

**SIECI METALO-ORGANICZNE TYPU MOF  
JAKO PRZYKŁAD MATERIAŁÓW  
WYKORZYSTYWANYCH W UKIERUNKOWANEJ  
TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ**

MOF-TYPE METAL-ORGANIC NETWORKS  
AS AN EXAMPLE OF MATERIALS USED IN  
TARGETED ANTI-CANCER THERAPY

**Justyna Samaszko-Fiertek\*, Alina Khalatyan,  
Barbara Dmochowska, Rafał Ślusarz,  
Janusz Madaj**

*Pracownia Chemii Cukrów, Wydział Chemii UG,  
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk  
\*e-mail: j.samaszko-fiertek@ug.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Związki typu MOF

1.1. Ogólna budowa

1.2. MOF - właściwości

1.3. Sposób doboru struktury MOF jako nośnika leku

2. Szczególny przykład struktury MOF – ZIF-8

2.1. Budowa i właściwości MOF-u na przykładzie ZIF-8

2.2. Metody syntezy Zn-MOF

2.2.1. Synteza ZIF-8 w temperaturze pokojowej

2.2.2. Metoda solwotermalna

2.2.3. Metoda elektroosadzania-solwotermicznego

2.3. Metody inkorporacji leków

2.4. Przykłady wykorzystania ZIF-8 w terapii antynowotworowej

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr hab. Janusz Madaj, profesor Uniwersytetu Gdańskiego**, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997-8 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio, USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.



<https://orcid.org/0000-0002-8775-8951>

**Dr Barbara Dmochowska** w roku 1994 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli N-D-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych oraz synteza inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy.



<https://orcid.org/0000-0002-7760-8482>

**Alina Khalatyan** w roku 2021 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Zainteresowanie: chemia supramolekularna.

**Dr Justyna Samaszko-Fiertek** w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Synteza związków MOF o potencjalnych właściwościach antynowotworowych.



<https://orcid.org/0000-0003-0629-9579>

**Dr Rafał Ślusarz** ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego.



<https://orcid.org/0000-0003-3335-9047>

## ABSTRACT

MOF materials (metal-organic frameworks) are a relatively organic-inorganic (hybrid) materials. Due to very good adsorption properties, large specific surfaces and large pore volumes, these compounds are quite intensively studied, and the number of organic-inorganic hybrids obtained is growing year by year. Most MOF compounds are crystalline two- or three-dimensional organometallic structures. They are an example of hybrid materials that are made of both inorganic and organic component. The inorganic part is represented by metal ions/clusters, while the organic skeleton contains neutral or charged organic linkers [1-3]. The most common metal cations included in organometallic lattices are:  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Al^{3+}$  and  $Mg^{2+}$ . Organic ligands can be neutral, positively or negatively charged, but they must be primarily electron pair donors, which means that they have nitrogen or oxygen-containing functional groups in their structure. Ligands' role is to stitch these building units together to create extended framework structures, while metal ions provide structural integrity and durability. These materials have a well-developed specific surface and a large pore volume (570-3800  $m^2/g$ ). Thanks to the presence of coordination bonds in the structure, the skeletons of organometallic networks are flexible. Based on literature data, several methods of cancer treatment using MOFs are distinguished, e.g.: using passive targeting, active targeting, physicochemical targeting, and in a particular case using all three strategies (Fig. 2, Table 1) [12,13]. The ongoing work on the modification of the synthesized MOF structures based on zinc ions allows the preparing various types of cancer drugs based on their durability and high porosity. The ability to synthesize multifunctional Zn-MOFs is a new chapter in the design of chemotherapeutic agents. A particular example is ZIF-8. The combination of different strategies for the influence of the pH value of the environment or photochemical elements gives the opportunity to use the compounds in imaging and cancer diagnosis.

Keywords: MOF, ZIF-8, anti-cancer therapy, synthesis ZIF-8, drug delivery system

Słowa kluczowe: MOF, ZIF-8, terapia przeciwnowotworowa, synteza ZIF-8, system dostarczania leków

---

**WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW**

BSA	- surowicza albumina wołowa
CHI	- chitozan
DOX	- doksorubicyna
FA	- kwas foliowy
5-FU	- 5-fluorouracyl
HA	- kwas hialuronowy
3-MA	- 3-metyloadenina
MOF	- struktury metalo-organiczne
MTX	- metotreksat
PEG	- glikol polietylenowy
RGD	- kwas arginyloglicyloasparaginowy
SOD	- sodalit
XRD	- dyfrakcja rentgenowska
ZIF	- podklasa materiałów MOF posiadające zeolitopodobne struktury

## WPROWADZENIE

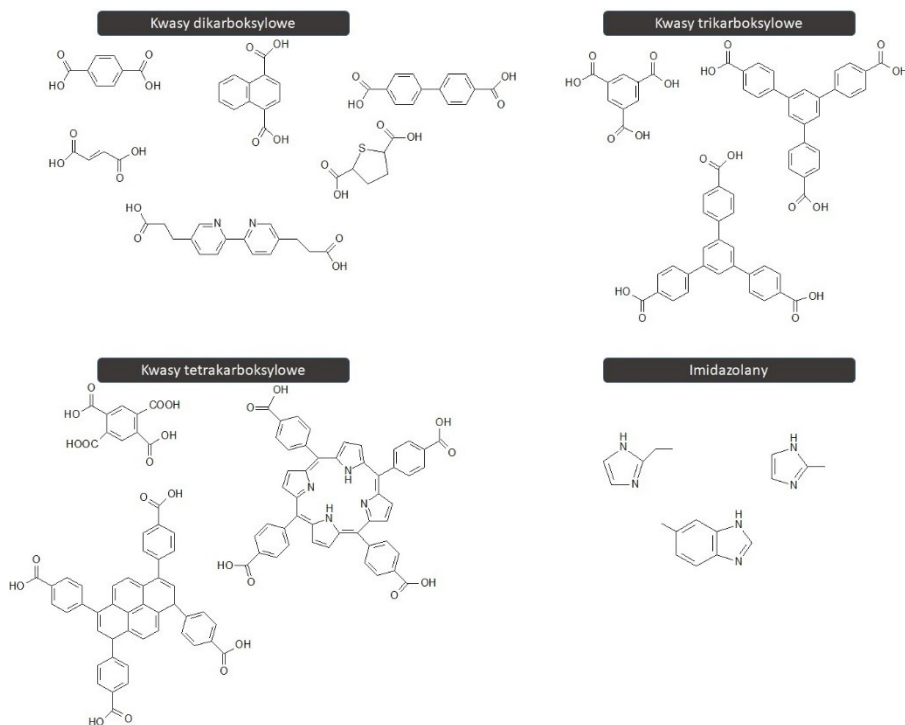
Materiały MOF (ang. *metal-organic frameworks*) to stosunkowo nowy rodzaj krystalicznych materiałów porowatych. Ze względu na bardzo dobre właściwości adsorpcyjne, duże powierzchnie właściwe i duże objętości porów. Związki te są dość intensywnie badane, a ilość otrzymywanych hybryd organiczno-nieorganicznych rośnie z roku na rok. Związki typu MOF występują jako dwu- lub trójwymiarowe struktury metalo-organiczne. Stanowią przykład materiałów hybrydowych. Nieorganiczna część reprezentowana jest przez jony/klastry metali, natomiast organiczny szkielet zawiera neutralne lub naładowane organiczne linkery [1-3]. MOF-y są racjonalnie zaprojektowanymi strukturami z regulowaną porowatością (ze względu na wpływ temperatury czy rodzaj zastosowanego liganda można wpływać na wielkość otrzymywanych porów). Porównując bogactwo geometrii i połączeń jonów metali i ligandów, można zaprojektować i dostosować strukturę i topologię MOF do określonych funkcji, np. możliwości dopasowania wielkości porów do określonych wymiarów adsorbowanej cząsteczki, magazynowania gazu, separacji czy katalizy oraz immobilizacji enzymów, aż po dostarczanie leków [4].

