a eficiência terapêutica e estabilidade química do fármaco, mas também favoreceram o decréscimo da dose de administração e um controle mais efetivo da liberação das espécies de platina em células tumorais⁴¹. A fototerapia é outro procedimento terapêutico que utiliza energia efetiva de um foto sensibilizador para a geração de espécies oxidantes reativas ou calor em tratamento de câncer⁴², com baixo índice de invasão e danos colaterais ao tecido sadio vizinho. Vários tipos de nanocarreadores têm sido desenvolvidos com o objetivo de aumentar a liberação do fotosensibilizador e de melhorar a eficiência terapêutica⁴³. Nanocarreadores fotossensíveis a base de MOFs vêm sendo investigados em condições *in vitro* e *in vivo*⁴⁴. A morfologia, a regularidade da estrutura cristalina porosa e boa estabilidade química desses sistemas nanoestruturados têm contribuído para uma melhoria na geração de oxigênio, difusão de espécies oxidantes reativas e sinergismo terapêutico. Nanopartículas metal-orgânicas a base de íons manganês (Mn^{2+}) incorporadas com um marcador clinicamente aprovado que absorve na região do infravermelho próximo vêm também encontrado aplicações para diagnóstico e terapia fototérmica^{39,40}. Íons Mn^{2+} são capazes de favorecer um forte contraste em imagens de ressonância magnética, enquanto o marcador fotossensível apresenta elevado nível de absorção e de fotoestabilidade. Além disso, as nanopartículas fotossensíveis não só apresentaram boa compatibilidade biológica, eficiente biodistribuição e habilidade de conversão fototérmica para destruir células cancerosas, mas também podiam ser excretadas pela urina quando administradas por via intravenosa.

A estratégia de incorporação por funcionalização da superfície externa de estruturas de MOFs (Figura 4) consiste em sintetizar as nanopartículas com tamanho, morfologia e propriedades desejadas. O agente ativo pode ser incorporado à sua superfície mediante interações covalentes com grupos funcionais dos ligantes orgânicos, ou ligações coordenadas com sítios (nós) metálicos. A funcionalização de ligantes orgânicos (Figura 4a) consiste na formação de interações ou ligações covalentes entre o agente ativo e grupos funcionais do ligante orgânico. Esta estratégia de funcionalização foi investigada com sucesso na preparação de nanopartículas

de MOFs mediante interações entre grupos funcionais amina do ligante orgânico do MOF e átomos de bromo (Br) ou ácido carboxílico do agente ativo⁴⁵. Em outros estudos, esta estratégia foi também utilizada para funcionalização de ligantes orgânicos de nanopartículas de MOFs com ácido nucléico ou proteína⁴⁶⁻⁴⁸, e com o marcador fluorescente isotiocinato (FTIC) para sensoriamento intracelular de pH⁴⁹. O processo de funcionalização de nós metálicos, por sua vez, pode ser realizado a partir da formação de ligações coordenadas entre o agente ativo e sítios metálicos não coordenados a ligantes orgânicos (Figura 4b) presentes na superfície do MOF. Neste caso, esses sítios metálicos podem se ligar às moléculas de solventes utilizados durante o processo de síntese. Após a remoção do solvente, esses centros metálicos tornam-se livres e disponíveis para serem coordenados por grupos funcionais do agente ativo⁵⁰. Este modelo de funcionalização tem se ajustado satisfatoriamente quando esses nós metálicos funcionam como ancoradouros para a captura efetiva de agentes ativos em carreadores biomédicos a base de MOFs⁵¹. Esta estratégia de ancoragem também tem sido aplicada em uma série de estudos envolvendo a funcionalização de nós metálicos de zircônio (Zr), ferro (Fe), cromo (Cr) e alumínio (Al) de diferentes tipos de arquiteturas de MOFs, envolvendo ligações coordenadas entre o átomo do metal (M) e o átomo de nitrogênio (N) do grupo imidazol ($C_3H_4N_2$) presente em seqüências terminais de oligohistidinas⁵² e, de grupo fosfato (O-P) de moléculas DNA⁵³.

Alguns efeitos relacionados à baixa taxa de oxigenação no meio fisiológico como mutação, metástase ou alterações metabólicas podem contribuir significativamente, para o desenvolvimento de tumores cancerígenos. Por isso, progressos vêm sendo direcionados para o desenvolvimento de nanocarreadores a base de MOFs com grande potencialidade para liberar o agente ativo de modo sinérgico a fim de se minimizar esses efeitos indesejados. Para isso, a combinação de duas ou mais estratégias de síntese vêm apresentado resultados animadores em fototerapia e imunoterapia de câncer^{54,55}.

