



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

MOF-rakenteiden postsynteettinen muokkaus ja käyttö biolääketieteellisissä sovelluksissa

Ville Kautto

Kemia (kestävän kehityksen materiaalien kemia)

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

Älykkäiden materiaalien

kemian tutkimusryhmä

9.7.2025 (korjattu 25.8.2025)

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin
OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Pääaine: Kemia, luonnontieteen kandidaatti

Tekijä: Ville Kautto

Otsikko: MOF-rakenteiden postsynteettinen muokkaus ja käyttö biolääketieteellisissä sovelluksissa

Ohjaaja: Anssi Peuronen

Sivumäärä: 20 sivua

Päivämäärä: 9.7.2025 (korjattu 25.8.2025)

Metalliorganiset runkorakenteet (MOF:t) ovat ryhmä metallikeskuksista ja niihin koordinatiivisesti sitoutuneista orgaanisista ligandeista koostuvia verkkomaisia rakenteita. MOF-rakenteille tyypillisiä ominaisuuksia ovat muun muassa suuri huokoskoko, kyky adsorboida vierasmolekyylejä, pinta-ala ja kemiallinen muokattavuus. Niillä on lukuisia sovelluskohteita esimerkiksi katalyysissä, sensoroinnissa, kaasunvarastoinnissa ja akkumateriaaleissa. Tässä tutkielmassa kuitenkin keskitytään biolääketieteellisiin sovelluksiin, joista merkittävimpiä ovat lääkekuljetus, kuvantaminen, säteilyhoidot ja näiden yhdistelmät.

Biolääketieteellisten sovellusten kannalta MOF-rakenteilla on monia hyviä puolia aiempiin sovelluksiin nähdynä. Huokoskoko mahdollistaa lääkeaineiden kuormaamisen MOF-rakenteen sisälle heikentäen immuunivastetta ja lääkeaineen hitaamman vapautumisen parantaen tehoa. Koordinaatiosidosten ansiosta MOF-rakenteet ovat kestäviä, mutta tarpeeksi heikkoja hajoamaan elimistössä. *In vitro* ja *in vivo* -tutkimukset ovat toistuvasti osoittaneet kärkisovellusten bioyhteensopivuuden.

Postsynteettinen muokkaus (PSM) on tärkeä työkalu MOF-rakenteiden funktionalisoimiseksi, sillä kaikkia rakenteita ei voida syntetisoida suoraan. PSM laajentaa entisestään MOF-rakenteiden monialaisuutta ja luo uusia toiminnallisuuksia, kuten hakeutuminen tiettyyn solutyyppiin, hydrofiilisyyden ja kolloidinen stabiilius. Kovalenttisia, koordinatiivisia tai ei-kovalenttisia vuorovaikutuksia hyödyntävät pinnanmuokkaukset ovat käytetyin tapa jalostaa MOF-rakenteita hyvin spesifisiä biolääketieteellisiä sovelluksia varten.

MOF-rakenteiden tutkimus on laaja-alaista yhdistäen teoreettista, analyttistä, orgaanista, vihreää, materiaali-, nano-, bio- ja radiokemiaa. Eniten työnsarkaa tällä hetkellä nähdään synteetimenetelmien kehittämisessä toistettavammaksi ja myrkyttömämmäksi sekä biolääketieteellisten sovellusten edistämiseksi prekliinisiin ja kliinisiin tutkimuksiin turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Postsynteettinen muokkaus	7
2.1	Ligandin sivuketjun muokkaus	7
2.2	Vaihtoreaktiot	8
2.3	Pinnanmuokkaus	9
3.	Biolääketieteelliset sovellukset	11
3.1	Lääkekuljetus	12
3.2	Kuvantaminen ja säteilyhoidot	13
4.	Johtopäätökset ja yhteenveto	15
	Viiteluettelo	16

Käytetyt lyhenteet selityksineen:

bdc = 1,4-bentseenidikarboksyylaatti

DBCO = 3,7-dibentseenisyklo-oktyyni

DOX = doksorubisiini

FA = foolihappo

FA-NPMOF = folic acid-nanoscale gadolinium-porphyrin metal-organic framework

I-bdc = 2-jodi-1,4-bentseenidikarboksyylaatti

IRMOF = isoretikulaarinen metalliorganinen runkorakenne

MIL = Material d'Institut Lavoisier

MOF = metalliorganinen runkorakenne, *Metal organic framework*

MRI = magneettikuvantaminen

nMOF = nano-metalliorganinen runkorakenne

PDT = fotodynaaminen terapia

PEG = polyetyleeniglykoli

PEI = polyeetteri-imidi

PET = positroniemissiotomografia

PGA = poly(γ -glutamiinihappo)

PS = valonherkkä aine, *photosensitizer*

PSM = postsynteettinen muokkaus, *post-synthetic modification*

Py = pyreeni

RiMO = radio-immuuni metalliorgaaninen

ROS = reaktiiviset happiradikaalit, *reactive oxygen species*

siRNA = pieni häiritsevä RNA

SPAAC = strain-promoted alkyne-azide cycloaddition

TCPP = 5,10,15,20-tetrakis(4-carboxyl)-21H,23H-porphine

UiO = Universitet i Oslo

1 Johdanto

Metalliorgaaniset runkorakenteet (MOF) ovat laaja käsite keskusatomeista ja orgaanisista ligandeista koostuville verkkomaisille rakenteille, joille tyypillisiä ominaisuuksia ovat suuri huokoskoko ja pinta-ala, lämpöstabiilius ja kemiallinen muokattavuus. Ominaisuuksiensa ansiosta MOF-materiaalien mahdollisia käyttökohteita ovat muun muassa molekyylien varastointi, erottaminen ja tunnistaminen, luminesenssisovellukset sekä käyttö katalyytteina. Biolääketieteellisissä sovelluksissa korostuvat tällä hetkellä lääkekuljetus ja -vapautus, kuvantaminen, säteilyhoidot ja biosensorointi. [1] Tässä tutkielmassa keskitytään näistä juuri biolääketieteellisiin sovelluksiin.