### 1. ZWIĄZKI TYPU MOF

#### 1.1. OGÓLNA BUDOWA

Jak wspomniano wcześniej, materiały typu MOF zbudowane są z jonów metalu tworzących wtórne jednostki budujące tzw. „węzły”, oraz ligandów organicznych. Połączone są one wiązaniem koordynacyjnym tworząc sieciową strukturę z dobrze zdefiniowanymi porami, w taki sposób, że węzły złożone są z podjednostek nieorganicznych, do których zaliczamy kationy metali lub wysokosymeryczne klastry metali nazwane jednostkami budulcowymi drugiej generacji (ang. *secondary building unit*, SBU), a linkery stanowią natomiast cząsteczki pomostowe [5]. W trakcie projektowania struktury MOF najczęściej wykorzystywanymi kationy metali są  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Al^{3+}$  i  $Mg^{2+}$ . Ligandy organiczne mogą być neutralne, naładowane dodatnio bądź ujemnie, ale muszą być przede wszystkim donorami pary elektronowej, co oznacza, że posiadają w swojej strukturze grupy funkcyjne zawierające azot bądź tlen. [6]. Często wykorzystywanymi ligandami są kwasy di-, tri- oraz tetra-karboksyłowe. Dobór łącznika organicznego związany jest również z jego dostępnością oraz ceną. Dlatego też szerokie zastosowanie znalazł kwas fumarowy, bursztynowy czy tereftalowy. Pozyskiwanie „większych” łączników wymaga często wieloetapowych wykazujących się większą porowatością. Najczęściej wykorzystywane przykłady

ligandów przedstawione zostały na rysunku 1. Jednak kluczową zasadą w projektowaniu nowych struktur MOF jest wykorzystywanie prostych ligandów, wykazujących się biodegradowalnością np. peptydów, węglowodanów, aminokwasów czy cyklodekstryny [7].

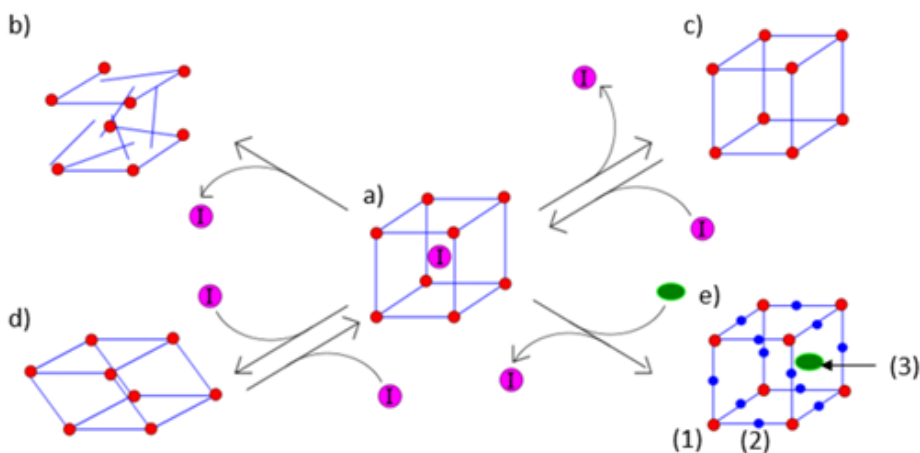


Rysunek 1. Przykładowe ligandy wykorzystywane w projektowaniu materiałów typu MOF [7]  
Figure 1. Exemplary ligands specified in individual MOF materials [7]

## 1.2. MOF - WŁAŚCIWOŚCI

MOF-y charakteryzują się wysoką porowatością, a wolna przestrzeń stanowi nieraz do 90% objętości całej struktury [3]. Szeroki zakres rozmiarów porów, który wynosi od <1 nm do ~10 nm, czyni je niezwykle wszechstronnymi w zastosowaniach wymagających interakcji gospodarz-gość, gdyż MOF-y nie tylko pozwalają na wnikanie substancji do swojego wnętrza, ale i mogą wykluczać określone cząsteczki na podstawie ich wielkości, kształtu, polaryzacji i konformacji. Ta selektywność sprawia, że MOF-y są obiecującymi materiałami znajdującymi zastosowanie np. jako: absorbenty gazu, materiały i urządzenia separacyjne takie jak membrany i prekoncentratory oraz czujniki chemiczne [2]. Związki typu MOF chara-

kteryzują się porowatą strukturą, która tworzy najczęściej trójwymiarową sieć o dobrze rozwiniętej powierzchni właściwej. Odznaczają się również dużą objętością porów sięgającą nawet do 570-3800 m<sup>2</sup>/g. Dzięki obecności w strukturze wiązań koordynacyjnych wykazują się elastycznością, co sprawia, że mogą ulegać kurczeniu (tzn. zmieniać wielkość parametrów komórki) np. pod wpływem temperatury. Często spotykanym zjawiskiem jest tzw. „efekt oddychania”. Polega on na uzyskaniu pod wpływem różnych czynników, takich jak zmiana temperatury, ciśnienia czy też pod wpływem zmian rozpuszczalnika różnych struktur krystalograficznych. [6-9].