ESTABILIDADE E TOXICIDADE

O uso clínico de carreadores de liberação a base de MOFs em diferentes aplicações biomédicas vêm sendo criteriosamente avaliado no que concerne principalmente à sua estabilidade em meios fisiológicos (p. ex., sangue e plasma) e potencial tóxico no corpo humano¹. Por isso, é imprescindível a avaliação de sua estabilidade e toxicidade em condições *in vitro*, ou seja, em fluidos corporais simulados (PBS e SBF) e meios de cultura celulares (DMEM), respectivamente.

A estabilidade de carreadores a base de MOFs pode ser modulada via estratégias de funcionalização e seleção adequada das suas estrutura e composição, principalmente se o carreador se degradar após liberação do agente ativo no sítio do tratamento. Em alguns casos, quando o agente ativo é incorporado como componente da estrutura do MOF, sua liberação dependerá inerentemente da cinética da degradação do carreador⁵⁶. Uma baixa estabilidade foi observada em carreadores MOFs a base de tereftalato de metais microporosos de níquel, cobalto, magnésio, zinco e manganês⁵⁷. Sistemas compostos de carboxilato de ferro (III)^{58,59}, tereftalato de zircônio^{60,61} e adeninato de zinco⁶² exibiram maior estabilidade em água pura. Testes adicionais de degradação em meios mais complexos mostraram que MOFs de carboxilatos de ferro (III) são biodegradáveis na presença de soluções salinas de tampão fosfato (PBS) devido à formação de óxidos ou fosfatos de ferro^{63, 64}. Por outro lado, carreadores MOF a base de tereftalato de cobre poroso foram rapidamente degradados quando imersos em solução de PBS e meio de cultura DMEM. Além disso, não foram observados efeitos adversos em contato com

células de fibroblastos que comprometessem o comportamento biocompatível desses carreadores⁶⁵.

Em virtude da natureza versátil apresentada pelos carreadores a base de MOFs, protocolos específicos para a avaliação do seu perfil de toxicidade em sistemas vivos não são ainda encontrados na literatura. Assim, o nível de toxicidade apresentada para cada tipo de MOF vai depender do componente metálico usado em sua síntese. Os parâmetros de toxicidade de metais são freqüentemente expressos para óxidos ou sais que, por sua vez freqüentemente exibem um perfil de degradação diferente quando combinados com grupos ligantes orgânicos em uma dada composição de MOF. De qualquer maneira, carreadores biomédicos a base de MOF devem apresentar em sua composição metais cuja toxicidade apresente níveis limitados à tolerância pelo sistema fisiológico humano como é o caso de cátions de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} e Zn^{2+} ^{66,67}. Além disso, a toxicidade do cátion está fortemente relacionada à sua possível acumulação no corpo. Alguns metais inertes, como o zircônio (Zr), podem ser facilmente removidos pelo corpo⁶⁸ e, portanto, considerados não tóxicos. Os grupos orgânicos ligantes presentes na composição da estrutura de MOFs também devem ter sua compatibilidade avaliada para a aplicação biomédica desejada⁶⁹.

O nível de citotoxicidade dos MOFs em diferentes linhagens celulares vem sendo sistematicamente avaliado^{65, 70, 71}. Os resultados indicam que MOFs nanoestruturados apresentaram baixa citotoxicidade comparada a de outros nanossistemas, além de existir uma forte correlação entre a composição e a citotoxicidade. MOFs a base de ferro foram os sistemas que exibiram valores mais baixos de citotoxicidade ao passo que aqueles a base de zinco foram os mais tóxicos⁷¹. Por outro lado, a citotoxicidade não está sempre relacionada às condições *in vivo*. Estudos realizados em MOFs a base de ferro e carboxilatos revelam que parâmetros bioquímicos, enzimáticos e histológicos indicaram ausência de toxicidade aguda e subaguda nesses sistemas⁷². Embora esses resultados sejam promissores, avaliações toxicológicas sistemáticas similares são ainda necessárias para uma gama de outros tipos de MOFs que têm apresentado potencialidade para aplicações como carreadores de liberação.

APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

A utilização de MOFs em aplicações terapêuticas como sistemas carreadores de liberação é bastante recente^{34, 56, 73, 74}. Estratégias de síntese que possibilitem a incorporação de moléculas do agente terapeuticamente ativo, como componente estrutural na rede do MOF, apresentam a vantagem de evitar procedimentos em múltiplos passos para a preparação do sistema carreador, maximizando assim a carga útil do agente e o uso de componentes de toxicidade bem estabelecidos. Além disso, o grau de porosidade do MOF não é um parâmetro determinante visto que a liberação do princípio ativo ocorre durante o processo de degradação do carreador. Por outro lado, faz-se necessário um planejamento de caracterização criterioso a fim de se otimizar as condições de síntese do carreador, excluir o uso de solventes tóxicos e controlar as características estruturais e propriedades do sistema.

Um número crescente de agentes ligantes endógenos ou terapeuticamente ativos tem sido usado para preparar sistemas carreadores à base de MOFs incluindo aminoácidos⁷⁵, peptídeos^{76, 77}, nucleotídeos⁷⁸, nucleobases⁷⁹, γ -ciclodextrinas⁸⁰, pequenas moléculas bioativas endógenas^{81, 82} bem como agentes anti-inflamatórios e antineoplásicos⁸³. Estudos da literatura⁸²⁻⁸⁹ revelam que sistemas carreadores a base de MOFs exibem perfil de liberação do agente ativo de forma sustentada e não tóxica ao sistema hospedeiro, porém citotóxicos contra algumas linhagens de células tumorais incluindo células HT-29⁹⁰, FITZ-HAS⁹¹, HeLa e NIH3T3 normais⁹². Além disso, a síntese de sistemas bioativos a base de MOFs (também conhecidos como BioMOFs) vem

sendo extensivamente estudada⁸³. Esses sistemas apresentam em sua composição metais endógenos⁸⁴ como Ca, Ag, Fe e Zn que lhe conferem não só elevada biocompatibilidade (em virtude da importância de seus níveis no corpo), mas também capacidade para exibir um efeito biológico em sinérgia com o ligante orgânico e introduzir propriedades terapêuticas adicionais. As características e propriedades biocompatíveis apresentadas por esses sistemas vêm também despertando um grande interesse para reparação de tecido ósseo⁹⁰.

Carreadores a base de MOFs podem ainda apresentar potencialidade para aplicação em medicina teranóstica⁹³ a partir de estratégias de síntese que, possibilitem o desenvolvimento de estruturas multifuncionais com habilidades simultâneas para diagnóstico e liberação do agente terapêutico. Para tal, a arquitetura metalorgânica não só deve apresentar um elevado grau de porosidade, mas principalmente ser propícia à biofuncionalização para a detecção de proteínas, reconhecimento de receptores de células tumorais⁹⁴, e incorporação de diferentes tipos de moléculas de contraste para marcação fluorescente⁹⁵ e por ressonância magnética^{96,97}, e diferentes tipos de moléculas bioativas e fármacos^{98,99}. Além disso, perfis de liberação podem ser modulados e controlados a partir da escolha adequada do tipo de ligante orgânico e do tamanho de poros da estrutura hospedeira⁹⁹.

Dentre os poucos estudos já propostos envolvendo estratégias teranósticas, merece destacar os carreadores MOFs contendo manganês¹⁰⁰, platina⁴¹ e metais de terra-rara funcionalizados com pró-fármacos^{101, 102}. Adicionalmente, outros MOFs funcionalizados com sílica⁴¹ e grupos amino a base de ferro⁹⁵, de zircônio e de gadolínio contendo Metotrexato (droga antineoplásica)¹⁰³ estavam associados a um agente fluorescente⁹⁴ que não comprometeu a sua biocompatibilidade, mas também conferiu propriedades para diagnóstico por imagem e reconhecimento específico de células tumorais de pulmão (linhagem H460)¹⁰³ e de sarcoma endothelial canino (FITZ-HAS)¹⁰⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estratégias inovadoras de síntese vêm contribuído significativamente, para o desenvolvimento de novos sistemas carreadores de liberação para diagnóstico e terapia de diversas doenças, minimizando os efeitos colaterais do agente ativo e aumentando a sobrevida do paciente. Dentro desse contexto, sistemas carreadores de liberação, sob a configuração de redes metalorgânicas, têm despertado interesse em virtude de suas estruturas cristalinas (constituídas por ligantes orgânicos e centros metálicos) bem definidas e altamente porosas, elevada área superficial e versatilidade de funcionalização que possibilitem, não só o armazenamento de diferentes tipos de moléculas bioativas, agentes ativos e fármacos, mas a sua liberação a uma taxa suficientemente lenta e controlada para que os mesmos permaneçam em concentrações terapêuticas na corrente sanguínea ou sítio de tratamento.

