

Nanomedicinas basadas en redes metal-orgánicas y nanopartículas plasmónicas

Nanomedicines based on metal-organic frameworks and plasmonic nano-particles

Catalina Biglione¹, Yolanda Pérez^{1,2} y Patricia Horcajada^{1,*}

¹ Unidad de Materiales Porosos Avanzados (UMPA), Fundación IMDEA Energía.

² Grupo COMET-Nano, Departamento de Geología, Física y Química Inorgánica, ESCET, Universidad Rey Juan Carlos.

PALABRAS CLAVE:

Redes metal-orgánicas
Nanopartículas plasmónicas
Nanomedicina
Teranóstica

RESUMEN:

Los sistemas compuestos basados en nanopartículas plasmónicas (PNPs) y en redes metal-orgánicas (MOFs, por sus siglas en inglés *Metal-Organic Frameworks*) presentan un gran potencial en diversos campos (ej. biomedicina, detección, (foto)catálisis). En biomedicina, estos nanocompuestos se han posicionado como plataformas muy prometedoras para terapias oncológicas. La combinación de elevada porosidad y versatilidad química y estructural de los MOFs con las excelentes propiedades ópticas de las PNPs ha permitido obtener nanomateriales multifuncionales capaces de integrar una eficiente terapia y diagnóstico en una única nanomedicina, resultando en herramientas teranósticas.

Esta revisión bibliográfica presenta los avances más recientes en el desarrollo de nanoplataformas PNP@MOF, abordando las diferentes estrategias de preparación y analizando sus aplicaciones más relevantes en biomedicina, con especial atención a los sistemas multimodales capaces de integrar funciones terapéuticas y técnicas de bioimagen.

KEYWORDS:

Metal-organic frameworks
Plasmonic nanoparticles
Nanomedicine
Theranostic

ABSTRACT:

Plasmonic nanoparticle (PNP)-based metal-organic framework (MOF) composites have attracted significant attention across diverse fields, including biomedicine, sensing, and (photo) catalysis. In the biomedical arena, these nanocomposites have emerged as highly promising platforms for cancer therapy applications. The combination of the high porosity, structural and chemical tunability of MOFs with the outstanding optical properties of plasmonic nanoparticles has enabled the development of multifunctional nanomaterials capable of integrating efficient therapeutic and diagnostic functions within a single nanomedicine (theragnostic).

This review summarizes recent advances in the development of PNP@MOF nanoplatforms, discussing the main synthetic strategies employed for their preparation and highlighting their most relevant biomedical applications. Particular emphasis is placed on multimodal systems that combine therapeutic functionalities with advanced bioimaging techniques.

Introducción

Las redes metal-orgánicas (MOFs por sus siglas en inglés *Metal-Organic Frameworks*), recientemente reconocidas con el premio Nobel de Química 2025, son materiales híbridos cristalinos formados por nodos inorgánicos (iones, clústeres, etc.) interconectados mediante ligandos orgánicos multidentados. Gracias a su excepcional porosidad (hasta 7000 m²/g; superficie de un campo de fútbol) y versatilidad estructural y química (*a priori* toda la tabla periódica),^[1,2] presentan un extraordinario potencial en numerosos campos de aplicación (ej. energía, medioambiente, salud).^[3,4] En biomedicina, cabe destacar que desde 2006 donde se demostró por primera vez su potencial en liberación controlada de fármacos y bioimagen.^[5,6] Desde entonces han habido grandes avances^[7]: 1) biocompatibilidad y efecto teranóstico combinado de MOFs nanométricos (nano-

MOFs) basados en hierro,^[8] 2) MOFs intrínsecamente bioactivos,^[9] 3) MOFs en terapia fototérmica (TFT),^[10] 4) combinación sinérgica de terapia fotodinámica (TFD) y TFT,^[11] 5) asociación de fototerapia e inmunoterapia,^[12,13] o 6) primer ensayo clínico con MOFs para radioterapia,^[14,15] constituyendo las bases de un nuevo campo de investigación.

Muchos de estos avances no habrían sido posibles sin demostrar la biocompatibilidad de MOFs y combinarlos con otras especies orgánicas (ej. fármacos, gases biológicos, macromoléculas, polímeros) o inorgánicas (ej. complejos, óxidos, nanopartículas metálicas).^[16-21] En esta revisión, nos centraremos en la asociación de MOFs con nanopartículas plasmónicas (PNPs) por su gran interés para terapias combinadas, principalmente en oncología. Mientras los MOFs permiten la encapsulación y liberación controlada de numerosos principios activos, actividad intrínseca y gran versatilidad, las PNPs son valiosas he-

ramientas para bioimagen, fototerapia y como sensores.^[22,23] Generalmente basadas en metales nobles como Au y Ag, la resonancia de plasmón superficial localizado (LSPR, por sus siglas en inglés *Localized Surface Plasmon Resonance*) de las PNP les otorga propiedades ópticas singulares, incluyendo una intensa absorción y dispersión de la luz, la amplificación local de campos electromagnéticos y una elevada eficiencia en la conversión fototérmica. Sin embargo, su aplicación práctica suele verse limitada por su baja estabilidad coloidal, ya que su frecuente agregación o sinterización pueden alterar de manera significativa sus propiedades plasmónicas y comprometer su rendimiento óptico.^[20,24]

Para favorecer su estabilidad coloidal, se ha propuesto recientemente la integración de las PNP en MOFs.^[25,26] En particular, los MOFs a escala nanométrica (nanoMOFs) favorecen una interacción eficiente con sistemas biológicos,^[5,27] permitiendo optimizar su bioseguridad y biodistribución, entre otros.