Rysunek 2. Klasyfikacja MOF: a) struktura szkieletowo-wtrąceniowa, b) MOF pierwszej generacji, c) MOF drugiej generacji, d) MOF trzeciej generacji, e) MOF czwartej generacji, gdzie 1 oznacza - zmodyfikowany klastrowy metaliczny, 2 - organiczny łącznik, 3 - wolne miejsce, I - gość [8,9]

Figure 2. MOF classification: a) skeletal-inclusion structure, b) MOF of first generation, c) MOF of second generation, d) MOF of generation, e) MOF of fourth generation, where 1 means - including metallic cluster, 2 - organic linker, 3 - vacant space, I - guest

Możemy wyróżnić cztery grupy materiałów typu MOF:

- 1) MOF-y, które po usunięciu z ich porów cząsteczek gości ulegają załamaniu (Rys. 2b),
- 2) MOF-y, które po usunięciu z ich porów cząsteczek-gości zachowują trwały szkielet (Rys. 2c),
- 3) MOF-y zawierające giętki szkielet, który można łatwo modyfikować czynnikami zewnętrznymi, wykazują elastyczność struktury, reagują na wymianę gości bądź obecnością gości (Rys. 2d);
- 4) MOF-y, które zachowują podstawową topologię i integralność strukturalną w ramach późniejszych modyfikacji (Rys. 2e) [6-9].

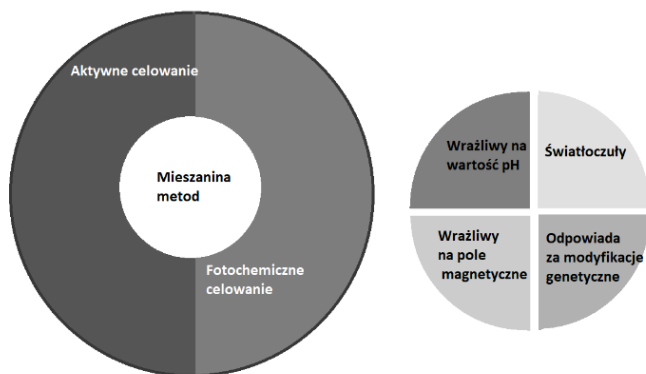
### 1.3. SPOSÓB DOBORU STRUKTURY MOF JAKO NOŚNIKA LEKU

W celu doboru odpowiedniej struktury MOF-u jako systemu nośnika leku należy kierować się kilkoma ich właściwościami. Trzeba przede wszystkim rozważyć sam aspekt toksyczności związku, co wpływa na dobór odpowiednich jonów metali oraz ligandów organicznych. Ze względu na to, że wykazują się wysoką toksycznością często eliminuje się w projektowaniu MOF, jako nośników leków, wykorzystywania m.in. jonów takich metali jak chrom czy nikiel. Z drugiej strony wykorzystuje się często jony metali, które są niezbędne dla czynności życiowych, a ich zawartość w organizmie jest stosunkowo wysoka. Przykład stanowią mogą jony żelaza, którego zawartość w osoczu krwi wynosi 22  $\mu\text{M}$ . Innymi jonami metali stosunkowo powszechnie wykorzystywanymi są jony miedź oraz cynku. Szacuje się, że zawartość ich w krwi wynosi odpowiednio  $0,85 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$   $\mu\text{M}$  oraz  $6,81 \pm 1,21 \mu\text{g/ml}$  [10,11].

### 1.4. PRZYKŁADY MOF-ÓW STOSOWANYCH JAKO NOŚNIKI LEKÓW

W oparciu o dane literaturowe wyróżnia się kilka metod leczenia nowotworów z wykorzystaniem MOF-ów np.: przy użyciu pasywnego celowania, aktywnego celowania, celowania fizykochemicznego, a w szczególnym przypadku przy wykorzystaniu wszystkich trzech strategii [12]. W zależności od sposobu wpływu na obwody regulacyjne komórek nowotworowych, w których są one uszkodzone w porównaniu ze zdrową komórką, można na nie oddziaływać poprzez ukierunkowane leczenie: reagujące na wpływ wartości pH, fototerapią za pomocą MOF, oparte na strukturach metalo-organicznych reagujących na pole magnetyczne czy też nanostruktur wpływających na modyfikacje genetyczne (Rys. 3, Tabela 1) [13]. W tabeli 1 przedstawione zostały przykładowe materiały typu MOF, których struktura wzbogacona została o obecność leku, m.in. 5-FU (ang. *5-fluorouracil*), DOX (ang. *doxorubicin*) czy VER (ang. *verapamil*). Pozwala to ukazanie możliwości ich potencjalnego wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej. W zależności od szybkości wydawania, tzn. uwalniania leku jest możliwość tworzenia terapii celowanej. Przedstawiony został zakres wartości pH, w którym uwalniany jest lek przy częściowym lub całkowitym rozpadzie MOF.





Rysunek 3. Rodzaje strategii leczenia nowotworu z wykorzystaniem związków MOF [13]

Figure 3. Types of cancer treatment strategies using MOF compounds [13]

Celowana strategia MOF opiera się w głównej mierze na wysokim powinowactwie między ligandami a nadekspresyjnymi receptorami na docelowej powierzchni komórki [13]. Budowa MOF pozwala na szeroką gamę modyfikacji poprzez wykorzystanie odpowiedniego jonu metalu czy ligandu organicznego. Sprawia to, że nie są one wówczas rozpoznawane przez makrofagi. Ponadto sama struktura pozwala na dołączanie do MOF-ów różnego rodzaju ligandów (m.in. peptydów RGD – ang. *arginylglycylaspartic acid*, aptamerów (oligonukleotydy lub peptydy, które wiążą się specyficznym z określoną cząsteczką) czy kwasu foliowego, kwasu hialuronowego) oddziałujących bezpośrednio z receptorami znajdującymi się na komórkach nowotworowych (np. receptorem kwasu foliowego czy kwasu hialuronowego). Przykładem tego typu systemu dostarczania leków jest modifyTCPP@PCN-224 opracowany przez Jihye i współpracowników [31]. Wykorzystali oni kwas foliowy do przeniesienia leku. Kwas ten łączy się poprzez wiązanie koordynacyjne z grupy karboksylowej z jonami metalu. Wpłynęło to na poprawę skuteczności wcześniej opracowanego systemu dostarczania nanoleku. Laha i jego współ. opracowali jednoetapową syntezę IRMOF-3@CCM@FA z zastosowaniem kwasu foliowego do wprowadzenia kurkuminy do komórek raka piersi [32]. Dobrym nośnikiem leków enkapsulowanych w strukturze MOF jest kwas hialuronowy. Wiąże się on z receptorami CD44 na powierzchniach komórek nowotworowych [33]. Zwiększa to przykładowo agregację nanocząstek MIL-100 (Fe) w tkankach nowotworowych. W przypadku zastosowania MOF@HA@ICG NP terapia okazała się efektywniejsza – uzyskano lepszy efekt fototermiczny w miejscu guza w stosunku do natywnej formy MOF@ICGNP [13]. Ilość przeprowadzonych badań w warunkach *in vivo* oraz *in vitro* udowadnia skuteczność tego typu terapii przeciwnowotworowych.