Esses sistemas podem também ter em sua composição metais bioativos (Ag, Zn, Ca, Mn, Gd e Fe) que lhes conferem biocompatibilidade e propriedades terapêuticas, bem como grau de toxicidade desejável à algumas linhagens de células tumorais. Além disso, esses carreadores podem também ser funcionalizados, de forma integrada e multifuncional com agentes de contraste para diagnóstico que, combinados com moléculas do princípio ativo em uma única plataforma, torna possível avaliar a sua biodistribuição e monitorar sua resposta terapêutica de forma simultânea conferindo-lhes excelentes propriedades para aplicações em medicina teranóstica.

Embora as perspectivas para bioaplicações desses sistemas sejam bastante promissoras, existem ainda grandes desafios a serem superados para seu uso clínico. Questões como

biocompatibilidade, toxicidade e estabilidade em condições *in vivo* devem ser ainda ponderadas e exaustivamente discutidas.

REFERÊNCIAS

1. Gimenez-Marques M, Hidalgo T, Serre C et al. Nanostructured metal-organic frameworks and their bio-related applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2016; 307 (SI 2): 342-360.
2. Beg S, Rahman M, Jain et al. Nanoporous metal organic frameworks as hybrid polymer-metal composites for drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today*. 2017; 22(4): 625-637.
3. Wang H-S. Metal-organic frameworks for biosensing and bioimaging applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2017; 349: 139-155.
4. Lu K, Aung T, Guo N et al. Nanoscale metal-organic frameworks for therapeutic, imaging, and sensing applications. *Advanced Materials*. 2018; 30(37): 1707634. DOI: 10.1002/adma.201707634.
5. Martins V, Ronconi CM. Redes de coordenação: planejamento, síntese, topologia e propriedades fotofísicas. *Revista Virtual de Química*. 2017; 9 (3):1318-1341.
6. Batten SR, Champness NR, Chen X-M et al. Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). *Pure and Applied Chemistry*. 2013; 85(8): 1715-1724.
7. Dhakshinamoorthy A, Garcia H. Catalysis by metal nanoparticles embedded on metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews*. 2012; 41(15): 5262-5284.
8. Zhou J, Tian G, Zeng L et al. Nanoscaled metal-organic frameworks for biosensing, imaging, and cancer therapy. *Advanced Healthcare Materials*. 2018; 7(10): 1800022. DOI: 10.1002/adhm.201800022.
9. Chen W, Wu C. Synthesis, functionalization, and applications of metal-organic frameworks in biomedicine. *Dalton Transactions*. 2018; 47 (7): 2114-2133.
10. Corma A, García H, Llabrés i Xamena FX. Engineering metal organic frameworks for heterogeneous catalysis. *Chemical Reviews*. 2010; 110(8):4606-4655.
11. Hawxwell SM, Espallargas GM, Bradshaw D et al. Ligand flexibility and framework rearrangement in a new family of porous metal-organic frameworks. *Chemical Communications*. 2007; 15:1532-1534.
12. Daliran Saba, Santiago-Portillo A, Navalon S et al. Cu(II)-Schiff base covalently anchored to MIL-125(Ti)-NH₂ as heterogeneous catalyst for oxidation reactions. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2018; 532: 700-710.
13. Zou J-Y, Li L, You S-Y et al. Sensitive luminescent probes of aniline, benzaldehyde and Cr(VI) based on a zinc(II) metal-organic framework and its lanthanide(III) post-functionalizations. *Dyes and Pigments*. 2018; 159: 429-438.
14. Hausdorf S, Baitalow F, Boehle T et al. Main-group and transition-element IRMOF homologues. *Journal of the American Chemical Society*. 2010; 132 (32): 10978-10981.
15. Noro S, Kitagawa S, Akutagawa Tet al. Coordination polymers constructed from transition metal ions and organic N-containing heterocyclic ligands: crystal structures and microporous properties. *Progress in Polymer Science*. 2009; 34(3): 240-279.
16. Liu J, Culp JT, Natesakhawat S et al. Experimental and theoretical studies of gas adsorption in Cu₃ (BTC) 2: an effective activation procedure. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2007; 111(26): 9305-9313.