MOF-rakenteita on valmistettu vuoteen 2020 mennessä yli 90 000 ja ennustettu yli 500 000 kappaletta [2]. Valtavaan molekyylikirjoon mahtuu koostumukseltaan ja ominaisuuksiltaan täysin erilaisia MOF-rakenteita. Tämän vuoksi on tyypillistä, että MOF-rakenne nimetään tutkimusyliopiston lyhenteellä, numerokoodilla, metalli-ionilla ja muilla yksityiskohdilla, kuten liuottimella tai lisätyillä funktionaalisilla ryhmillä varustettuna.

Eniten MOF-materiaalin ominaisuuksia määrittävä tekijä on ligandin valinta [1]. Tyypillisesti ligandeilla on kaksi tai kolme koordinoivaa ryhmää. Koordinaatioluvun lisäksi ligandin muoto vaikuttaa suoraan MOF:n kolmiulotteiseen järjestäytymiseen. Ligandin pituuden kasvaessa MOF:n huokoskoko kasvaa, mutta rakenteen vakaus saattaa kärsiä, kuten UiO-66, -67 ja -68:n tapauksessa [3]. Ligandin konsentraation kasvattamisen on havaittu pienentävän syntyvän MOF-rakenteen kidekokoa [4].

Ligandin mahdolliset sivuryhmät tarjoavat mahdollisuuden MOF-rakenteen muokkaukselle synteessin jälkeen – tästä puhutaan lisää seuraavassa luvussa. Funktionaalisten ryhmien valintaa kuitenkin rajoittavat MOF-synteeseille tyypillinen korkea energian reaktioympäristö ja kyky koordinoitua metalli-ionien kanssa. Näistä syistä esimerkiksi IRMOF-sarjan rakenteille hankalia ligandin funktionaalisia ryhmiä ovat fenolit, aldehydit ja atsidit. [5]

Myös metalli-ionin valinta vaikuttaa MOF:n kolmiulotteiseen muotoon. Koordinaatioluku määrää, kuinka monta koordinaatiosidosta yhteen metalli-ioniin voi liittyä. Tyypillisesti metalli-ionit, joilla on suuri hapetusluku, muodostavat kestävämpiä MOF-rakenteita [6]. Metallioneja

voidaan valita MOF-rakenteeseen myös niiden ainutlaatuisten ominaisuuksien, kuten titaanin fotokatalyyttisyyden tai lantanoidien voimakkaan luminesenssin takia.

MOF-rakenteiden yleisimmät synteesimetodit ovat hydro- ja solvotermisiä, joissa haluttu metallisuola ja orgaaninen ligandi liuotetaan pooliseen liuottimeen, kuten veteen, N,N-dimetyyliformamidiin tai etanoliin [1]. Suljettuun reaktioastiaan luodaan suuri paine, jolloin reaktiolämpötila voidaan nostaa yli liuottimen normaaliolosuhteiden kiehumispisteen. Tuotteen annetaan kiteytyä tuntien tai jopa päivien ajan [7]. Metodi on vaativien reaktio-olosuhteiden vuoksi hankala toteuttaa teollisessa mittakaavassa, minkä vuoksi halvempia, nopeampia ja ympäristöystävällisempiä synteesitapoja on ryhdytty tutkimaan. Esimerkiksi mikroaalto- ja ultraäänisynteseissä sähkömagneettinen säteily tai mekaaninen paineaalto tuottavat nestefaasiin lokalisoituneita kuumia kohtia, joissa MOF-rakenteen kiteytyminen tapahtuu. Tämän avulla synteesiajat voivat pienentyä jopa minuutteihin [8].

Synteesimetoodeissa fyysisten reaktio-olosuhteiden ohelle on noussut myös kemiallisen synteesiympäristön muokkaaminen. Modulaattorit ovat hieman kiteytymiskeskusten tai katalyyttien kaltaisia ligandeja, happoja tai emäksiä, joilla ohjataan MOF-rakenteiden kidealkioiden muodostumista ja kiteiden kasvua synteesin aikana. Ne voivat esimerkiksi kilpailla halutun ligandin koordinoitumisen kanssa tai auttaa ligandin sitoutumista deprotonoimalla sen [9–11]. Biolääketieteellisille sovelluksille ihanteellisessa tilanteessa tämä johtaa sekä nopeampaan kiteytymiseen, suurempaan pinta-alaan että pienempiin MOF-kiteisiin. Modulaattorien toimintatavat ovat kuitenkin monimutkaisia, eikä voida sanoa, että niiden käyttö pienentäisi aina kidekokoa [4]. Kilpailun vuoksi modulaattorit voivat myös luoda virheitä kiderakenteeseen [12].

Teoriassa MOF-rakenteita voitaisiin muodostaa lähes rajaton määrä valitsemalla eri lähtöaineita, synteesimetoodeja ja modulaattoreita. Todellisuudessa on kuitenkin vaikea ennustaa, kuinka hyvin syntetisoidun MOF-rakenteen ominaisuudet vastaavat haluttuja parametrejä – jos synteesikään onnistuu. Tähän ongelmaan on kehitetty monia ratkaisuja, joista tärkein esitellään tutkielman seuraavassa luvussa.