Tabela 1. Strategia leczenia nowotworów w oparciu o MOF [12]

Table 1. MOF-based cancer treatment strategy [12]

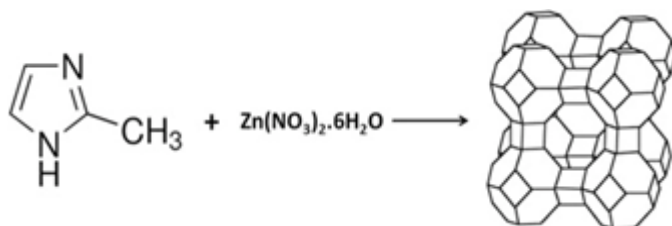
System dostarczenia leków	Metoda systematyczna	Ładowność	Szybkość wydawania	Osiągnięcie	Lit.
DOK@ZIF-8	Synteza jednoetapowa	20%	95% (pH 5-6, 37 °C, 7-9 dni)	Wrażliwe na wartość pH	[14]
PEG-FA/(DOX+VER)@ZIF-8	Synteza jednoetapowa	8,9%(DOX) 32% (VER)	27,37% (DOX) 76.48% (VER)/pH 5, 37 °C, 24 h)	Wrażliwe na wartość pH, Brak oporności wielolekowej	[15]
5-FU+DOX@ZIF-8 NT	Mieszanie ultradźwiękowe	36,35% (5-Fu) 13,5% (DOX)	95% (5-FU, 15 h) 91% (DOX, 25 h) (pH 5, 37 °C)	Wrażliwe na wartość pH, Terapia skojarzona	[16]
DOX@ZIF-8 NT	Synteza ukierunkowana na szablon	35% (lek/MO-FS)	72% (DOX)( pH 5, 37 °C, 50h)	Wrażliwe na wartość pH, Bardzo wysokie obciążenie lekiem i długi cykl działania	[17]
FA/5-FU@IRMOF-3	Metoda solwotermiczna	20,4%	68% (37 °C, 96 godz.)	Wrażliwe na wartość pH Aktywne kierowane	[18]
DOX-TTMOF	Synteza jednoetapowa	14,3%	78% (10 mM DTT, pH 7,4, 37 °C, 140 h)	Wrażliwe na wartość pH Reagujące na redoks	[19]
PD/M-NMOF	Metoda mikroemulsji AOT	4,3% (MB) 0,69% (dox)	72% (MB) 95% (Dox)	Reaguje na magnez Reaguje na światło	[20]
PTX/Fe3O4@IRMOF-3	Metoda solwotermiczna mieszanego rozpuszczalnika	12,32%	65% (pH 7,4, 37 °C, 100 h)	Czułość magnetyczna	[21]
mCGP	Metoda solwotermiczna	13,5% (oksydaza glukozowa i katalaza)	-	Terapia fotodynamiczna	[22]

MB@THA-NMOF-76@cRGD	Szybka metoda wspomaganą mikrofalami	3 µg/mg (MB)	-	Aktywne kierowanie	[23]
Gd-MTX NCP	Ogrzewanie mikrofalowe	79,1% (MTX)	100% (pH 7,4, 37 °C, 192 h)	Aktywne kierowanie	[24]
Fe-MIL-53-NH <sub>2</sub> -FA-5-FAM/5-FU	Metoda w niskiej temperaturze	refluksowa 23%	Delikatne uwalnianie przez 25h w pH 7,4 przez 20 h w pH 5	Wrażliwy na działanie magneśców Aktywne kierowanie	[25]
ZIF-8/5-FU@FA-CHI-5-FAM	Metoda solwotermiczna	51%	Całkowite uwalnianie (pH 7.4, 37 °C, 45 h, pH 5, 37 °C, 21 h)	Światłoczuły Wrażliwy na wartość pH	[26]
FA/5-FU@MOF-808	Refluks	38,42%	60-70% (pH 5, 37 °C, 24 h)	Wrażliwy na wartość pH	[27]
FA/5-FU@NH <sub>2</sub> -UiO-66	Refluks	30,26%	60-70% (pH 5, 37 °C, 24 h)	Wrażliwy na wartość pH	[27]
CoFe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @Mn-MOF	Metoda warstwowa	75 ± 1.22% (wydajność kapsułkowania)	55% (pH 7.4, 37 °C, 20h)	Czułość magnetyczna	[28]
BSA/Cu/NQ NP.	Metoda białkowo-nanoreaktorowa	13,6 %	-	Aktywne kierowanie	[29]
Fe-SOC-MOF@PPy	Metoda LSS	15%	-	Światłoczuły	[30]

## 2. SZCZEGÓLNY PRZYKŁAD STRUKTURY MOF – ZIF-8

### 2.1. BUDOWA I WŁAŚCIWOŚCI MOF-U NA PZYKŁADZIE ZIF-8

ZIF-8 (ang. *zeolite imidazolate framework*) stanowi szczególną podklasę materiałów typu MOF. Zbudowany jest z tetraedrycznych węzłów  $Zn^{2+}$  połączonych ze sobą za pomocą ligandów metyloimidazolowych (mIM) tworząc trójwymiarową sieć (Rys. 4) [34,35]. Materiały typu ZIF odkryte zostały po raz pierwszy w 2006 roku. Wykazują się one dużym podobieństwem budowy w stosunku do konwencjonalnych zeolitów glinokrzemianowych. ZIF-8 wykazuje się podobną topologią jak zeolity nieorganiczne o strukturze sodalitu (SOD) o dużych porach i małych aperturach.