17. Perry JJ., Perman JA, Zaworotko MJ. Design and synthesis of metal–organic frameworks using metal–organic polyhedra as supermolecular building blocks. *Chemical Society Reviews*. 2009; 38(5):1400-1417.
18. Stock N, Biswas S. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chemical Reviews*. 2012; 112: 933-969.
19. Pachfule P, Das R, Poddar P et al. Solvothermal synthesis, structure, and properties of metal organic framework isomers derived from a partially fluorinated link. *Crystal Growth Design*. 2011; 11(4): 1215-1222.
20. Uzum A, Keskin S. Site characteristics in metal organic frameworks for gas adsorption. *Progress in Surface Science*. 2014; 89(1): 56-79.
21. Zhu Y-J, Chen F. Microwave-assisted preparation of inorganic nanostructures in liquid phase. *Chemical Reviews*. 2014;114(12): 6462-6555.
22. Alencar GO, Bezerra CA, Scherf JR et al. Liberação prolongada de fármacos e suas aplicações farmacológicas: revisão sistemática. *Revista e-Ciência*. 2018; 6(1): 5-10, 2018.
23. Zhang Y, Chan HF, Leong KW. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 65 (1): 104-120.
24. Nekkanti V, Kalepu S. Recent advances in liposomal drug delivery: a review. *Pharmaceutical Nanotechnology*. 2015; 3(1): 35-55.
25. Tang J, Liu RF, Dai ZF. Multifunctional liposomal drug delivery technology. *Progress in Chemistry*. 2018; 30(11): 1669-1680.
26. Elzoghby AO. Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems: reviewing three decades of research. *Journal of Controlled Release*. 2013; 172(3):1075-1091.
27. Ghaderi S, Ramesh B, Seifalian AM. Fluorescence nanoparticles "quantum dots" as drug delivery system and their toxicity: a review. *Journal of Drug Targeting*. 2011; 19(7): 475-486.
28. Hossena S, Hossainb M.K, Basher MK et al. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: a review. *Journal of Advanced Research*. 2019; 15(1):1-18.
29. Cutrone G, Casas-Solvas JM, Vargas-Berenguel A. Cyclodextrin-modified inorganic materials for the construction of nanocarriers. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017; 531(2): 621-639.
30. Chedid G, Yassin A.A recent trends in covalent and metal organic frameworks for biomedical applications. *Nanomaterials*. 2018; 8(11): 916. DOI: 10.3390/nano8110916.
31. Huxford RC, Rocca JD, Lin W. Metal-organic frameworks as potential drug carriers. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2010; 14(2): 262-268.
32. Wang L, Zheng, Xie Z. Nanoscale metal–organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise. *Journal of Material Chemistry B*. 2018; 6(5): 707-717.
33. Bennett TD, Cheetham AK. Amorphous metal-organic frameworks. *Accounts of Chemical Research*. 2014; 47 (5):1555-1562.
34. Orellana-Tavra C, Baxter EF, Tian T et al. Amorphous metal-organic frameworks for drug delivery. *Chemical Communications*. 2015; 51(73):13878-13881.
35. Teplensky MH, Fantham M, Li P et al. Temperature treatment of highly porous zirconium-containing metal–organic frameworks extends drug delivery release. *Journal of the American Chemical Society*. 2017; 139 (22):7522-7532.
36. Hong Y, Lam JWY, Tang BZ. Aggregation-induced emission. *Chemical Society Reviews*. 2011; 40(11): 5361-5388.