En este contexto, la integración de las PNP en nanoMOFs ha impulsado el desarrollo de nanomedicinas PNP@MOF, las cuales conservan las propiedades ópticas de las PNP y, al mismo tiempo, se benefician del entorno protector y funcional proporcionado por el nanoMOF. Esta combinación proporciona una mayor estabilidad y multifuncionalidad favoreciendo su aplicación en diversos campos como la biomedicina, la detección y la (foto)catálisis.^[28-30] En el ámbito de la biomedicina, y particularmente en el tratamiento del cáncer, estos nanocomposites han demostrado un notable potencial como sistemas multiterapéuticos y teranósticos.^[31,32] Diferentes modalidades terapéuticas, como la terapia fototérmica (TFT, destrucción del tumor mediada por hipertermia inducida por luz), la terapia fotodinámica (TFD, generación localizada de especies reactivas de oxígeno), la quimioterapia (tratamiento convencional basado en fármacos citotóxicos) activada o no por estímulos externos (ej. temperatura, pH, luz), la inmunoterapia (activación o modulación del sistema inmunitario), la radioterapia (RT, daño del ADN inducido por radiación ionizante) y la cirugía (ablación del tumor) pueden combinarse con PNP@MOFs para generar efectos sinérgicos y mejorar la eficacia del tratamiento. De forma complementaria, las propiedades ópticas y electrónicas de estos materiales los hacen especialmente atractivos en diagnóstico e imagen biomédica, incluyendo técnicas como la imagen fotoacústica o la tomografía computarizada, lo que permite el seguimiento y la monitorización del tratamiento en tiempo real.^[33,34]

Estrategias sintéticas

La asociación de las PNP en nanoMOFs se basa en estrategias sintéticas diseñadas para preservar tanto la integridad estructural del MOF como la funcionalidad plasmónica de las PNP. En general, se han propuesto tres enfoques sintéticos: i) arquitecturas núcleo-corteza (*core-shell* o *bottle-around-a-ship*), en las que PNP preformadas actúan como núcleo para el crecimiento del MOF; ii) encapsulación, donde las PNP deben difundir en la porosidad del MOF; y iii) reducción *in situ*, también conocida como estrategia *ship-in-a-bottle*, en la que los precursores metálicos de las PNP se introducen y reducen dentro del MOF previamente formado.

Más recientemente, han surgido enfoques híbridos que combinan estas metodologías o incorporan nanopartículas multimetálicas, dando lugar a nanomedicinas más avanzadas.

Encapsulación

Esta estrategia implica la difusión de PNP, previamente sintetizadas, en la porosidad de un MOF preformado (Figura 1).^[35,36]

Este enfoque es experimentalmente sencillo, pero depende en gran medida de la relación entre el tamaño de las PNP y las dimensiones de los poros del MOF. En la práctica, se favorece el uso de PNP esféricas, ya que las morfologías anisotrópicas pueden presentar limitaciones estéricas y orientaciones desfavorables dentro de la red porosa.^[37]

En esta estrategia de síntesis, se emplean principalmente dos métodos de encapsulación: la molienda mecánica y la impregnación. Aunque la molienda mecánica puede forzar la entrada de PNP en la estructura porosa, su uso es limitado debido a la posible agregación de las PNP y al deterioro de la cristalinidad y la porosidad del MOF bajo esfuerzo mecánico. Por el contrario, la impregnación, basada en la mezcla de dispersiones coloidales de ambos componentes (PNP y MOF), constituye una alternativa más suave, aunque requiere una cuidadosa selección de disolventes y condiciones experimentales para evitar su degradación. La eficiencia de la encapsulación depende de factores como el tiempo, la temperatura y el área superficial disponible, siendo generalmente favorecida por tiempos de contacto prolongados y temperaturas más elevadas.^[37-39] Por ello, el uso de MOFs estables química y térmicamente resulta crucial para el éxito de esta estrategia.

La encapsulación se utiliza menos que las vías *core-shell* y de reducción *in situ*, probablemente debido a la dificultad intrínseca de sintetizar PNP lo suficientemente pequeñas como para difundir en los poros del MOF sin recurrir al uso de una plantilla (*template*). Como ejemplo, Xu *et al.* encapsularon nanoestrellas de oro (AuNS) con carga positiva en nanohojas 2D de Zn-MOF mediante autoensamblaje electrostático.^[40] La caracterización confirmó que las AuNS se distribuían uniformemente sobre la superficie del Zn-MOF en forma de partículas individuales.

En conjunto, aunque la encapsulación constituye una vía sintética sencilla y versátil, está fuertemente limitada por el tamaño de las nanopartículas, las restricciones difusionales y las dificultades asociadas a la determinación precisa de su localización dentro de la estructura del MOF.

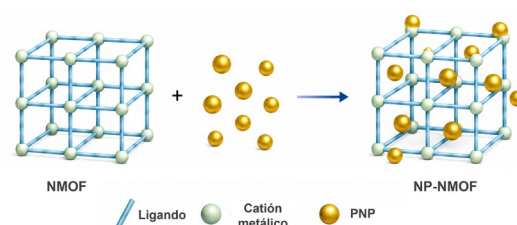


Figura 1. Esquema sintético de encapsulación de PNP en el MOF.

Core-shell

Los nanocomposites PNP@MOF *core-shell* consisten en una PNP central recubierta por una capa de MOF formando una arquitectura que proporciona una estabilización eficaz y, al mismo tiempo, preserva las propiedades ópticas de las PNP (Figura 2). Sin embargo, la síntesis de estos composites representa un gran reto debido a la frecuente incompatibilidad entre los requisitos fisicoquímicos necesarios para la cristalización del MOF y la estabilidad de las PNP. En este sentido, los MOFs suelen sintetizarse bajo condiciones agresivas (ej. temperatura, presión, pH) que pueden inducir la degradación, agregación o sinterización de las PNP, mientras que la presencia de estas PNP puede alterar las rutas de nucleación y los equilibrios termodinámicos implicados en la formación del MOF.

La formación de este tipo de composites depende de varios factores: i) la superficie de la PNP debe proporcionar centros de anclaje adecuados para favorecer la nucleación del MOF, lo que depende de la afinidad entre los precursores del MOF y dicha superficie;^[41,42] ii) la falta de compatibilidad cristalográfica entre la PNP y el MOF puede dificultar la nucleación y reducir la probabilidad de un crecimiento uniforme de la corteza;^[41] y iii) las condiciones sintéticas deben ajustarse cuidadosamente para preservar la estabilidad coloidal de las PNP, especialmente en aquellas con alta relación superficie/volumen.^[43] En este sentido, es frecuente encontrar varias PNP rodeadas por el MOF. Por tanto, la obtención de composites PNP@MOF *core-shell* bien definidos suele requerir un delicado equilibrio entre estos parámetros.^[41]

Por estas razones, generalmente se ha utilizado el imidazolato de Zn, ZIF-8, como MOF ya que permite su formación bajo una amplia variedad de condiciones suaves (disolvente, temperatura y método de síntesis) compatibles con la estabilidad de las PNP.^[44,45]

Otros ejemplos incluyen MOFs robustos y altamente porosos ($\sim 2600 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) basados en zirconio, como NU-1000 y PCN-222, que presentan además fotoactividad intrínseca,^[46-48] contribuyendo con funcionalidades adicionales (ej. fluorescencia, sensorización). En conjunto, el uso de MOFs estructuralmente robustos y versátiles resulta clave para garantizar la estabilidad, funcionalidad y efectividad de los composites plasmónicos en entornos biológicos, especialmente en terapias oncológicas.