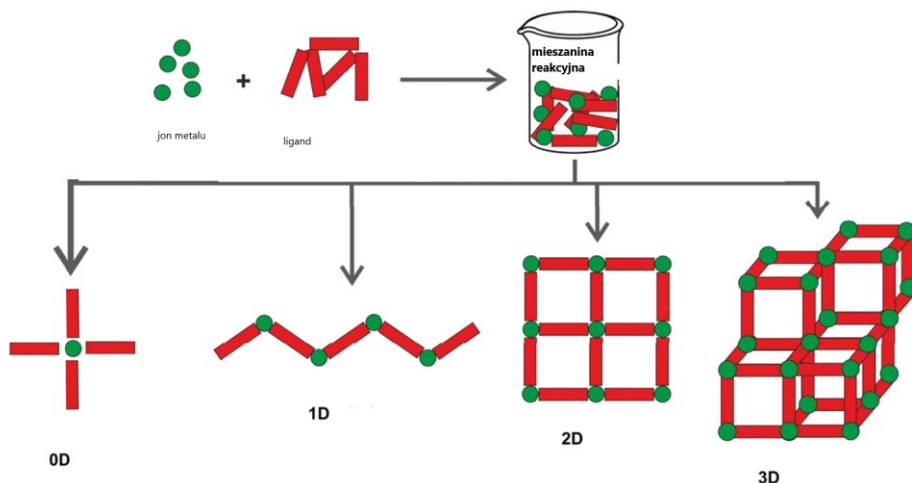
Rysunek 4. Struktura ZIF-8 [34]

Figure 4. Structure of ZIF-8 [34]

Pierwsza publikacja na temat ZIF-8 zaprezentowana została przez Chen i współ. oraz Yaghi i współ. Ma on wiele zalet: jest jednym z najbardziej stabilnych struktur typu MOF, wykazuje się wysoką stabilnością chemiczną w wrzących roztworach wodnych, organicznych czy nawet w 8 M roztworach alkaliów. Materiały wyjściowe do jego otrzymania są tanie i łatwo dostępne, a synteza jest stosunkowo prosta. ZIF-8 jest powszechnie wykorzystywany w reakcjach Knoevenagela, reakcjach fotokatalitycznych, reakcjach adsorpcji czy usuwania zanieczyszczeń [36]. Rozmiar porów jest odpowiedni do oddzielenia wielu ważnych gazów z mieszaniny zawierającej  $H_2/CO_2$ ,  $CO_2/N_2$ ,  $H_2/CH_4$ , propylen/propan [34]. Dzięki swojej budowie ZIF-y mogą unieruchamiać cząsteczki gościa znajdującego się wewnątrz. Małe rozmiary porów ZIF zapobiegają wydostawaniu się cząsteczek gościa na zewnątrz. Dodatkowo ZIF-8 tworzy powłokę ochronną wokół unieruchomionych cząsteczek gościa, co zapewnia mu wyjątkową stabilność działania w ekstremalnie wysokich temperaturach, w czystych rozpuszczalnikach organicznych czy też w środowisku trawiennym, gdy cząsteczka gościa to przykładowo enzym [35]. Grupa Yaghi udowodniła, że związek ten wykazuje się wysoką stabilnością w temperaturze 550 °C w atmosferze azotu. Unikalne właściwości chemiczne i fizyczne ZIF-8 sprawiają, że może być on z powodzeniem wykorzystywany w celu skutecznego usuwania zanieczyszczeń ze środowiska (np. jako adsorbent czy fotokatalizator).

## 2.2. METODY SYNTEZY Zn-MOF

Synteza struktur krystalicznych może prowadzić do form łańcuchowych aż po usieciowane struktury. MOF-y są szczególnym przykładem syntez prowadzące do otrzymania przede wszystkim form usieciowanej 3D.



Schemat 1. Schematyczne przedstawienie dróg syntezy sieci metalo-organicznych [37]

Scheme 1. Schematic representation of metal-organic lattice synthesis routes [37]

W literaturze opisanych zostało wiele różnych metod syntezy MOF na bazie jonów metali, m.in. opierających się na syntezie w temperaturze pokojowej, metody solwotermiczne czy elektroosadzania-solwotermicznej.

### 2.2.1. Synteza ZIF-8 w temperaturze pokojowej

Przykładem syntezy ZIF-8 w warunkach normalnych jest praca zaprezentowana przez Soltani i współ. Do rozpuszczonego  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  w wodzie dejonizowanej autorzy dodali 2-metyloimidazol rozpuszczony w wodnym roztworze wodorotlenku amonu. W ciągu godziny powstawała mleczna zawiesina wskazująca na uformowanie się NZIF-8, którego struktura potwierdzona została techniką m.in. XRD [38].

### 2.2.2. Metoda solwotermalna

Gao wraz ze współ. opracował metodę syntezy ZIF-8 w roztworze metanolowym. Do rozpuszczonego  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  w MeOH dodano metanolowy roztwór 2-metyloimidazolu. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przy

wykorzystaniu łązni ultradźwiękowej. Po otrzymaniu osadu i jego zawieszeniu w metanolu otrzymaną zawiesinę przeniesiono do teflonowego reaktora (50 cm<sup>3</sup>), zamknięto w autoklawie i ogrzewano w piecu w temp. 120°C przez 2 h. Otrzymany produkt odwirowano i kilkakrotnie przemyto. Po wysuszeniu próżniowym otrzymano ZIF-8 o strukturze krystalicznej [39].

### 2.2.3. Metoda elektroosadzania-solwotermicznego

Ciekawą metodę otrzymywania struktur typu MOF na bazie jonów Zn<sup>2+</sup> zaprezentował Wu wraz z współ. Uzyskali oni materiał nanokompozytowy ZnO/2-metyloimidazol (ZnO/2-mim). Synteza opierała się na zastosowaniu chlorku cynku, 2-metyloimidazolu i mrówczan sodu, które rozpuszczono za pomocą ultradźwięków w bezwodnym metanolu, po czym dodano nanokompozyt ZnO/2-mim. Otrzymany roztwór umieszczono w autoklawie ze stali nierdzewnej wyłożonym teflonem i poddano reakcji przez 24 godziny w 85°C w warunkach solwotermicznych [40].

## 2.3. SPOSOBY INKORPORACJI LEKÓW

W literaturze opisane są dwie główne strategie osadzania leków w strukturach MOF, a mianowicie metoda jednoetapowa i metoda dwuetapowa. Wprowadzenie leku w jego strukturę ma na celu zapewnienie mu większej stabilności oraz trwałości. Największą zaletą, a zarówno celem w projektowaniu tego typu związków, jest kontrolowane wprowadzanie i uwalnianie leku w miejscu docelowym [41]. Bezpośrednie wprowadzanie leków wiąże się z ograniczeniem stosowania leków małowcząsteczkowych – wykazujących się słabą stabilnością fizjologiczną czy ograniczoną przenikaniem przez błonę komórkową [42,43]. Stosowanie zbyt dużych dawek prowadzi do wzrostu ilości skutków ubocznych. Duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu środków leczniczych wbudowanych w nanomateriały. Opracowane sposoby wprowadzania leku opierają się na metodzie impregnacji, polegającej na załadowaniu/enkapsulacji leku do porów w momencie wzrostu MOF. Polega na wykorzystaniu sił kapilarnych, interakcji elektrostatycznej pomiędzy lekiem a MOF czy tworzenia wiązań koordynacyjnych [44]. Druga metoda w głównym założeniu „jednogarnkowa” (ang. *one-pot reaction*) opiera się na enkapsulacji cząsteczek funkcjonalnych podczas syntezy MOF in situ [41].