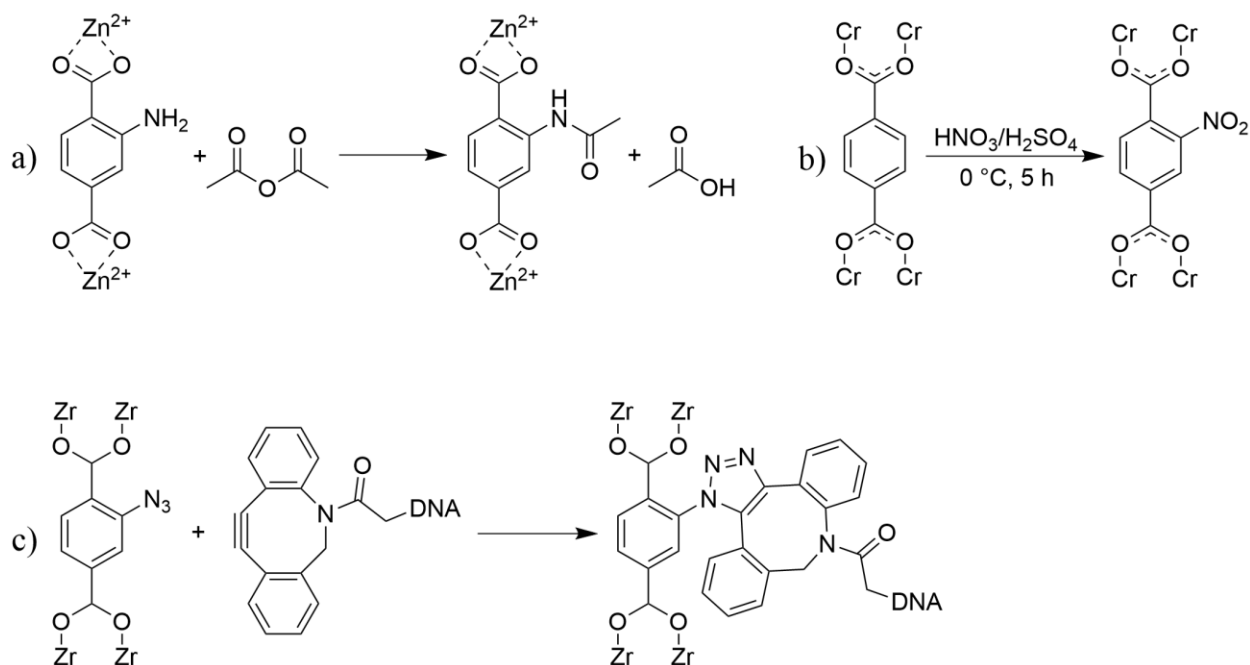
2 Postsynteettinen muokkaus

Postsynteettinen muokkaus (PSM) tarkoittaa valmiin MOF-rakenteen kemiallista muokkaamista. PSM:llä pyritään parantamaan helpommin syntetisoidun MOF-rakenteen hyviä puolia, vähentämään sen huonoja ominaisuuksia ja luomaan uusia toiminnallisuksia. Näistä esimerkiksi hydrofiilisyyden parantaminen tai kuvantamisessa käytettävien leima-aineiden lisääminen voivat olla biolääketieteellisissä sovelluksissa hyödyllisiä muokkauksia. [13]

Yksinkertaisimmillaan liuottimen poistaminen tai lisääminen MOF-rakenteeseen on PSM:ä, koska rakenteen koostumus ja siten ominaisuudetkin muuttuvat [5]. PSM:n voi jakaa alakategorioihin monella tavalla, mutta tässä tutkielmassa käsittelen vain ligandien sivuketjujen muokkausta (*pendant modification*), ligandin- ja metallinvaihtoreaktioita ja pinnanmuokkausta (*surface functionalization*). Näistä erityisesti pinnanmuokkaus on kiinnostavin biolääketieteellisten sovellusten tutkimuksessa.

2.1 Ligandin sivuketjun muokkaus

Ligandin sivuketjujen muokkauksessa on otettu mallia orgaanisesta kemiasta. Siinä ligandin koordinoimattomaan funktionaaliseen ryhmään liitetään kovalenttisesti uusi ketju, kuten aminoryhmän ja anhydridin välisessä reaktiossa (kaavio 1a). Sivuketjun funktionaalinen ryhmä on usein aminoryhmä, koska se toimii monipuolisena pohjana orgaanisille reaktioille haittaamatta MOF-rakenteiden koordinaatiosidosten muodostumista synteessin aikana [5, 14]. PSM laajentaa sivuryhmien mahdollisuuksia valtavasti, sillä funktionaalisen ryhmän täytyy sietää vain lopputuotteen valmistus MOF-rakenteen synteesiympäristön sijasta [5].



Kaavio 1. a) aminoryhmän muokkaus amidiksi b) nitroryhmän muodostaminen sivuryhmättömään ligandiin. Jäljitely luvan kanssa lähteestä [15]. Tekijänoikeudet (2011) American Chemical Society. c) DBCO-oligonukleotidin kiinnittäminen ligandiin SPAAC-reaktiolla. Jäljitely luvan kanssa lähteestä [16]. Tekijänoikeudet (2014) American Chemical Society.

Bernt et. al. [15] osoittivat, että funktionaalisen ryhmän pystyy liittämään myös ryhmättömään ligandiin sivuketjujen PSM:ä varten (kaavio 1b). Tällä tavalla voidaan valmistaa funktionaalisia MOF-rakenteita, joiden synteesi ei onnistu suoraan hankalan koordinoitumisen vuoksi.

2.2 Vaihtoreaktiot

Metalli-ionien vaihtoreaktioilla pyritään tuottamaan alkuperäistä MOF-rakennetta vastaava tuote, jonka metalli-ionit on vaihdettu uusiin. Nämä vaihtoreaktiot tulevat hyödyllisiksi silloin, kun

MOF-rakennetta ei voida syntetisoida suoraan halutulla kationilla, ja monesti tällä menetelmällä pyritään myös vahvistamaan MOF-rakennetta [1, 6, 16].

Halutun metalli-ionin vaihtoreaktio liuotettuna metallisuolana on osoittautunut toimivaksi strategiaksi. Esimerkiksi Kim et. al. [18] onnistuivat vaihtamaan UiO-66(Zr)-rakenteen zirkoniumionit parhaimmillaan yli 90-prosenttisesti titaani(IV)-ioneilla. Kyseisessä tutkimuksessa osoitettiin myös, että kahden kiinteän MOF-rakenteen eri metalli-ionien keskinäinen vaihto on mahdollista. Tällöin kuitenkin vaihto on epätäydellisempi, ja muodostuu kaksimetallinen MOF-rakenne. Metallionien vaihtoreaktioissa on myös mahdollista vaihtaa metalli-ioni sellaiseen, jolla on eri valenssiluku. Tällöin sähkövarauksen neutralisoivat MOF-rakenteen sisäiset anionit, jotka saadaan synteesissä käytettävästä metallisuolasta [19].