37. Hu Z, Huang G, Lustig WP et al. *Chemical Communications*. 2015; 51(15): 3045-3048.
38. Shustova NB, McCarthy BD, Dinca M. Turn-on fluorescence in tetraphenylethylene-based metal-organic frameworks: an alternative to aggregation-induced emission. *Journal of the American Chemical Society*. 2011; 133 (50): 20126-20129.
39. Yang Y, Liu J, Liang C et al. Nanoscale metal–organic particles with rapid clearance for magnetic resonance imaging-guided photothermal therapy. *ACS Nano*. 2016; 10(2): 2774-2781.
40. Yang Y, Chao Y, Liu J et al. Core-shell and co-doped nanoscale metal-organic particles (NMOPs) obtained via post-synthesis cation exchange for multimodal imaging and synergistic thermo-radiotherapy. *NPG Asia Materials*. 2017; 9: e344. DOI:10.1038/am.2016.205.
41. Rieter WJ, Pott KM, Taylor KM et al. Nanoscale coordination polymers for platinum-based anticancer drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*. 2008; 130(35):11584-11585.
42. Cheng L, Wang C, Feng L et al. Functional nanomaterials for phototherapies of cancer. *Chemical Reviews*. 2014; 114(21): 10869-10939.
43. Zheng X, Wang L, Pei Q et al. Metal-organic framework@porous organic polymer nanocomposite for photodynamic therapy. *Chemistry of Materials*. 2017; 29(5): 2374-2381.
44. Lu K, He C, Lin W. Nanoscale Metal-organic framework for highly effective photodynamic therapy of resistant head and neck cancer. *Journal of the American Chemical Society*. 2014; 136(48): 16712-16715.
45. Taylor-Pashow KML, Rocca JD, Xie Z et al. Postsynthetic modifications of iron-carboxylate nanoscale metal-organic frameworks for imaging and drug delivery. *Journal Of The American Chemical Society*. 2009; 131(40): 14261-14263.
46. Morris W, Briley WE, Auyeung E et al. Nucleic acid-metal organic framework (MOF) nanoparticle conjugates. *Journal of the American Chemical Society*. 2014; 136(20):7261-7264.
47. Calabrese CM, Merkel TJ, Briley WE et al. Biocompatible infinite-coordination-polymer nanoparticle-nucleic-acid conjugates for antisense gene regulation. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2015; 54(2): 476-480.
48. Wang W, Wang L, Huang Y et al. Nanoscale Metal-Organic Framework-Hemoglobin Conjugates. *Chemistry-An Asian Journal*. 2016; 11(5):750-756.
49. He C, Lu K, Lin W. Nanoscale metal–organic frameworks for real-time intracellular pH sensing in live cells. *Journal of the American Chemical Society*. 2014; 136(35): 12253-12256.
50. Campbell C, Ferreira-Rangel CA, Fischer M et al. A transferable model for adsorption in MOFs with unsaturated metal sites. *Journal of Physical Chemistry C*. 2017; 121(1): 441-458.
51. Zhu X, Jinlou G, Yao W et al. Inherent anchorages in UiO-66 nanoparticles for efficient capture of alendronate and its mediated release. *Chemical Communications*. 2014; 50(63): 8779-8782.
52. Roder R, Preiss T, Hirschle P et al. Multifunctional nanoparticles by coordinative self-assembly of his-tagged units with metal-organic frameworks. *Journal of the American Chemical Society*. 2017; 139(6):2359-2368.
53. Wang S, McGuirk CM, Ross MB et al. General and direct method for preparing oligonucleotide-functionalized metal-organic framework nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*. 2017; 39(29): 9827-9830.

54. Levine DJ, Runčevski T, Kapelewski MT et al. Olsalazine-based metal-organic frameworks as biocompatible platforms for h₂ adsorption and drug delivery. *Journal of the American Chemical Society*. 2016; 138(32):10143-10150.
55. Lu K, He C, Guo N et al. Chlorin-based nanoscale metal-organic framework systemically rejects colorectal cancers via synergistic photodynamic therapy and checkpoint blockade immunotherapy. *Journal of the American Chemical Society*. 2016; 138(38):12502-12510.
56. Miller SR, Heurtaux D, Baati, Horcajada T et al. Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules. *Chemical Communications*. 2010; 46 (25): 4526-4528.
57. Betard A, Zacher D, Fischer RA. Dense and homogeneous coatings of CPO-27-m type metal-organic frameworks on alumina substrates. *CrystEngComm*. 2010; 12 (11): 3768-3772.
58. Canion, R, Roch-Marchal C, Sécheresse F. et al. Stable polyoxometalate insertion within the mesoporous metal organic framework MIL-100(Fe). *Journal of Materials Chemistry*. 2011; 21 (4):1226-1233.
59. Dhakshinamoorthy A, Alvaro M, Horcajada P et al. Comparison of porous iron trimesates basolite F300 and MIL-100(Fe) as heterogeneous catalysts for Lewis acid and oxidation reactions: roles of structural defects and stability. *ACS Catalysis*. 2012; 2 (10): 2060-2065.
60. Wu H, Yildirim T, Zhou, W. Exceptional mechanical stability of highly porous zirconium metal-organic framework UiO-66 and its important implications. *The Journal of Physical Chemistry Letters*. 2013; 4(6):925-930.
61. Kandiah M, Nilsen MH, Usseglio S et al. Synthesis and stability of tagged UiO-66 Zr-MOFs. *Chemistry of Materials*. 2010; 22 (24): 6632-6640.
62. Sansone F, Rossi AD, Gaudio PD et al. Hesperidin gastroresistant microparticles by spray-drying: preparation, characterization, and dissolution profiles. *AAPS PharmSciTech*. 2009; 10(2):391-401.
63. Horcajada P, Chalati T, Serre C, et al. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature Materials*. 2010; 9(2):172-178.
64. Agostoni V, Chalati T, Horcajada P et al. Towards an improved anti-HIV activity of nrti via metal-organic frameworks nanoparticles. *Advanced Healthcare Materials*. 2013; 2(12):1630-1637.
65. Hanke M, Arslan HK, Bauer S et al. The biocompatibility of metal-organic framework coatings: an investigation on the stability of SURMOFs with regard to water and selected cell culture media. *Langmuir*. 2012; 28(17):6877-6884.
66. Baati T, Njim L, Neffati F et al. In depth analysis of the in vivo toxicity of nanoparticles of porous iron (III) metal-organic frameworks. *Chemical Science*. 2013; 4(4):1597-1607.
67. Ruyra A, Yazdi A, Espin J et al. Synthesis, culture medium stability, and in vitro and in vivo zebrafish embryo toxicity of metal-organic framework nanoparticles. *Chemistry-A European Journal*. 2015; 21(6): 2508-2518.
68. Lazaro IA, Forgan RS. Application of zirconium mofs in drug delivery and biomedicine. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019; 380(1): 230-259.
69. Choi G, Kim T-H, Oh J-M et al. Emerging nanomaterials with advanced drug delivery functions; focused on methotrexate delivery. *Coordination Chemistry Reviews*. 2018; 359(1):32-51.
70. Zanella A, Gandin V, Porchia M et al. Cytotoxicity in human cancer cells and mitochondrial dysfunction induced by a series of new copper (I) complexes containing tris(2-cyanoethyl) phosphines. *Investigational New Drugs*. 2011; 29(6): 1213-1223.