Wśród opracowanych dotąd struktur MOF obiecujące właściwości wykazuje ZIF (ang. *imidazol zeolit framework*). Odznacza się on porami o dużej objętości, ogromną powierzchnią, a przede wszystkim cechą, która istotna jest w prowadzeniu terapii – naturalną biodegradowalnością [45]. Szczególnym zainteresowaniem cieszy się ZIF-8 wykazujący się wysoką trwałością w warunkach fizjologicznych.

W otoczeniu komórek nowotworowych, zaobserwowano, że wartość pH ulega obniżeniu (do około 5-6,5), w tych warunkach związki ZIF-8 ulegają rozpadowi [46-48]. Sprawia to, że ten typ materiału wykorzystywany był zarówno do dostarczanie leków hydrofilowych, jak również hydrofobowych [13]. Przykładowo Gao i współ. otrzymali pusty ZIF-8, który wykazywał się zdolnością „ładowania” leku do 51%.

#### **2.4. PRZYKŁADY WYKORZYSTANIA ZIF-8 W TERAPII ANTYNOWOTWOROWEJ**

Strategia terapii antynowotworowej uwarunkowanej zależnością trwałości związków typu MOF od wartości pH pozwoliła na wykorzystanie ZIF-8 jako potencjalnego nośnika leku. Z danych literaturowych wynika, że wartość pH w komórkach nowotworowych różni się znacznie w porównaniu ze zdrowymi komórkami. W przypadku prawidłowych komórek wartość ta jest w okolicach 7,2, a w macierzy pozakomórkowej w okolicach 7,4. Zaobserwowano, że w przypadku komórek nowotworowych wartości pH znacznie się różnią. Wewnątrz tego typu komórki odnotowuje się wyższe wartości pH, aniżeli w macierzy pozakomórkowej. Związanie jest to z zaburzeniem pompy jonowej, co sprawia, że komórki nowotworowe usuwają na zewnątrz jony  $H^+$  w większym stopniu. Pozwala to na wykorzystanie materiałów typu MOF, których aktywność uzależniona jest od wartości pH środowiska. Przykładem tego typu związku jest ZIF-8. Wykazuje się on znaczną stabilnością w warunkach fizjologicznych, a w obniżonym pH ulega degradacji na drodze protonowania, uwalniając tym samym enkapsulowany lek. Stabilność związku ZIF-8 w środowisku o wartości pH 7,4 zapobiega przedwczesnym uwolnieniu leku np. w krwi. Ze względu na jego niską toksyczność oraz wysoką biodegradowalność jest coraz częściej stosowanym nośnikiem leku [49].

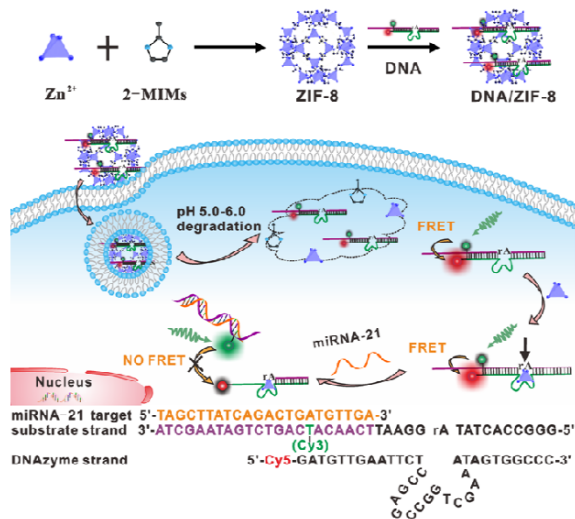
3-Metyloadenina (3-MA) jest inhibitorem autofagii oraz indukuje apoptozę komórek nowotworowych. Użyta została ona przez Chen i współ. w opracowywanej terapii nowotworowej. Wykorzystali oni wrażliwość ZIF-8 na pH środowiska, co sprawiło, że 3-MA był uwalniany dopiero w okolicach komórek nowotworowych [50].

Wysoka porowatość struktury ZIF-8 pozwoliła na wykorzystanie go w terapii raka piersi. Przeprowadzono już prace polegające na zamknięciu stosowanej w leczeniu przeciwnowotworowym dokсорubicyny (DOX) w strukturze ZIF-8. Z przeprowadzonych badań wynika, że lek uwalniany jest przy pH około 5,0-6,5, natomiast w warunkach fizjologicznych zmodyfikowany MOF pH 7,4 wykazuje się trwałością. Tego typu badania prowadzone były przez Zheng i współ. [14].

Ze względu na pojawiające się doniesienia o lekooporności stosowanych leków przeciwnowotworowych, grupa badawcza pod kierunkiem Zhanga [54] opracowała metodę syntezy/zamykania dwóch leków w strukturę ZIF-8. W swojej pracy wykorzystali kombinację dokсорubicyny i chlorowodoru werapamilu [50]. Dodatkowe zmodyfikowanie powierzchni kwasem foliowym PEG-FA/(DOX + VER) @ZIF-8 pozwala na ukierunkowaną terapię, zwiększając tym samym jej efektywność. Innym przykładem mieszaniny leków zamkniętych w ZIF-8 jest dokсорubicyna i albumina wykazująca się dużą trwałością w warunkach fizjologicznych [13]

ZIF-8 znalazł również zastosowanie w metodzie znakowania nowotworu oraz w diagnostyce postępów choroby nowotworowej. Wykorzystano w tym celu zmodyfikowany MOF-GOx/ZIF-8, czyli związek powstały w wyniku zamknięcia oksydazy glukozowej w ZIF-8. Tak otrzymany kompozyt otoczony został streptawidyną mającą na celu identyfikację galektyny-4 (tj. markera nowotworowego). Z wykorzystaniem reakcji fluorescencyjnych Zhang i in. [52] byli w stanie zobrazować postęp choroby zarówno w warunkach *in vivo* oraz *in vitro*.