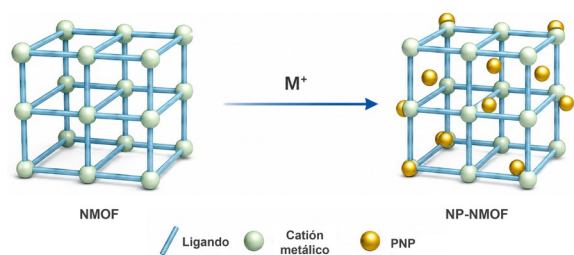


Figura 2. Esquema sintético de la estrategia core-shell para la obtención de los composites de MOF.

Reducción *in situ*

La formación de composites PNP@MOF mediante reducción *in situ* consiste en la formación de PNP en los poros o en la matriz del MOF mediante la reducción química, sonoquímica o fotoquímica de un precursor metálico (Figura 3). A diferencia de la estrategia de encapsulación, este enfoque no está limitado por el tamaño de los poros del MOF y permite un mayor control sobre el confinamiento de las PNP dentro de la estructura. Sin embargo, un crecimiento no controlado puede provocar daños estructurales en el MOF (ej. generación de defectos, colapso de porosidad), por lo que resulta esencial controlar con precisión los procesos de nucleación y la cinética de crecimiento de las PNP.

La estrategia de reducción *in situ* se ha utilizado ampliamente debido a la posibilidad de generar PNP ultrapequeñas (incluso clústeres metálicos) y a su elevada versatilidad, pudiendo aplicarse a una amplia variedad de MOFs. Por ejemplo, se han incorporado nanopartículas de oro (AuNP) en la matriz de UiO-66, UiO-66-NH₂ o IRMOF-3 mediante reducción química *in situ* (usando NaBH₄ como reductor), dando lugar a composites (AuNP@MOF) útiles en detección y catálisis. Es importante señalar que la localización de las AuNP dentro de los poros sigue siendo difícil de confirmar.^[49,50] Otros ejemplos se basan en

la formación de composites basados en AuNP o AgNP y diversos MOFs (ZIF-7(Zn), ZIF-11(Zn), MIL-101(Cr) MIL-88B-NH₂(Fe)), lo que demuestra la amplia aplicabilidad de esta estrategia en diferentes topologías y composiciones del MOF.^[51-54]

Otros métodos incluyen la reducción fotoquímica *in situ*, que permite un control fino sobre el tamaño y la distribución de las PNP. Como ejemplo, nuestro grupo desarrolló una metodología para la formación de nanoclústeres de plata (AgNCs) mediante fotorreducción, confirmando mediante técnicas microscópicas avanzadas su localización en los poros del MOF fotoactivo de Ti, MIL-125-NH₂.^[55]

Si bien persisten desafíos relacionados con el control preciso del crecimiento de las PNP y su localización dentro de la matriz porosa, los ejemplos descritos evidencian la gran flexibilidad y versatilidad de la estrategia de reducción *in situ* para la obtención de nanocomposites plasmónicos avanzados.

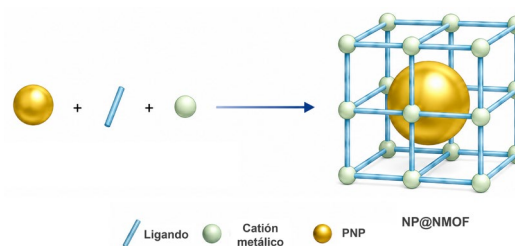


Figura 3. Esquema sintético de formación *in situ* de PNP en presencia del MOF.

Nanoplataformas avanzadas

Aparte de las arquitecturas más convencionales descritas anteriormente, en los últimos años se han intensificado los esfuerzos dirigidos al desarrollo de nanocomposites PNP@MOF más avanzados,^[56] como i) sistemas con nanopartículas multimetálicas; ii) estructuras huecas y arquitecturas *yolk-shell*; iii) sistemas multicapa; y iv) arquitecturas híbridas. Estas arquitecturas complejas permiten ajustar con mayor precisión las propiedades fisicoquímicas, ópticas y catalíticas del composite resultante, mediante el control de la composición, la distribución espacial y el confinamiento de las nanopartículas dentro de la matriz del MOF.

Como ejemplo, Guo *et al.* desarrollaron una nanoplataforma híbrida,^[57] DOX@AuNRs-MSN-MOF, basada en nanovarillas de Au (AuNRs) recubiertos de sílice mesoporosa y una cubierta del MOF crecida *in situ*, integrando liberación controlada del fármaco antitumoral doxorubicina (DOX), fototerapia e imagen multimodal para aplicaciones teranósticas. También, Chen *et al.* fabricaron una nanoplataforma,^[58] DOX-Pt-tipped Au@ZIF-8, basada en nanorods de Au decorados selectivamente con Pt y, posteriormente, encapsulados junto con DOX en ZIF-8. Este nanocomposite combina propiedades plasmónicas y propiedades en tomografía/fototerapia, permitiendo la terapia quimio-fototérmica combinada bajo irradiación en el infrarrojo cercano (NIR-II). De forma similar, MOFs basados en Zr decorados con Pt y recubiertos posteriormente con una corteza (*nanoshell*) de oro demostraron multifuncionalidad fototérmica, catalítica y de imagen multimodal.^[59] Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado que los MOFs también constituyen excelentes soportes para la formación controlada de PNP bimetalicas. En este sentido, nanopartículas de aleación Au/Ag confinadas en la porosidad de MIL-125-NH₂(Ti) fueron obtenidas mediante reemplazo galvánico, preservando la estructura cristalina y la estabilidad coloidal del MOF.^[60] La combinación de ambas especies metálicas permitió potenciar la interacción con radiación ionizante respecto al MOF inicial.