71. Tamames-Tabar C, Cunha D, Imbuluzqueta E et al. Cytotoxicity of nanoscaled metalorganic frameworks. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014; 2(1): 262-271. DOI: 10.1039/C3TB20832J.
72. Baati T, Njim L, Neffati F et al. In depth analysis of the in vivo toxicity of nanoparticles of porous iron (III) metal-organic frameworks. *Chemical Science*. 2013; 4 (4): 1597-1607.
73. Dong Z, Sun Y, Chu J et al. Multivariate metal-organic frameworks for dialing-in the binding and programming the release of drug molecules. *Journal of American Chemical Society*. 2017; 139(40): 14209-14216.
74. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature Materials*. 2013; 12(11): 991-1003.
75. Ong TT, Kavuru P, Nguyen T et al. 2:1 Cocrystals of homochiral and achiral amino acid zwitterions with Li⁺ salts: water-stable zeolitic and diamondoid metal-organic materials. *Journal of the American Chemical Society*. 2011; 133(24): 9224-9227.
76. Marti-Gastaldo C, Antypov D, Warren JE et al. Side-chain control of porosity closure in single- and multiple-peptide-based porous materials by cooperative folding. *Nature Chemistry*. 2014; 6(4): 343-351.
77. Manton A, Massüger L, Rabu P et al. Metal-peptide frameworks (MPFs): "bioinspired" metal organic frameworks. *Journal of The American Chemical Society*. 2008; 130(8):2517-2526.
78. An J, Farha OK, Hupp JT et al. Metal-adeninate vertices for the construction of an exceptionally porous metal-organic framework. *Nature Communications*. 2012; 3(3):604. DOI: 10.1038/ncomms1618.
79. Cai H, Li M, Lin X-R et al. Spatial, hysteretic, and adaptive host-guest chemistry in a metal-organic framework with open watson-crick sites. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2015; 54(36): 10454-10459.
80. Smaldone RA, Forgan RS, Furukawa H et al. Metal-organic frameworks from edible natural products. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2010; 49(46): 8630-8634.
81. Agostoni V, Horcajada P, Noiray M et al. A "green" strategy to construct non-covalent, stable and bioactive coatings on porous MOF nanoparticles. *Scientific Reports*. 2015; 5: 7925. DOI: 10.1038/srep07925.
82. Miller SR, Heurtaux D, Baati T et al. Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules. *Chemical Communications*. 2010; 46(25): 4526-4528.
83. Ibrahim M, Sabouni R, Hussein GA. Anti-cancer drug delivery using metal organic frameworks (MOFs). *Current Medicinal Chemistry*. 2017; 24(1): 193-214.
84. di Nunzio M.R, Agostoni V, Cohen B et al. A ship in a bottle strategy to load a hydrophilic anticancer drug in porous metal organic framework nanoparticles: efficient encapsulation, matrix stabilization, and photodelivery. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014; 57(2): 411-420.
85. Cai H, Huang Y-L, Li D. Biological metal-organic frameworks: structures, host-guest chemistry and bio-applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2019; 378(SI): 207-221.
86. Rojas S, Devic T, Horcajada P. Metal organic frameworks based on bioactive components. *Journal of Materials Chemistry B*. 2017; 5(14): 2560-2573.
87. Bernini MC, Fairen-Jimenez D, Pasinetti M et al. Screening of bio-compatible metal-organic frameworks as potential drug carriers using Monte Carlo simulations. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014; 2(7):766-774.