Ligandinvaihtoreaktioissa voidaan puhua joko kokonaisten ligandien vaihtamisesta tai sen koordinoivien funktionaalisten ryhmien vaihdosta. Tyypillisesti menetelmä on keino saada vähemmän stabiileja, mutta toiminnallisempia ligandeja vakaaseen MOF-rakenteeseen [6]. Monesti uusi ligandi esitellään MOF-rakenteelle sellaisenaan liuoksessa, ja niiden annetaan vaihtua itsestään [20, 21]. Menetelmä on helppo, mutta voi johtaa siihen, että ligandin vaihtuminen on MOF-kiteen pinnalla runsasta, mutta kiteen keskellä olematonta [21].

Myös ligandinvaihtoreaktioilla voidaan lisätä funktionaalinen ryhmä MOF-rakenteeseen. Esimerkiksi Fluch et. al. [20] saivat ligandinvaihtoreaktion avulla vaihdettua UiO-66:n bdc-ligandeista 55 % I-bdc-ligandeiksi 24 tunnissa. Myös tällä tavoin voidaan siis teoriassa mahdollistaa ligandin sivuketjun muokkaus, vaikkakin vaihto on epätäydellistä.

2.3 Pinnanmuokkaus

Pinnanmuokkaus (*surface functionalization*) on PSM:ään läheisesti liittyvä termi, johon sisältyvät MOF-rakenteen ulkopintaan tehdyt muokkaukset menetelmästä riippumatta. Pinnanmuokkausta hyödynnetään silloin, kun MOF-rakenteen ulkopinta halutaan joko funktionalisoida tai suojata ympäristöltä, mutta jättää sisäpinta sellaisekseen. Koska huokoskoko ei muodosta steeristä estettä MOF-kiteen ulkopinnalla, pinnanmuokkauksessa voidaan käyttää

myös suurikokoisia ryhmiä, kuten polymeerejä tai oligonukleotidejä. Ulkopinta voidaan funktionalisoida joko synteesivaiheessa modulaattoreiden avulla tai erikseen postsynteesisesti. Näistä jälkimmäinen on monivaiheisempi, mutta monesti toteutettavampi, sillä kaikki ryhmät eivät sovellu samanaikaiseen synteesiin. [22]

Funktionaalisia ryhmiä voidaan kiinnittää ligandeihin tai metalli-ioneihin niin kovalenttisilla, koordinatiivisilla kuin ei-kovalenttisilla vuorovaikutuksilla [22]. Kovalenttisilla sivuryhmän muokkauksilla MOF-ulkopintaan liitetään usein polymeerejä, joilla pyritään esimerkiksi parantamaan vedenkestävyyttä [23] ja vähentämään immuunivastetta [24]. Morris et. al. [16] tekivät vuonna 2014 ensimmäistä kertaa MOF-rakenteen pinnanmuokkauksen oligonukleotideillä (kaavio 1c). Siinä UiO-66-N₃:n sivuryhmän atsidiin kiinnitettiin DBCO-DNA-ryhmä kovalenttisesti hyödyntämällä click-kemiaa.

Koordinatiivisessa pinnanmuokkauksessa ulkoinen ryhmä kiinnitetään MOF-rakenteen metalleihin kelaattien avulla. MOF-kiteen ulkopinnan metallikeskuksissa on kiinni vähemmän orgaanisia ligandeja, mikä tekee niistä hieman positiivisesti varautuneita. Tämän vuoksi elektronegatiiviset ryhmät, kuten hydroksyyliit, karboksyyliit ja fosfaatit, ovat yleisiä koordinatiiviselle pinnanmuokkaukselle. [22]

He et. al. [25] valmistivat tunnetun siRNA-UiO-Cisplatin-sovelluksen vuonna 2014, jossa siRNA koordinoituu MOF-rakenteen ulkopinnan Zr-keskuksiin fosfaattirunkonsa avulla. Sidos on sellaisenaan kestävä, mutta modifikaatio irtoaa endosomien korkeapitoisessa fosfaattiliuoksessa. Ympäristöstä riippuen koordinatiivisilla pintaryhmillä voidaan siis vaikuttaa sovelluksen bioaktiivisuuteen.

Ei-kovalenttisessa pinnanmuokkauksessa käytetään muun muassa makrosyklisiä yhdisteitä, kuten syklodekstriiniä, parantamaan lääkevapautusta MOF-kiteen sisältä. Strategian vahvuuksina ovat alkuperäisen rakenteen säilyttäminen, helppo kiinnittäminen ja mahdollisuus tehdä ulkopinnasta ulkoisiin ärsykkeisiin reagoiva. Toisaalta se voi olla liiankin altis pH-arvojen muutoksille. Tämän vuoksi biolääketieteellisissä sovelluksissa kovalenttiset ja koordinatiiviset pinnanmuokkaukset ovat yleisempiä. [22]

Chen D. et. al. [26] tekivät ei-kovalenttisen pinnanmuokkauksen liittämällä Py-PGA-PEG-ryhmän π - π -vuorovaikutusten avulla ⁸⁹Zr-UiO-66-rakenteen pintaan.

Taipuisuutensa vuoksi ryhmä vaikutti kuitenkin menevän osittain huokosten sisään, mikä pienentää MOF-rakenteen huokosten tilavuutta. Tämän vuoksi tutkimuksessa ehdotettiin polymeeriryhmän liittämistä kovalenttisesti click-reaktion avulla, kuten äskeisessä Morrisin esimerkissä tehtiin.