Aunque la determinación precisa de la naturaleza, localización y distribución de las PNP continúa requiriendo técnicas de caracterización de alta resolución, los avances alcanzados han abierto nuevas posibilidades para el diseño de nanocomposites PNP@MOF con niveles de complejidad y funcionalidad sin precedentes.

Nanoplataformas multifuncionales para terapia combinada y teranóstica

Las nanoplataformas PNP@MOF han impulsado su aplicación en terapias combinadas y teranóstica gracias a sus propiedades plasmónicas, su elevada versatilidad estructural y la naturaleza porosa del MOF (Figura 4).^[33] En particular, se han estudiado ampliamente en las terapias oncológicas TFT y TFD. Bajo irradiación lumínica, las PNP convierten eficazmente la energía electromagnética en calor a través de su LSPR, permitiendo la generación de hipertermia localizada y la ablación tumoral. De manera complementaria, la matriz del MOF puede contener fotosensibilizadores y/o generar especies reactivas de oxígeno (ROS, sus siglas en inglés *reactive oxygen species*) a través de sus centros metálicos activos, facilitando la TFD.^[61] Más recientemente, la combinación de ambas terapias (TFT y TFD) en una misma plataforma ha demostrado efectos terapéuticos sinérgicos, mejorando la eficacia del tratamiento, reduciendo las dosis necesarias y minimizando los efectos secundarios.^[62] Asimismo, numerosos estudios *in vivo* han validado estas plataformas en modelos animales, donde se han observado importantes reducciones del volumen tumoral junto con una alta biocompatibilidad. Aunque persisten desafíos relacionados con la escalabilidad, reproducibilidad y evaluación toxicológica a largo plazo, estos resultados posicionan a los composites plasmónicos-MOF como candidatos prometedores para aplicaciones teranósticas.

Aparte de las terapias activadas por luz, las nanoplataformas PNP@MOF también se han propuesto recientemente como potenciadores de radioterapia, especialmente mediante la incorporación de elementos plasmónicos de alto número atómico, como el oro.^[23,63] Estas PNP pueden amplificar el daño inducido por la radiación al aumentar la deposición local de energía y la generación de electrones secundarios, mientras que el MOF contribuye a su estabilización y adecuada distribución espacial. Esta estrategia resulta particularmente atractiva cuando se combina con otras modalidades terapéuticas, lo que permite mejorar aún más los resultados terapéuticos.

Por otro lado, este tipo de nanoplataformas facilitan el desarrollo de sistemas teranósticos, en los que diagnóstico y terapia se integran en un mismo material. Sus propiedades ópticas permiten aplicaciones en imagen fotoacústica, mientras que la incorporación de elementos de alto número atómico puede proporcionar contraste en tomografía computarizada (TC). Esta funcionalidad dual permite el seguimiento en tiempo real del tratamiento, mejorando su precisión y favoreciendo estrategias terapéuticas personalizadas.^[34,64]

Considerando el rápido crecimiento de este campo, en esta sección se han seleccionado ejemplos representativos publicados en los últimos años, priorizando aquellos con estudios *in vivo* para ilustrar las principales estrategias terapéuticas y teranósticas de los nanocomposites PNP@MOF.

La mayoría de los sistemas reportados combinan las propiedades fototérmicas de las PNP y la elevada porosidad, capacidad de carga y respuesta a estímulos del MOF. En este contexto, la quimioterapia combinada con TFT constituye una de las estrategias más exploradas. Como ejemplo representativo, las nanoestructuras tipo *yolk-shell* Au@ZIF-8 y los nanocomposites de ZIF-8 con AuNPs o AuNRs mostraron una liberación eficiente

de fármacos con respuesta a un estímulo externo (pH) junto con una elevada conversión fototérmica bajo NIR, dando lugar a notables efectos antitumorales sinérgicos e incluso a la eliminación completa del tumor *in vivo* empleando menores dosis de fármaco.^[65-67] Gao *et al.* desarrollaron nanocomposites basados en AuNRs y un Fe-MOF, AuNR@MIL-101(Fe)-NH₂.^[68] Estos composites, funcionalizados con nanoválvulas supramoleculares de carboxilatopillar[5]areno, permitieron una liberación controlada de fármacos activada por múltiples estímulos (pH, temperatura y Ca²⁺), combinada con TFT e imagen por TC. Los estudios tanto *in vitro* como *in vivo* demostraron una eficacia antitumoral superior a la obtenida mediante quimioterapia o TFT aislada. Otros sistemas más complejos, basados en arquitecturas *core-shell* que integran AuNRs, nanopartículas de sílica mesoporosa y DOX integraron quimioterapia, TFT e imagen multimodal, incluyendo resonancia magnética (RM), CT e imagen fotoacústica en una única nanoplataforma dirigida mediante la funcionalización superficial con ácido hialurónico, aprovechando su afinidad por receptores CD44 sobre-expresados en células tumorales. La acción sinérgica entre la liberación dirigida del fármaco y la TFT dio lugar a una elevada eficacia antitumoral en estudios *in vitro* e *in vivo*, demostrando además capacidades de imagen trimodal para terapia guiada por imagen.^[57]

Otros ejemplos más recientes han explorado estrategias relacionadas con la radioterapia, como las heterouniones bimetalicas, AuNR@Mn/Ru-MOF, donde los AuNRs potencian la generación de ROS inducida por rayos X y la terapia radiodinámica, mientras que la liberación simultánea de Mn²⁺ activa respuestas inmunitarias antitumorales.^[69] Gracias a la combinación de ambos mecanismos, estos nanocomposites mostraron una notable inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*, evidenciando el interés de los nanocomposites PNP@MOF para integrar radioterapia e inmunoterapia en una misma plataforma.

Es importante destacar que diversos estudios han puesto de manifiesto el potencial teranóstico de PNP@MOF mediante la integración de imagen y terapia. Como muestra, las nanoestructuras AuNS@MIL-101-NH₂(Fe) funcionalizadas con el péptido ZD2 como molécula diana permitieron el reconocimiento selectivo de células de cáncer de mama triple negativo (TNBC), integrando direccionamiento molecular, contraste MRI y TFT en una única plataforma teranóstica. Los estudios *in vivo* demostraron una elevada biocompatibilidad, un eficiente contraste T₁ y una marcada eficacia fototérmica frente a células TNBC, evidenciando su potencial para el diagnóstico y tratamiento.^[70] De manera similar, las nanoestructuras Au@MIL-88(Fe) mostraron una eficiente capacidad de imagen trimodal, TC/RM/fotoacústica, para la visualización precisa y no invasiva de gliomas.^[71] Tanto los estudios *in vitro* como *in vivo* evidenciaron una baja citotoxicidad y un elevado contraste en las tres modalidades de imagen, proporcionando una alta sensibilidad, penetración y resolución espacial en el diagnóstico de tumores cerebrales.