Współczesna terapia przeciwnowotworowa pozwala na zastosowanie struktur metalo-organicznych typu MOF wrażliwych na naświetlanie w bliskiej podczerwieni NIR. Przykładowo MOF IZA ( $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ZIF-8-Au25}$ ), w którym zamknięte są nanokryształy  $\text{F}_3\text{O}_4$ , które pod wpływem napromieniowania światłem NIR powodują przekrwienie komórek nowotworowych. Zastosowanie  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  pozwala również wykorzystać IZA do obrazowania zmian nowotworowych z wykorzystaniem techniki MRI [53].



Rysunek 5. Strategia obrazowania mikroRNA-21 oparta na ZIF-8 [53]

Figure 5. MicroRNA-21 imaging strategy based on ZIF-8 [53]



ZIF-8 jako skuteczny nanonośnik do dostarczania kwasu nukleinowego do żywych komórek jako pierwsi opisali w swojej pracy Yi i współ. Opracowali oni nowatorską strategię polegającą na wykorzystaniu fluorescencji ratiometrycznej do obrazowania mikroRNA-21 (Rys. 5). Jony cynku stanowią kofaktor dla 8-17 DNAzymazy. Atutem metody jest zdolność wiązania się jonów  $Zn^{2+}$  z kwasami nukleinowymi poprzez interakcje elektrostatyczne [53].

Coraz częściej pojawiają się również prace, które łączą różne strategie ukierunkowanej terapii. Jedną z nich zademonstrowali w swojej pracy Song i współ. [54]. W syntezowanym związku wykorzystali zarówno wpływ wartości pH w obrębie macierzy pozakomórkowej na trwałość/degradację związku, a także zastosowali nanozwiązki wrażliwe na np. naświetlanie promieniami UV lub promieniowaniem NIR. Stwarza to możliwość rozpadu związku w pobliżu komórek nowotworowych z równoczesnym uwolnieniem czynnika antynowotworowego, zwiększając tym samym efektywność prowadzonej terapii. Innym przykładem wykorzystania podwójnej strategii jest związek otrzymany przez grupę Shi [55]. FA-PEG / CQ@ZIF-8 był wrażliwy zarówno na wartość pH w obrębie komórek nowotworowych, a dodatkowo dzięki obecności kwasu foliowego wiązał się bezpośrednio ze specyficznymi receptorami znajdującymi się na powierzchni komórek nowotworowych. Innym skutecznym terapeutycznym wykorzystywanym w walce z nowotworem okazał się zmodyfikowany kwercytną i CuS ZIF-8, powleczony dodatkowo mieszaniną kwasu foliowego z albuminą surowicy bydłowej (FA-BSA) [56]. Tego typu połączenie może być wykorzystywane jako nowy model do ukierunkowanej terapii przeciwnowotworowej z możliwością kontrolowanego uwalniania leku przeciwnowotworowego do wnętrza zaatakowanej tkanki.

W strategii ukierunkowanego celowania oprócz FA i BSA jako nośnik leku wykorzystany również został peptyd RGD. Grupa Donga [57] wykorzystowała RGD do rozpoznania  $\alpha_v\beta_3$  na powierzchni komórek nowotworowych. Otrzymana nanoplatforma w środowisku słabo kwaśnym była w stanie uwolnić 75% leku w przeciągu 24 h.

## UWAGI KOŃCOWE

Prowadzone prace nad modyfikacją syntezowanych struktur typu MOF na bazie jonów cynku pozwala na wprowadzanie różnego rodzaju leków nowotworowych w oparciu o ich trwałość i wysoką porowatość. Umiejętność syntezy wielofunkcyjnych Zn-MOF stanowi nowy rozdział w projektowaniu chemioterapeutyków. Połączenie różnych strategii wpływu wartości pH środowiska czy elementów fotochemicznych daje możliwość wykorzystania związków w obrazowaniu, diagnostyce chorób nowotworowych. Niestety każda z tych metod ma swoje wady, jednak połączenie kilku

ukierunkowanych strategii na nanopłatformie pozwala uzyskać bardziej efektywne leczenie.

## PODZIĘKOWANIE

Praca częściowo finansowana z DS 531-T100-D501-22.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E. Sayed, D. Yuan, *Green Chemistry*, 2020, **22**, 4082
- [2] V. Stavila, A. A. Talin, M. D. Allendorf, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 599
- [3] W. Liang, R. Ricco, N.K. Maddigan, R. P. Dickinson, H. Xu, Q. Li, Ch.J. Sumbly, S.G. Bell, P. Falcaro, Ch.J. Doonan, *Chem. Mater.*, 2018, **30(3)**, 106
- [4] X. Lian, Y. Fang, E. Joseph, Q. Wang, J. Li, S. Banerjee, Ch. Lollar, X. Wanga, H.-C. Zhou, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 3386
- [5] Z. Lai, *Curr. Opin. Chem. Eng.*, 2018, **20**, 78
- [6] S. Szeligowska, J. Choma, M. Jaroniec, *Wiad. Chem.*, 2017, **5-6**, 299
- [7] P. Rocío-Bautista, I. Taima-Mancera, J. Pasán, V. Pino, *Separations*, 2019, **6**, 33
- [8] I. Kurzydym, I. Czekał, *Tech. Trans.*, 2020, **12**, 1
- [9] J. Liu, L. Chen, H. Cui, J. Zhang, L. Zhang, Ch.-Y. Su, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 6011
- [10] T. Lech, J.K. Sadlik, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2007, **118**, 10
- [11] T. Lech, J.K. Sadlik, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 2011, **142**, 11
- [12] A. Baeza, M. Colilla, M. Vallet-Regi, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2015, **12**, 319
- [13] M. Cai, G. Chen, L. Qin, Ch. Qu, X. Dong, J. Ni, X. Yin, *Pharmaceutics*, 2020, **12(3)**, 232
- [14] H.Q. Zheng, Y.N. Zhang, L.F. Liu, W. Wan, P. Guo, A.M. Nystrom, X.D. Zou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 962
- [15] H.Y. Zhang, W. Jiang, R.L. Liu, J. Zhang, D. Zhang, Z.H. Li, Y.X. Luan, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 19687
- [16] F.M. Zhang, H. Dong, X. Zhang, X.J. Sun, M. Liu, D.D. Yang, X. Liu, J.Z. Wei, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 27332
- [17] H.Z. Yu, X.Y. Qiu, P. Neelakanda, L. Deng, N.M. Khashab, S.P. Nunes, K.V. Peinemann, *Sci. Rep.*, 2015, **5**, 15275
- [18] B.C. Yang, M. Shen, J.Q. Liu, F. Ren, *Pharm. Res.*, 2017, **34**, 2440
- [19] X.G. Wang, Z.Y. Dong, H. Cheng, S.S. Wan, W.H. Chen, M.Z. Zou, J.W. Huo, H.X. Deng, X.Z. Zhang, *Nanoscale*, 2015, **7**, 16061
- [20] S. Sharma, K. Sethi, I. Roy, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 11860
- [21] J. Jia, Y. Zhang, M. Zheng, C. Shan, H. Yan, W. Wu, X. Gao, B. Cheng, W. Liu, Y. Tang, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 300
- [22] S.Y. Li, H. Cheng, B.R. Xie, W.X. Qiu, J.Y. Zeng, C.X. Li, S.S. Wan, L. Zhang, W.L. Liu, X.Z. Zhang, *ACS Nano*, 2017, **11**, 7006
- [23] J. Jia, Y. Zhang, M. Zheng, C. Shan, H. Yan, W. Wu, X. Gao, B. Cheng, W. Liu, Y. Tang, *Inorg. Chem.*, 2018, **57**, 300
- [24] R.C. Huxford, K.E. deKrafft, W.S. Boyle, D.M. Liu, W.B. Lin, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 198
- [25] X. Gao, M. Zhai, W. Guan, J. Liu, Z. Liu, A.J.A.A.M.I. Damirin, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 3455
- [26] X.C. Gao, X. Hai, H. Baigude, W.H. Guan, Z.L. Liu, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 37705