3. Biolääketieteelliset sovellukset

MOF-rakenteiden huokoisuus, monipuolisuus ja muokattavuus tekevät niistä kiinnostavan yhdisteryhmän myös biolääketieteelliseen käyttöön. Biolääketieteelliset sovellukset nousivat muiden MOF-materiaalien sovelluskohteiden rinnalle 2010-luvulla, ja vuoteen 2018 mennessä ne käsittivät 18,1 % kaikista MOF-rakenteisiin liittyvistä julkaisuista. Etenkin MOF-materiaalien hyödyntäminen lääkekantajina on ollut biolääketieteellisen tutkimuksen keskiössä, mutta myös kuvantamisen, teranostiikan eli hoidon ja diagnostiikan yhdistelmän, fotodynaamisen terapian ja biosensorien saralla on nähty kehitystä. Näiden spesifisissä lääkesovelluksissa on keskitytty pitkälti erilaisten syöpien hoitoon. [27]

Biologisilla sovelluksilla on monia fysiologisia esteitä. *In vivo* -olosuhteet ovat usein hankalia ja vaihtelevat eri kudostyyppien välillä. Esimerkiksi liuosympäristöt vaihtelevissa pH-arvoissa ja kehon puolustusmekanismit vaikeuttavat lääkeaineen pysymistä koossa elimistössä. Jotta lääkeaine mahtuisi kulkemaan pienimmissäkin verisuonissa, MOF-kiteiden koon tulee olla enintään 200 nanometriä; tarkka koko vaihtelee tästä käyttökohteen mukaan [28]. Siispä näissä sovelluksissa tarkastellaankin nanokoon rakenteita.

Vaikka MOF-rakenteet kestävät erinomaisesti lämpöä [1], tietyt liuosolosuhteet voivat helpostikin hajottaa runkorakenteen. Esimerkiksi IRMOF-sarja kestää huonosti jopa ilmankosteutta [5]. Tämän vuoksi MOF-rakenteet harvoin sellaisenaan toimivat sovelluksissa, mikä tekee PSM:n käytöstä hyvin tärkeää. Epäorgaanisista sovelluksista poiketen MOF-rakenteesta ei kuitenkaan voida tehdä liian kestäväää, sillä käytön jälkeen MOF-rakenteen tulisi pystyä hajoamaan ja hajoamistuotteiden poistumaan elimistöstä [29].

MOF-rakenteiden ja niiden hajoamisyhdisteiden myrkyllisyysasteet pitää tietää, jotta niitä voidaan käyttää turvallisesti elävässä kudoksessa. Tätä voidaan huomioida osittain jo valmistusvaiheessa: Wisniewskan et. al. [30] tekemän vertailun perusteella juuri metalli-ioni ennustaa parhaiten MOF-rakenteen myrkyllisyyttä. Turvallisimpia yleisimmin MOF-rakenteissa käytetyistä metalli-ioneista havaittiin olevan Cr^{3+} , Zr^{4+} ja Mg^{2+} , mutta poikkeuksiakin on, sillä IC_{50} -rajat vaihtelivat niin ligandien kuin käytetyn solukannan mukaan. Näiden jälkeen vähiten myrkyllisiksi todettiin Zn^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} ja Co^{2+} . Tietyissä sovelluksissa MOF voidaan haluta rakentaa myrkyllisemmistä metalleista, kuten kuparista, jos ne osoittavat esimerkiksi antimikrobiaalista vaikutusta [31].

Monien MOF-sovellusten on havaittu olevan turvallisia *in vitro* ja *in vivo* -kokeissa [25, 26]. Menetelmiä on kuitenkin kritisoidu: *in vitro* -kokeiden mallit ja rotilla tehdyt *in vivo* -kokeet ovat kaukana todellisesta ihmispotilaasta [29, 32]. Lyhytaikainen turvallisuus on siis tunnettua, mutta pitkäaikaiset vaikutukset ja hajoamismekanismit ovat vielä pimennossa [31, 32]. Näiden ratkaisuun tarkoitettu pre-kliininen vaihe kestää vuosia, mikä hidastaa sovellusten etenemistä kliinisiin tutkimuksiin ja lopulta hoitokäyttöön [30].

3.1 Lääkekuljetus

Lääkekuljetus on MOF-rakenteiden biolääketieteellisten sovellusten eniten tutkittu alaluokka [27]. Lääkekuljetuksen tarkoituksena on viedä kantajan avulla lääkeaine kohdekudokseen, vapauttaa se ja poistua itse elimistöstä [23]. Toimiessaan MOF-pohjainen lääkekantaja parantaisi lääkeaineen tehokkuutta pienentäen tarvittavan annoksen määrää ja vähentäisi haittoja suojaamalla ja kohdentamalla sitä muokatun ulkopinnan avulla spesifisemmin kohdekudokseen [32]. MOF-kantajat ryhmänä ovat aiemmin tutkittuja epäorgaanisia ja orgaanisia lääkekantajia lupaavampia [27, 24, 33], mutta yhtäkään sovellusta ei ole vielä hyväksytty käyttöön [1].

Lääkekuljettajien toiminnan kannalta merkittävimpiä kriteerejä ovat yleisten vaatimusten lisäksi kuormattavan lääkkeen määrä suhteessa kantajaan, kontrolloitu vapautus, bioselektiivisyys, kolloidinen stabiilius ja havaitseminen elimistössä [29, 32, 23]. MOF-rakenteiden huokoisuus

paitsi mahdollistaa lääkkeiden kuormaamisen suurella massaprosenttiosuudella, myös hidastaa lääkkeen vapautumista ympäristöön [29].

Esimerkiksi Chen D. et. al. [26] määrittivät DOX@UiO-66/Py-PGA-PEG-F3-sovelluksensa lääkevapautukseksi alle 40 % kahden viikon kuluessa. Kuitenkin noin 19 % lääkeaineesta vapautui ensimmäisen puolen tunnin aikana, minkä arveltiin johtuvan MOF-rakenteen ulkopinnalla olleesta lääkeaineesta. Tämä purkausvaikutus on yksi ilmiöistä, joita lääkekuljetuksessa halutaan välttää terapeutin tehokkuuden parantamiseksi.