Más allá de las estrategias quimio-fototérmicas, se han intensificado los esfuerzos dirigidos a incorporar mecanismos terapéuticos adicionales para superar la resistencia tumoral y la hipoxia. Podemos citar aquí el trabajo de Li *et al.* desarrollando sistemas basados en MOFs porfirínicos que incorporan AuNSs, los cuales combinan TFT, TFD y quimioterapia, contribuyendo a aliviar la hipoxia tumoral.^[72] También, sistemas Au@ZIF-8 con nanocristales de Pt,^[58] así como nanoshells octaédricos de Au crecidos sobre un MOF basado en Zr decorados con Pt,^[59] utilizan la generación de O₂ mediada por nanoenzimas para mejorar la eficacia de la TFD en condiciones hipóxicas. Estas nanoplataformas proporcionan además funcionalidades de imagen multimodal, incluyendo TC, RM, fluorescencia e imagen fotoacústica con prometedores resultados *in vivo*.

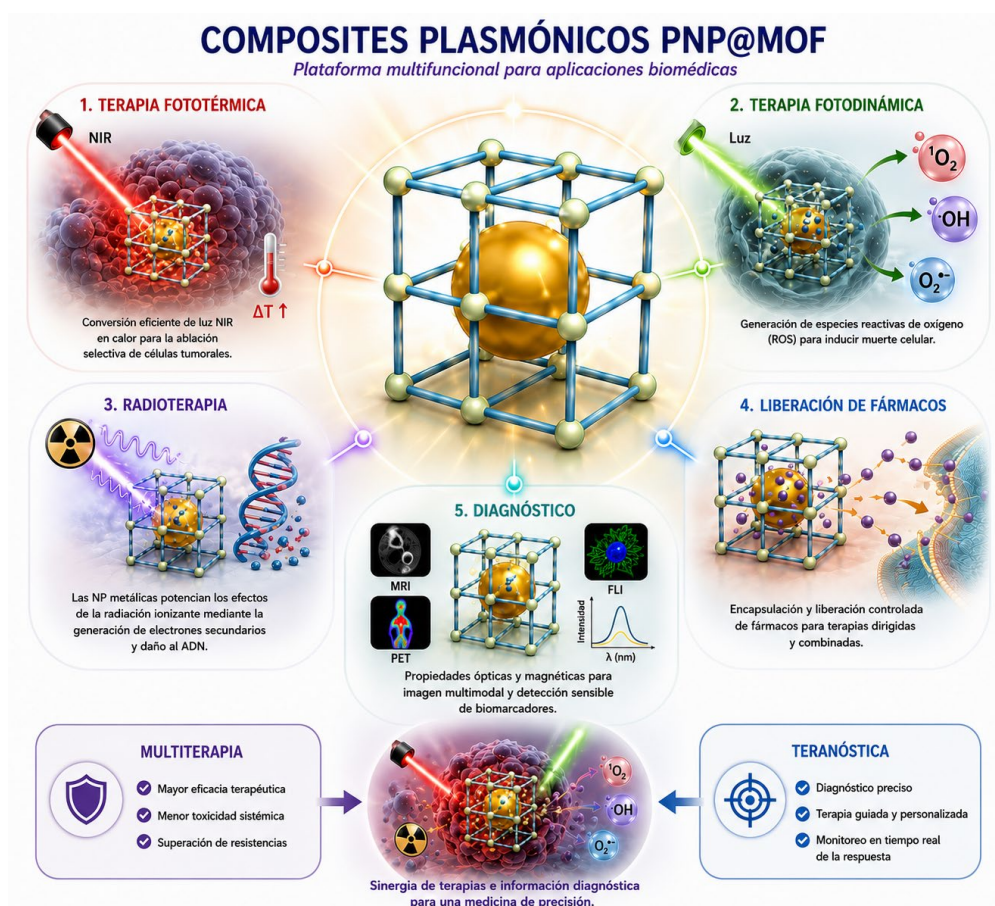


Figura 4. Esquema ilustrativo de las principales aplicaciones biomédicas de los nanocompuestos plasmónicos, incluyendo terapia fototérmica, terapia fotodinámica, radioterapia, liberación controlada de fármacos y diagnóstico multimodal.

Fuera del ámbito oncológico, estos sistemas multifuncionales comienzan también a extenderse al tratamiento de enfermedades inflamatorias. En este sentido, Pan *et al.* desarrollaron una nanomedicina compuesta por un Zr-MOF integrado con nanopartículas de Au y Pt, puntos cuánticos y un recubrimiento de polidopamina.^[73] El MOF con las nanopartículas de Pt actúa como fotocatalizador para la generación de hidrógeno, las AuNPs mejoran la separación de cargas mediante resonancia plasmónica superficial, la polidopamina proporciona capacidad fototérmica y los puntos cuánticos de perovskita funcionan como sondas fluorescentes. La combinación sinérgica de TFT y terapia basada en hidrógeno permitió reducir significativamente la progresión de la artritis reumatoide en modelos animales, ampliando el campo de aplicación de los composites plasmónicos-MOF hacia enfermedades inflamatorias.

Conclusiones

Los nanocompuestos PNP-MOFs han evolucionado desde simples sistemas de liberación de fármacos o sistemas utilizados en aplicaciones (foto)catalíticas y detección, hacia nanoplataformas multifuncionales altamente integradas, capaces de combinar terapia, respuesta a estímulos específicos e imagen multimodal en un único sistema. No obstante, a pesar de los prometedores resultados de las primeras pruebas de concepto, persisten importantes desafíos relacionados con la complejidad sintética, la estabilidad coloidal/química en entornos biológicos, la reproducibilidad y/o la traslación clínica, aspectos que deberán abordarse en futuros desarrollos.