88. Vahed TA, Naimi-Jamal MR, Panahi L. Alginate-coated ZIF-8 metal-organic framework as a green and bioactive platform for controlled drug release. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019; 49(1): 570-576.
89. Singco B, Liu L-H, Chen Y-T et al. Approaches to drug delivery: Confinement of aspirin in MIL-100(Fe) and aspirin in the de novo synthesis of metal-organic frameworks. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016; 223(1): 254-260.
90. Peng P, Zhengfang T, Yufang Z. 3D printed mesoporous bioactive glass/metal-organic framework scaffolds with antitubercular drug delivery. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2018; 272(1): 24-30.
91. Chowdhury MA. Metal-organic-frameworks for biomedical applications in drug delivery, and as MRI contrast agents. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017; 105(4):1184-1194.
92. Taylor KML, Rieter WJ, Lin W. Manganese-based nanoscale metal-organic frameworks for magnetic resonance imaging. *Journal of the American Chemical Society*. 2008; 130(44):14358–14359.
93. Freund R, Lachelt U, Gruber T et al. Multifunctional efficiency: extending the concept of atom economy to functional nanomaterials. *ACS Nano*. 2018; 12(3): 2094-2105.
94. Miller SE, Teplensky MH, Moghadam PZ et al. Metal-organic frameworks as biosensors for luminescence-based detection and imaging. *Interface Focus*. 2016; 6(4): 20160027. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0027>.
95. Ke F, Yuan Y-P, Qiu L-G et al. Facile fabrication of magnetic metal-organic framework nanocomposites for potential targeted drug delivery. *Journal of Materials Chemistry*. 2011; 21 (11): 3843-3848.
96. Rowe MD, Thamm DH, Kraft SL et al. Polymer-modified gadolinium metal-organic framework nanoparticles used as multifunctional nanomedicines for the targeted imaging and treatment of cancer. *Biomacromolecules*. 2009; 10(4):983-993.
97. Ray CA, Bhattacharya D, Sahu SK. Magnetic nanoscale metal organic frameworks for potential targeted anticancer drug delivery, imaging and as an MRI contrast agent. *Dalton Transactions*. 2016; 45(7): 2963-2973.
98. Wuttke S, Zimpel A, Bein T et al. Validating metal-organic framework nanoparticles for their nanosafety in diverse biomedical applications. *Advanced Functional Materials*. 2017; 6(2). <https://doi.org/10.1002/adhm.201600818>.
99. Dong ZY, Sun YZS, Chu J et al. Multivariate metal-organic frameworks for dialing-in the binding and programming the release of drug molecules. *Journal of the American Chemical Society*. 2017; 139(40): 14209-14216.
100. Taylor KML, Rieter WJ, Lin W. Manganese-based nanoscale metal-organic frameworks for magnetic resonance imaging. *Journal of the American Chemical Society*. 2008; 130(44): 14358-14359.
101. Della Rocca J, Liu D, Lin W. Nanoscale metal-organic frameworks for biomedical imaging and drug delivery. *Accounts of Chemical Research*. 2011; 44(10): 957-968.
102. Rieter WJ, Taylor KML, Lin W. Surface modification and functionalization of nanoscale metalorganic frameworks for controlled release and luminescence sensing. *Journal of the American Chemical Society*. 2007; 129 (32): 9852-9853.
103. Liu D, Huxford RC, Lin W. Phosphorescent nanoscale coordination polymers as contrast agents for optical imaging. *Angewandte Chemie International Edition*. 2011; 123(16): 3780-3784.

104. Rowe MD, Thamm DH, Kraft SL et al. Polymer-modified gadolinium metal-organic framework nanoparticles used as multifunctional nanomedicines for the targeted imaging and treatment of cancer. *Biomacromolecules*. 2009; 10 (4): 983-993.