Koska suonensisäinen reitti on yleinen antotapa [31], bioselektiivisyys ja kolloidinen stabiilius, eli nanopartikkeleiden kyky pysyä erillään sekä toisistaan että ympäristön partikkeleista, ovat erityisen tärkeitä. Näitä molempia voidaan parantaa pinnanmuokkauksella, esimerkiksi nukleoliinispesifisellä F3-peptidillä tai hydrofiilisellä PEG-pinnoitteella [26, 29].

3.2 Kuvantaminen ja säteilyhoidot

MOF-rakenteita tutkitaan myös monia kuvantamis- ja teranostiikkasovelluksia varten. Näissä MOF tai MOF:iin postsynteettisesti liitetty ryhmä voi toimia tarvittavana leima-aineena. Leima- ja lääkeaineen yhteiskäyttö on mahdollista [1]; se voi kuitenkin pienentää kuormattavan lääkeaineen määrää ja siten alentaa tehoa [27]. Monet sovelluksista ovat teranostisia ja pyrkivät esimerkiksi kohdentamaan hoidon kuvantamisen avulla [26, 34]. Tässä alaluvussa käsiteltävät sovellukset hyödyntävät sähkömagneettista säteilyä radioaalloista gammasäteisiin asti: fotodynaaminen- (PDT) ja radioterapia (RT), magneetikuvantaminen (MRI) ja positroniemissiotomografia (PET) ovat monien muiden ohella tutkittuja MOF-säteilysovelluksia.

Fotodynaaminen terapia on paikallinen ja ei-invasiivinen hoitomuoto, jota käytetään pitkälti syöpien hoidossa. PDT:n toiminta perustuu siihen, että säteilyllä eksitoidaan valonherkkä aine (PS), jonka seuraksena muodostuu kudokselle vaarallisia reaktiivisia happiradikaaleja (ROS) [33]. Yksi PDT:ssä käytetyimmistä PS:tä ovat porfyriinipohjannaisia [35]. Se on

MOF-rakenteille tyypillinen ligandi, minkä vuoksi juuri porfyriini-MOF:t vaikuttavat ihanteelliselta PDT:hen [27].

Kan et. al. [36] kokeilivat vuonna 2018 hieman erilaista strategiaa, jossa porfyriiniryhmät funktionalisoitiin UiO-66-rakenteen ulkopintaan koordinatiivisesti S-etyylioliesteriryhmän avulla. Sovelluksen fotodynaamista aktiivisuutta verrattiin sekä vapaaseen porfyriiniryhmään että sisältä kuormattuun UiO-66:een. Pinnasta muokatun sovelluksen havaittiin olevan muita tehokkaampi luomaan singlettihapetta. Koska MOF:n ulkopinnalla PS on lähempänä solukkoa, sen arveltiin tehostavan PDT-hoitoa entisestään.

Magneettikuvantamisessa käytetään varjoaineina paramagneettista gadoliinia, superparamagneettisia raudan oksideja tai mangaania [37]. MOF-rakenteet ovat siitä ainutlaatuisia kantajia, että varjoaine voi olla osa MOF-runkoa. Vaihtoehtoisesti metallit voivat toimia MOF-rakenteen ohella.

Chen Y. et. al. [34] kehittivät fluoresenssia, MRI:tä ja PDT:tä hyödyntävän FA-NPMOF-lääkekuljetussovelluksen yleisimmän maksasyövän hoitoon. Partikkelien rakenne on ydin-kuori -tyyppinen, jossa Gd^{3+} -ioneista ja TCPP-ligandeista koostuva MOF on vuorattu foolihapolla (FA) funktionalisoidulla polyeetteri-imidillä (PEI). MOF havaittiin molemmilla kuvantamismenetelmillä. Sovelluksen todettiin hakeutuvan selektiivisesti positiivisia folaattireseptoreita sisältäviin syöpäsoluihin. PDT onnistui pienentämään syöpäkasvainten kokoa noin puoleen verrattuna PDT-hoidottomaan ryhmään. Tutkimus tehtiin seprakalojen alkioilla.

Radioaktiiviset kuvantamis- ja hoitomuodot ovat yleisiä syöpien diagnostiikassa ja hoidossa. PET-kuvantaminen perustuu β^+ -aktiivisiin radioisotooppeihin, joiden emittoimat positronit annihiloituvat korkeaenergisiksi gammakvanteiksi. Menetelmän etuja ovat nopeus, suuri sensitiivisyys ja kudoksen läpäisevyys [24].

Jo aiemminkin mainitussa tutkimuksessa Chen D. et. al. [26] kokeilivat radioaktiivisen ^{89}Zr -UiO-66-sovelluksensa toimivuutta PET-kuvantamisessa hiirillä. He havaitsivat, että rintasyöpäsolukko erottui selvästi PET-kuvassa vielä kahden tunnin kuluttua injektioista. Sovellus todettiin radiokemiallisesti vakaaksi, eikä merkittävää myrkyllisyyttä havaittu. Pinnanmuokkauksessa oli kuitenkin parannettavaa, jolloin sovelluksen lääkehoidon tehokkuus jäi toivottua heikommaksi.

Toinen kiinnostava sovellus on pään ja niskan alueen syöpien radiohoitoon kehitetty hafniumpohjainen RiMO-301 [38]. Se on ensimmäinen faasi I -kliiniseen vaiheeseen edennyt MOF-sovellus, ja tutkimuksessa pyritään selvittämään sen suurin siedetty annos (MTD). Myös hoidon tehokkuutta tarkastellaan, mutta on huomioitava, että tutkimukseen otetaan vain pitkälle edenneitä syöpäpotilaita. Hoidon antotapa on injektio suoraan kasvaimeen. Tutkimuksen arvioidaan saatavan valmiiksi vuoden 2025 loppuun mennessä.

4. Johtopäätökset ja yhteenveto

PSM on edennyt valtavasti 2000-luvun perusideoista, ja biolääketieteellisissä sovelluksissa PSM onkin lähes yksinomaan pinnanmuokkausta. PSM kattaa valtavan kirjon tekniikoita, mutta niiden joukosta erottuu selkeitä toimivaksi todettuja ryhmiä ja menetelmiä, kuten kovalenttiset ja koordinatiiviset pinnanmuokkaukset, lääkekuormaus ja polymeerit kuten PEG [25, 26].