- [27] H. Dong, G.X. Yang, X. Zhang, X.B. Meng, J.L. Sheng, X.J. Sun, Y.J. Feng, F.M. Zhang, *Chem. A Eur. J.*, 2018, **24**, 17148
- [28] A.K. Ebrahimi, M. Barani, I. Sheikhshoaie, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, 2018, **92**, 349
- [29] D. Hu, H.X. Xu, B. Xiao, D.D. Li, Z.X. Zhou, X.R. Liu, J.B. Tang, Y.Q. Shen, *Acs Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 34974
- [30] X.C. Cai, X.R. Deng, Z.X. Xie, Y.S. Shi, M.L. Pang, J. Lin, *Chem. Eng. J.*, 2019, **358**, 369
- [31] J. Wang, Y. Fan, Y. Tan, X. Zhao, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 36615
- [32] D. Laha, K. Pal, A.R. Chowdhuri, P.K. Parida, S.K. Sahu, K. Jana, P. Karmakar, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 217
- [33] W. Cai, H.Y. Gao, C.C. Chu, X.Y. Wang, J.Q. Wang, P.F. Zhang, G. Lin, W.G. Li, G. Liu, X.Y. Chen, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 2040
- [34] H. Kaur, G.C. Mohanta, V. Gupta, D. Kukkar, S. Tyagi, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2017, **41**, 106
- [35] Y.-R. Lee, M.-S. Jang, H.-Y. Cho, H.-J. Kwon, S. Kim, W. -S.Ahn, *Chemical Engineering Journal*, 2015, **271**, 276
- [36] A. Elaouni, M. El Ouardi, M. Zbair, A. Ba Qais, M. Saadi, H. Ait Ahsaine, *RSC Adv.*, 2022, **12**, 31801
- [37] J.S. Barbosa, F.Figueira, S.S. Bragab, F.A.A. Paz, *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*, 2020, 69
- [38] B. Soltani, H. Nabipour and N. A. Nasab, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, 2017, **28**, 1090
- [39] X. C. Gao, X. Hai, H. Baigude, W. H. Guan and Z. L. Liu, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 37705
- [40] M.Wu, H.L.Ye, F.Q.Zhao, B.Z.Zeng, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 39778
- [41] M. X. Wu, Y.W. Yang, *Adv. Mater.*, 2017, **29(23)**, 1606134
- [42] W. K. Kim, Y. Pyee, H. J. Chung, H. J. Park, J. Y. Hong, K. H. Son, S. K. Lee *J. Nat. Prod.*, 2016, **79(4)**, 1097
- [43] S. Li, C. Zhang, W. Cao, B. Ma, X. Ma, S. Jin, J. Zhang, P.C. Wang, F. Li, X.-J. Liang, *J. Mater. Chem. B*, 2015, **3(16)**, 3324
- [44] S. Li, K. Wang, Y. Shi, Y. Cui, B. Chen, B. He, W. Dai, H. Zhang, X. Wang, C. Zhong, H. Wu, Q. Yang, Q. Zhang, *Adv. Funct. Mater.* 2016, **26(16)**, 2715
- [45] Z. Tian, X. Yao, Y. Zhu, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2017, **237**, 160
- [46] J. Deng, K. Wang, M. Wang, P. Yu, L. Mao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139(16)**, 5877
- [47] H.Q. Zheng, C.B. Gao, B.W. Peng, M.H. Shu, S.N. Che, *J. Phys. Chem. C*, 2011, **115(15)**, 7230
- [48] H.Q. Zheng, L. Xing, Y.Y. Cao, S.A. Che, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 1933
- [49] I. Mitrus, S. Szala, *Journal of Oncology*, 2009, **59**, 5, 368
- [50] X. Chen, R. Tong, Z. Shi, B. Yang, H. Liu, S. Ding, X. Wang, Q. Lei, J. Wu, W. Fang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 2328
- [51] Z.Z. Liang, Z.Y. Yang, H.T. Yuan, C. Wang, J. Qi, K.Q. Liu, R. Cao, H.Q. Zheng, *Dalton Trans.*, 2018, **47**, 10223
- [52] X.L. Zhang, Y.Y. Zeng, A.X. Zheng, Z.X. Cai, A.M. Huang, J.H. Zeng, X.L. Liu, J.F. Liu, *Microchim. Acta*, 2017, **184**, 1933
- [53] J.-T Yi, T.-T. Chen, J. Huo, X. Chu, *Anal. Chem.*, 2017, **89**, 12351
- [54] M.R. Song, D.Y. Li, F.Y. Nian, J.P. Xue, J.J. Chen, *J. Mater. Sci.*, 2018, **53**, 2351
- [55] Z.Q. Shi, X.R. Chen, L. Zhang, S.P. Ding, X. Wang, Q.F. Lei, W.J. Fang, *Biomater. Sci.*, 2018, **6**, 2582
- [56] W. Jiang, H. Zhang, J. Wu, G. Zhai, Z. Li, Y. Luan, S. Garg, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 34513
- [57] K. Dong, Y. Zhang, L. Zhang, Z.Z. Wang, J.S. Ren, X.G. Qu, *Talanta*, 2019, **194**, 703