Agradecimientos

Las autoras agradecen el apoyo financiero de los proyectos regionales CMOFs4water-CM (TEC-2024/ECO-332, programa "Tecnologías2024") financiado por la Comunidad de Madrid y HUB MADRID+VUELA SOSTENIBLE (59/180948.9/23), financiado por la Comunidad de Madrid y cofinanciado por la Unión Europea a través de la convocatoria de "Ayudas para el impulso de la colaboración público-privada en I+D+i mediante proyectos en cooperación de impacto regional".

Bibliografía

- [1] C. Duan, K. Liang, Z. Zhang, J. Li, T. Chen, D. Lv, L. Li, L. Kang, K. Wang, H. Hu, H. Xi, *Nano Mater. Sci.* **2022**, *4*, <https://doi.org/10.1016/j.nanoms.2021.12.003>.
- [2] S. Mallakpour, E. Nikkhoo, C. M. Hussain, *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *451*, 214262, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214262>.
- [3] L. Öhrström, F. M. Amombo Noa, *Metal-Organic Frameworks*, American Chemical Society, **2020**.
- [4] O. M. Yaghi, M. J. Kalmuzki, C. S. Diercks, *Introduction to Reticular Chemistry: Metal-Organic Frameworks and Covalent Organic Frameworks*, Wiley-Blackwell, **2019**.
- [5] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebba, F. Taulle, G. Férey, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5974-5978, <https://doi.org/10.1002/anie.200601878>.
- [6] W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, H. An, W. Lin, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9024-9025, <https://doi.org/10.1021/ja0627444>.
- [7] P. Gao, Y. Chen, W. Pan, N. Li, Z. Liu, B. Tang, *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2021**, *60*, 16763-16776, <https://doi.org/10.1002/anie.202102574>.
- [8] P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J. F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J. S. Chang, Y. K. Hwang, V. Marsaud, P. N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur, R. Gref, *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 172-178, <https://doi.org/10.1038/nmat2608>.
- [9] S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J. M. Grenèche, C. Serre, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4526-4528, <https://doi.org/10.1039/c001181a>.
- [10] K. Lu, T. Aung, N. Guo, R. Weichselbaum, W. Lin, *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1-20, <https://doi.org/10.1002/adma.201707634>.
- [11] Q. Zheng, X. Liu, Y. Zheng, K. W. K. Yeung, Z. Cui, Y. Liang, Z. Li, S. Zhu, X. Wang, S. Wu, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5086-5125, <https://doi.org/10.1039/D1CS00056j>.
- [12] K. Ni, T. Luo, G. Lan, A. Culbert, Y. Song, T. Wu, X. Jiang, W. Lin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1108-1112, <https://doi.org/10.1002/anie.201911429>.
- [13] K. Ni, G. Lan, C. Chan, B. Quigley, K. Lu, T. Aung, N. Guo, P. La Riviere, R. R. Weichselbaum, W. Lin, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2351-2363, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04703-w>.
- [14] K. Ni, G. Lan, S. S. Veroneau, X. Duan, Y. Song, W. Lin, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 4321-4334, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06655-7>.
- [15] Phase I Clinical Trial, NCT03444714, **2018**.
- [16] R. Ertlinger, U. Lächelt, R. Gref, P. Horcajada, T. Lammers, C. Serre, P. Couvreur, R. E. Morris, S. Wuttke, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 464-484, <https://doi.org/10.1039/D1CS00918D>.
- [17] S. Rojas, A. Arenas-Vivo, P. Horcajada, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *388*, 202-226, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.032>.
- [18] C. He, D. Liu, W. Lin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11079-11108, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00125>.
- [19] D. F. Picchi, C. Biglione, P. Horcajada, *ACS Nanosci. Au* **2024**, *85*-114, <https://doi.org/10.1021/acsnanoscienceau.3c00041>.
- [20] S. N. K. Lelouche, C. Biglione, P. Horcajada, *Expert Opin. Drug Delivery* **2022**, *19*, 1417-1434, <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2130245>.
- [21] P. Falcaro, R. Ricco, A. Yazdi, I. Imaz, S. Furukawa, D. Maspoeh, R. Ameloot, J. D. Evans, C. J. Doonan, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *307*, 237-254, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.08.002>.
- [22] L. Ricciardi, L. Sancey, G. Palermo, R. Termine, A. De Luca, E. I. Szerb, I. Aiello, M. Ghedini, G. Strangi, M. La Deda, *Nanoscale* **2017**, *9*, 19279-19289, <https://doi.org/10.1039/C7N1R05522F>.
- [23] Y. Wu, K. Zhu, X. Zhang, W. Du, J. Song, H. Yang, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2023**, *194*, 114710, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114710>.
- [24] S. Mourdikoudis, S. Dutta, S. Kamal, S. Gómez-Graña, I. Pastoriza-Santos, S. Wuttke, L. Polavarapu, *Adv. Mater.* **2025**, *37*, 2415399, <https://doi.org/10.1002/adma.202415399>.
- [25] W. Cai, C. C. Chu, G. Liu, Y. X. J. Wang, *Small* **2015**, *11*, 4806-4822, <https://doi.org/10.1002/sml.201500802>.
- [26] A. C. McKinlay, R. E. Morris, P. Horcajada, G. Férey, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6260-6266, <https://doi.org/10.1002/anie.201000048>.
- [27] R. F. Mendes, F. Figueira, J. P. Leite, L. Gales, F. A. Almeida Paz, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 9121-9153, <https://doi.org/10.1039/D0CS00883D>.
- [28] M. Chalermnon, S. R. Thomas, J. M. Chin, M. R. Reithofer, *Inorg. Chem. Front.* **2025**, *12*, 6435-6459, <https://doi.org/10.1039/D5QI01201E>.
- [29] S. Huang, Q. Chen, Y. Li, L. Duan, X. Zhao, Y. Lu, Z. Chen, *Biosensors* **2026**, *16*, 53, <https://doi.org/10.3390/bios16010053>.
- [30] G. Zheng, I. Pastoriza-Santos, J. Pérez-Juste, L. M. Liz-Marzán, *SmartMat* **2021**, *2*, 446-465, <https://doi.org/10.1002/smm2.1047>.
- [31] Y. Wang, J. Yan, N. Wen, H. Xiong, S. Cai, Q. He, Y. Hu, D. Peng, Z. Liu, Y. Liu, *Biomaterials* **2020**, *230*, 119619, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119619>.
- [32] W. Cai, J. Wang, C. Chu, W. Chen, C. Wu, G. Liu, *Adv. Sci.* **2019**, *6*, 1801526, <https://doi.org/10.1002/advs.201801526>.
- [33] Z. Zhang, W. Sang, L. Xie, Y. Dai, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *399*, 213022, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213022>.
- [34] J. Yang, D. Dai, X. Zhang, L. Teng, L. Ma, Y. W. Yang, *Theranostics* **2023**, *13*, 295-323, <https://doi.org/10.7150/thno.80687>.
- [35] D. G. Shchukin, J. H. Schattka, M. Antonietti, R. A. Caruso, *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 952-957, <https://doi.org/10.1021/jp026929i>.
- [36] P. P. Semyannikov, B. L. Moroz, S. V. Trubin, G. I. Zharkova, P. A. Pyryaev, M. Yu. Smirnov, V. I. Bukhtiyarov, *J. Struct. Chem.* **2006**, *47*, 473-479, <https://doi.org/10.1007/s10947-006-0323-7>.
- [37] E. E. Petersen, *AIChE J.* **1958**, *4*, 343-345, <https://doi.org/10.1002/aic.690040322>.
- [38] O. K. Dudko, A. M. Berezkhovskii, G. H. Weiss, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 21296-21299, <https://doi.org/10.1021/jp051172r>.
- [39] R. Krishna, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3099-3118, <https://doi.org/10.1039/c2cs15284c>.
- [40] Q. Xu, X. Liao, W. Hu, W. Liu, C. Wang, *J. Mater. Chem. B* **2021**, *9*, 9606-9614, <https://doi.org/10.1039/D1TB02141A>.
- [41] Y. Li, W. S. Lo, F. Zhang, X. Si, L. Y. Chou, X. Y. Liu, B. P. Williams, Y. H. Li, S. H. Jung, Y. S. Hsu, F. S. Liao, F. K. Shieh, M. N. Ismail, W. Huang, C. K. Tsung, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5182-5190, <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01357>.
- [42] S. K. Ghosh, S. Nath, S. Kundu, K. Esumi, T. Pal, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 13963-13971, <https://doi.org/10.1021/jp047021q>.
- [43] M. Q. He, Y. L. Yu, J. H. Wang, *Nano Today* **2020**, *35*, 101005, <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101005>.
- [44] R. Schürmann, E. Titov, K. Ebel, S. Kogikoski, A. Mostafa, P. Saalfrank, A. R. Milosavljević, I. Bald, *Nanoscale Adv.* **2022**, *4*, 1599-1607, <https://doi.org/10.1039/D1NA00737H>.
- [45] W. C. Ko, S. J. Wang, C. Y. Hsiao, C. T. Hung, Y. J. Hsu, D. C. Chang, C. F. Hung, *Molecules* **2022**, *27*, 1-12, <https://doi.org/10.3390/molecules27051551>.
- [46] J. W. M. Osterrieth, D. Wright, H. Noh, C. Kung, D. Vulpe, A. Li, J. E. Park, R. P. Van Duyne, P. Z. Moghadam, J. J. Baumberg, O. K. Farha, D. Fairen-Jimenez, *JACS* **2019**, *141*, 3893-3900, <https://doi.org/10.1021/jacs.8b11300>.
- [47] M. Cedrón-Morales, M. Ceballos, E. Soprano, G. Zampini, E. Polo, B. Pelaz, P. del Pino, *Small Sci.* **2024**, *4*, 2400088, <https://doi.org/10.1002/sssc.202400088>.
- [48] M. Ceballos, S. Funes-Hernando, G. Zampini, M. Cedrón-Morales, J. M. Vila-Fungueiriño, B. Pelaz, P. del Pino, *Small Struct.* **2024**, *5*, 2300464, <https://doi.org/10.1002/ssstr.202300464>.
- [49] A. Hashemzadeh, F. Amerizadeh, F. Asgharzadeh, M. Darrudi, A. Avan, S. M. Hassaniyan, M. Landarani, M. Khazaei, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2021**, *423*, 115573, <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115573>.
- [50] Yi Luan, Yue Qi, Hongyi Gao, N. Zheng, G. Wang *J. Mater. Chem. A*, **2014**, *2*, 20588-20596, <https://doi.org/10.1039/C4TA04311A>.
- [51] A. Malik, M. Nath, *J. Environ. Chem. Eng.* **2020**, *8*, 104547, <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104547>.
- [52] A. Malik, M. Nath, *J. Water Process Eng.* **2021**, *44*, 102362, <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102362>.
- [53] I. Gumus, A. Ruzgar, Y. Karatas, M. Gülcan, *Mol. Catal.* **2021**, *501*,