MOF-materiaalien luontaisten ominaisuuksien ansiosta ne ovat hyviä kandidaatteja nanokoon biolääketieteellisiin sovelluksiin. Bioselektiivisyyteen, -kolloidiseen stabiiliuteen ja hydrofiilisyyteen ratkaisuja tuo pinnanmuokkaus. Muokkaukset MOF-rakenteisiin täytyy suunnitella sovelluskohtaisesti. Monet sovellukset ovat monimutkaisia ja pyrkivät toimimaan lääkekuljetuksen lisäksi muun muassa kuvantamisleimana [26, 34], säteilyhoitona [34, 36] tai geenihiljentäjinä [25].

Pitkäkestoisimpia ongelmakohtia alalla ovat kuitenkin myrkyttömät, toistettavat, halvat ja nopeat synteesimenetelmät sekä paremmat mallit pitkäaikaisen toksisuuden määrittämiseksi. Näitä pulmia ei helpota se, että yhdisteiden koostumus ja ominaisuudet vaihtelevat. Tämän vuoksi synteesimenetelmiä saatetaan tarvita useita, ja turvallisuus pitää määrittää sovelluskohtaisesti. Kuitenkin yksi sovellus on edennyt ihmiskokeisiin asti ja kehityksestä on oletettavissa, että kliinisiin tutkimuksiin on pääsemässä lisää MOF-sovelluksia tulevana vuosina, kunhan sovellusten kaupallistaminen etenee. [27, 31]

Viiteluettelo

- [1] Vodyashkin, A.A.; Sergorodceva, A. V; Kezimana, P.; Stanishevskiy, Y.M. Metal-Organic Framework (MOF)--A Universal Material for Biomedicine. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 7819, doi:10.3390/ijms24097819.
- [2] Moosavi, S.M.; Nandy, A.; Jablonka, K.M.; Ongari, D.; Janet, J.P.; Boyd, P.G.; Lee, Y.; Smit, B.; Kulik, H.J. Understanding the Diversity of the Metal-Organic Framework Ecosystem. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4068, doi:10.1038/s41467-020-17755-8.
- [3] Cavka, J.H.; Jakobsen, S.; Olsbye, U.; Guillou, N.; Lamberti, C.; Bordiga, S.; Lillerud, K.P. A New Zirconium Inorganic Building Brick Forming Metal Organic Frameworks with Exceptional Stability. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13850–13851, doi:10.1021/ja8057953.
- [4] Marshall, C.R.; Staudhammer, S.A.; Brozek, C.K. Size Control over Metal–Organic Framework Porous Nanocrystals. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9396–9408, doi:10.1039/C9SC03802G.
- [5] Cohen, S.M. Postsynthetic Methods for the Functionalization of Metal–Organic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 970–1000, doi:10.1021/cr200179u.
- [6] Yuan, S.; Feng, L.; Wang, K.; Pang, J.; Bosch, M.; Lollar, C.; Sun, Y.; Qin, J.; Yang, X.; Zhang, P.; et al. Stable Metal–Organic Frameworks: Design, Synthesis, and Applications. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1704303, doi:10.1002/adma.201704303.
- [7] Guo, X.; Han, Y.; Yang, H. Synthesis Methods and Crystallization of MOFs. In *Synthesis Methods and Crystallization*; Marzouki, R., Ed.; IntechOpen: Rijeka, **2020** ISBN 978-1-83880-224-0.
- [8] Khan, N.A.; Jhung, S.H. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs) with Microwave or Ultrasound: Rapid Reaction, Phase-Selectivity, and Size Reduction. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *285*, 11–23, doi:10.1016/J.CCR.2014.10.008.
- [9] Jiang, D.; Huang, C.; Zhu, J.; Wang, P.; Liu, Z.; Fang, D. Classification and Role of Modulators on Crystal Engineering of Metal Organic Frameworks (MOFs). *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *444*, 214064, doi:10.1016/j.ccr.2021.214064.

- [10] Walton, I.; Chen, C.; Rimsza, J.M.; Nenoff, T.M.; Walton, K.S. Enhanced Sulfur Dioxide Adsorption in UiO-66 Through Crystal Engineering and Chalcogen Bonding. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 6139–6146, doi:10.1021/acs.cgd.0c00846.
- [11] Cravillon, J.; Nayuk, R.; Springer, S.; Feldhoff, A.; Huber, K.; Wiebcke, M. Controlling Zeolitic Imidazolate Framework Nano- and Microcrystal Formation: Insight into Crystal Growth by Time-Resolved In Situ Static Light Scattering. *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 2130–2141, doi:10.1021/cm103571y.
- [12] Feng, X.; Wang, Y.; Muhammad, F.; Sun, F.; Tian, Y.; Zhu, G. Size, Shape, and Porosity Control of Medi-MOF-1 via Growth Modulation under Microwave Heating. *Cryst. Growth Des.* **2019**, *19*, 889–895, doi:10.1021/acs.cgd.8b01442.
- [13] Markopoulou, P.; Ross, S.F. Postsynthetic Modification of MOFs for Biomedical Applications. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Elsevier, **2020**; pp. 245–276 ISBN 978-0-12-816984-1.
- [14] Hintz, H.; Wuttke, S. Postsynthetic Modification of an Amino-Tagged MOF Using Peptide Coupling Reagents: A Comparative Study. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11472–11475, doi:10.1039/C4CC02650K.
- [15] Bernt, S.; Guillerm, V.; Serre, C.; Stock, N. Direct Covalent Post-Synthetic Chemical Modification of Cr-MIL-101 Using Nitrating Acid. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2838–2840, doi:10.1039/C0CC04526H.
- [16] Morris, W.; Briley, W.E.; Auyeung, E.; Cabezas, M.D.; Mirkin, C.A. Nucleic Acid–Metal Organic Framework (MOF) Nanoparticle Conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7261–7264, doi:10.1021/ja503215w.
- [17] Yin, Z.; Wan, S.; Yang, J.; Kurmoo, M.; Zeng, M.-H. Recent Advances in Post-Synthetic Modification of Metal–Organic Frameworks: New Types and Tandem Reactions. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *378*, 500–512, doi:10.1016/j.ccr.2017.11.015.

- [18] Kim, M.; Cahill, J.F.; Fei, H.; Prather, K.A.; Cohen, S.M. Postsynthetic Ligand and Cation Exchange in Robust Metal–Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18082–18088, doi:10.1021/ja3079219.
- [19] Das, S.; Kim, H.; Kim, K. Metathesis in Single Crystal: Complete and Reversible Exchange of Metal Ions Constituting the Frameworks of Metal–Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3814–3815, doi:10.1021/ja808995d.
- [20] Fluch, U.; Paneta, V.; Primetzhofer, D.; Ott, S. Uniform Distribution of Post-Synthetic Linker Exchange in Metal–Organic Frameworks Revealed by Rutherford Backscattering Spectrometry. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6516–6519, doi:10.1039/C7CC02631E.
- [21] Boissonnault, J.; Wong-Foy, A.; Matzger, A. Core-Shell Structures Arise Naturally During Ligand Exchange in Metal-Organic Frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, doi:10.1021/jacs.7b08349.
- [22] Chen, X.; Argandona, S.M.; Melle, F.; Rampal, N.; Fairen-Jimenez, D. Advances in Surface Functionalization of Next-Generation Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications: Design, Strategies, and Prospects. *Chem* **2024**, *10*, 504–543, doi:10.1016/j.chempr.2023.09.016.
- [23] Baa, E.; Watkins, G.M.; Krause, R.W.; Tantoh, D.N. Current Trend in Synthesis, Post-Synthetic Modifications and Biological Applications of Nanometal-Organic Frameworks (NMOFs). *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 378–404, doi:10.1002/cjoc.201800407.
- [24] Yang, J.; Yang, Y.W. Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications. *Small* **2020**, *16*, doi:10.1002/sml.201906846.
- [25] He, C.; Lu, K.; Liu, D.; Lin, W. Nanoscale Metal–Organic Frameworks for the Co-Delivery of Cisplatin and Pooled SiRNAs to Enhance Therapeutic Efficacy in Drug-Resistant Ovarian Cancer Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5181–5184, doi:10.1021/ja4098862.
- [26] Chen, D.; Yang, D.; Dougherty, C.A.; Lu, W.; Wu, H.; He, X.; Cai, T.; Van Dort, M.E.; Ross, B.D.; Hong, H. In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal–Organic Frameworks Nanomaterials. *ACS Nano* **2017**, *11*, 4315–4327, doi:10.1021/acsnano.7b01530.

- [27] Carrasco, S. State-of-the-Art and Future Perspectives of MOFs in Medicine. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Elsevier, **2020**; pp. 525–551 ISBN 978-0-12-816984-1.
- [28] Horcajada, P.; Gref, R.; Baati, T.; Allan, P.K.; Maurin, G.; Couvreur, P.; Férey, G.; Morris, R.E.; Serre, C. Metal–Organic Frameworks in Biomedicine. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1232–1268, doi:10.1021/cr200256v.
- [29] Christodoulou, I.; Serre, C.; Gref, R. Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery: Degradation Mechanism and in Vivo Fate. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Elsevier, **2020**; pp. 467–489 ISBN 978-0-12-816984-1.
- [30] Wiśniewska, P.; Haponiuk, J.; Saeb, M.R.; Rabiee, N.; Bencherif, S.A. Mitigating Metal-Organic Framework (MOF) Toxicity for Biomedical Applications. *Chem. Eng. J.* **2023**, *471*, 144400, doi:10.1016/j.cej.2023.144400.
- [31] Tyagi, N.; Wijesundara, Y.H.; Gassensmith, J.J.; Popat, A. Clinical Translation of Metal–Organic Frameworks. *Nat. Rev. Mater.* **2023**, *8*, 701–703, doi:10.1038/s41578-023-00608-3.
- [32] Simon-Yarza, T.; Mielcarek, A.; Couvreur, P.; Serre, C. Nanoparticles of Metal-Organic Frameworks: On the Road to In Vivo Efficacy in Biomedicine. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1707365, doi:10.1002/adma.201707365.
- [33] Pala, R.; Pattnaik, S.; Zeng, Y.; Busi, S.; Nauli, S.M.; Liu, G. Functional MOFs as Molecular Imaging Probes and Theranostics. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Elsevier, **2020**; pp. 425–443 ISBN 978-0-12-816984-1.
- [34] Chen, Y.; Liu, W.; Shang, Y.; Cao, P.; Cui, J.; Li, Z.; Yin, X.B.; Li, Y. Folic acid-nanoscale gadolinium-porphyrin metal-organic frameworks: fluorescence and magnetic resonance dual-modality imaging and photodynamic therapy in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Nanomed.* **2019**, *14*, 57-74, doi:10.2147/IJN.S177880
- [35] Abánades Lázaro, I.; Forgan, R.S. Application of Zirconium MOFs in Drug Delivery and Biomedicine. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *380*, 230–259, doi:10.1016/J.CCR.2018.09.009.

[36] Kan, J.-L.; Jiang, Y.; Xue, A.; Yu, Y.-H.; Wang, Q.; Zhou, Y.; Dong, Y.-B. Surface Decorated Porphyrinic Nanoscale Metal–Organic Framework for Photodynamic Therapy. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 5420–5428, doi:10.1021/acs.inorgchem.8b00384.

[37] Zhao, H.; Serre, C.; Dumas, E.; Steunou, N. Functional MOFs as Theranostics. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*; Mozafari, M., Ed.; Elsevier, **2020**; pp. 397–423 ISBN 978-0-12-816984-1.

[38] Phase I Study of RiMO-301 With Radiation in Advanced Tumors. Ze-Qi Xu. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03444714> (viitattu 7.7.2025)