- 111363, <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.111363>.
- [54] S. N. K. Lelouche, I. Lemir, C. Biglione, T. Craig, S. Bals, P. Horcajada, *Chem. - A Eur. J.* **2024**, *30*, 1-9, <https://doi.org/10.1002/chem.202400442>.
- [55] A. Arenas-Vivo, S. Rojas, I. Ocaña, A. Torres, M. Liras, F. Salles, D. Arenas-Esteban, S. Bals, D. Ávila, P. Horcajada, *J. Mater. Chem. A* **2021**, *9*, 15704-15713, <https://doi.org/10.1039/D1TA02251B>.
- [56] C.-X. Jing, F.-S. Liu, Y.-Z. Chen, Z. Li, *Coord. Chem. Rev.* **2025**, *540*, 216771, <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2025.216771>.
- [57] H. Guo, S. Yi, K. Feng, Y. Xia, X. Qu, F. Wan, L. Chen, C. Zhang, *Chem. Eng. J.* **2021**, *403*, 126432, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126432>.
- [58] M. M. Chen, H. L. Hao, W. Zhao, X. Zhao, H. Y. Chen, J. J. Xu, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10848-10854, <https://doi.org/10.1039/D1SC01760H>.
- [59] Q. You, K. Zhang, J. Liu, C. Liu, H. Wang, M. Wang, S. Ye, H. Gao, L. Lv, C. Wang, L. Zhu, Y. Yang, *Adv. Sci.* **2020**, *7*, 1-19, <https://doi.org/10.1002/advs.201903341>.
- [60] C. Biglione, S. N. K. Lelouche, M. Cedrun-Morales, M. Ceballos, C. B. Huesa-Carballo, D. F. Picchi, T. M. Craig, S. Bals, J. Barbazan, P. del Pino, P. Horcajada, *Chem. Mater.* **2026**, *38*, 5058-5066, <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.6c00295>.
- [61] T. O. Abodunrin, G. O. Egharevba, F. D. Owoeye, J. A. Omojola, O. S. Adeyemi, *Mater. Adv.* **2025**, *6*, 1554-1577, <https://doi.org/10.1039/D4MA00425F>.
- [62] Z. Bao, K. Li, P. Hou, R. Xiao, Y. Yuan, Z. Sun, *Mater. Chem. Front.* **2021**, *5*, 1632-1654, <https://doi.org/10.1039/DOQM00786B>.
- [63] M. Laprise-Pelletier, T. Simão, M. A. Fortin, *Adv. Healthc. Mater.* **2018**, *7*, 1701460, <https://doi.org/10.1002/adhm.201701460>.
- [64] J. W. M. Osterrieth, D. Fairen-Jimenez, *Biotechnol. J.* **2021**, *16*, 2000005, <https://doi.org/10.1002/biot.202000005>.
- [65] X. Deng, S. Liang, X. Cai, S. Huang, Z. Cheng, Y. Shi, M. Pang, J. Ma, J. Lin, *Nano Lett.* **2019**, *19*, 6772-6780, <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b01716>.
- [66] L. Zeng, S. Ding, Y. Cao, C. Li, B. Zhao, Z. Ma, J. Zhou, Y. Hu, X. Zhang, Y. Yang, G. Duan, X. W. Bian, G. Tian, *ACS Nano* **2023**, *17*, 13195-13210, [https://doi.org/10.1021/acsnano.3c00048](https://doi.org/10.1021/acs.nano.3c00048).
- [67] H. Zhang, C. Hao, A. Qu, M. Sun, L. Xu, C. Xu, H. Kuang, *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1-9, <https://doi.org/10.1002/adfm.201805320>.
- [68] J. Gao, H. M. Yu, M. Wu, Q. Chen, Y. Yang, Y. Qu, M. Sun, J. C. Qin, L. Ma, Y. W. Yang, *Mater. Today Chem.* **2022**, *23*, 100716-100726, <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2021.100716>.
- [69] Z. Xiong, M. Yang, P. Liu, Z. Tang, Y. Yang, M. Zhan, T. Chen, X. Li, L. Lu, *Adv. Funct. Mater.* **2024**, *34*, 2312919, <https://doi.org/10.1002/adfm.202312919>.
- [70] L. Zhang, C. Liu, Y. Gao, Z. Li, J. Xing, W. Ren, L. Zhang, A. Li, G. Lu, A. Wu, L. Zeng, *Adv. Healthc. Mater.* **2018**, *7*, 1801144-1801152, <https://doi.org/10.1002/adhm.201801144>.
- [71] W. Shang, C. Zeng, Y. Du, H. Hui, X. Liang, C. Chi, K. Wang, Z. Wang, J. Tian, *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1604381-1604389, <https://doi.org/10.1002/adma.201604381>.
- [72] R. T. Li, Y. D. Zhu, W. Y. Li, Y. K. Hou, Y. M. Zou, Y. H. Zhao, Q. Zou, W. H. Zhang, J. X. Chen, *J. Nanobiotechnology* **2022**, *20*, 1-22, <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01427-4>.
- [73] W. Pan, Z. Li, S. Qiu, C. Dai, S. Wu, X. Zheng, M. Guan, F. Gao, *Mater. Today Bio* **2022**, *13*, 100214, <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100214>.



Catalina Biglione

Unidad de Materiales Porosos Avanzados,
Instituto IMDEA Energía

E: catalina.biglione@imdea.org
ORCID: 0000-0001-7361-7093

Catalina Biglione es Doctora en Ciencias Químicas por la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina). Su investigación se ha centrado en el diseño de materiales funcionales avanzados, incluyendo nanopartículas, nanogeles y materiales porosos para aplicaciones en salud, energía y medioambiente. Tras realizar estancias posdoctorales en la Universidad Libre de Berlín (Alemania), se incorporó en 2021 a la Unidad de Materiales Porosos Avanzados de la Fundación IMDEA Energía (España). Su trabajo actual se enfoca en el desarrollo de redes metal-orgánicas y materiales híbridos multifuncionales. En 2022 obtuvo una beca Marie Skłodowska-Curie para desarrollar materiales composites de MOF para resistencia antimicrobiana.

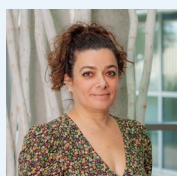


Yolanda Pérez

Grupo COMET-Nano, Departamento de
Geología, Física y Química Inorgánica,
ES CET, Universidad Rey Juan Carlos
Unidad de Materiales Porosos Avanzados,
Instituto IMDEA Energía

E: yolanda.cortes@urjc.es
ORCID: 0000-0001-9857-4472

Doctora por la Universidad Rey Juan Carlos, 2003. Actualmente, profesora Titular de Química Inorgánica en la Universidad Rey Juan Carlos e Investigadora Senior asociada en la Unidad de Materiales Porosos Avanzados en el Instituto IMDEA Energía. Su investigación está centrada en el desarrollo de materiales multifuncionales (perovskitas, MOFs y otros nanomateriales, y sus composites) para aplicaciones medioambientales y energéticas. En el ámbito de la divulgación, ha participado como ponente en conferencias de divulgación científica como: "Born Centre de Cultura I Memòria de Barcelona" (2022), "CaixaForum Zaragoza" (2019), "La Casa Encendida Madrid" (2017).



Patricia Horcajada

Unidad de Materiales Porosos Avanzados,
Instituto IMDEA Energía

E: patricia.horcajada@imdea.org
ORCID: 0000-0002-6544-5911

Patricia Horcajada es Doctora en Ciencia de Materiales (2005) por la Universidad Complutense de Madrid. Actualmente dirige la Unidad de Materiales Porosos Avanzados de la Fundación IMDEA Energía. Su actividad investigadora se centra en el diseño, síntesis, procesado y aplicación de materiales porosos multifuncionales, especialmente redes metal-orgánicas (MOFs), para abordar retos estratégicos en los ámbitos de la energía, el medioambiente y la salud. Su trabajo ha contribuido significativamente al desarrollo de materiales avanzados para aplicaciones industriales y biomédicas. Recientemente fue galardonada con el Premio a la Excelencia Investigadora de la Real Sociedad Española de Química 2026.