

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA MESOPOROSA MCM-41 FUNCIONALIZADAS COM APTÂMERO E RADIOMARCADAS COM ⁹⁰Y

Carolina de Aguiar Ferreira, Cristiane Rodrigues Correa, Antero Silva Ribeiro de
Andrade, Edésia Martins Barros de Sousa

Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Comissão Nacional de Energia
Nuclear. Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, 3120-091, Brasil.

sousaem@cdtn.br

RESUMO

A combinação de radioisótopos e sistemas carreadores nanoestruturados funcionalizados com moléculas específicas têm demonstrado melhorias significativas no tratamento de células tumorais, aprimorando a seletividade de ação, bem como reduzindo a dose de radiação nos tecidos saudáveis. As nanopartículas de sílica mesoporosa MCM-41 tem características singulares que fazem destas nanopartículas um candidato ideal a carreador de agentes terapêuticos. Este trabalho consistiu em sintetizar e caracterizar nanopartículas de sílica mesoporosa MCM-41, funcionalizadas com aptâmero anti-CEA e conjugados com ítrio-90. As amostras foram caracterizadas através das técnicas FTIR, SAXS, PCS, TGA, CHN, BET, MET, MEV e análise de potencial zeta. A capacidade de incorporar íons Y³⁺ foi determinada in vitro por ICP-AES, utilizando YCL₃ (3:1). Reações de PCR foram utilizadas para confirmar a funcionalização com aptâmero. Os resultados sugerem que esse tipo de sistema pode ser considerado como um potencial agente terapêutico.

Palavras-chave: MCM-41, sílica mesoporosa, ítrio-90, aptâmero, câncer, terapia

INTRODUÇÃO

Atualmente, a terapia contra o câncer tornou-se um desafio multidisciplinar. Os agentes quimioterápicos são distribuídos de forma não específica no corpo e afetam tanto células tumorais quanto normais. Dada a potencia dos agentes farmacológicos modernos, a seletividade do medicamento é uma questão importante. Os efeitos adversos e a eficácia limitada de agentes quimioterápicos e radiofármacos podem ser atribuídos à sua falta de especificidade ao alvo terapêutico. Nas últimas décadas, esforços mundiais vêm sendo realizados para o desenvolvimento de sistemas de entrega que possam transportar radiofármacos, agentes antineoplásicos e

radioisótopos efetivamente e especificamente para os sítios alvos (células ou tecidos) de modo a não atingir as células saudáveis, superando as limitações da radioterapia e quimioterapia convencional.

Biocarreadores ideais necessitam de excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade, estabilidade e segurança. Materiais inorgânicos como a sílica mesoporosa MCM-41 possuem não só propriedades semelhantes como fácil multifuncionalização, excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade, como também várias características únicas como elevada área superficial, grande volume de poros, estrutura de poros controlável e propriedades físico-químicas estáveis.

A funcionalização de materiais nanoestruturados com moléculas específicas é uma importante estratégia para que esses sistemas sejam mais seletivamente acumulados nas células tumorais em comparação com outros tecidos não-alvo ^{1,2}. Dentre esses ligantes específicos, podemos destacar os aptâmeros ³. Aptâmeros são fitas simples de oligonucleotídeos que se doam em estruturas específicas tridimensionais que podem se ligar a moléculas alvo com alta afinidade e seletividade, já que podem se dobrar em diferentes estruturas secundárias e terciárias. Os aptâmeros possuem alta seletividade e habilidade em se ligar e reconhecer alvos específicos se comparados a anticorpos. Essas propriedades físicas e químicas, aliadas à sua síntese automatizada e elevada estabilidade, fazem dos aptâmeros ferramentas para direcionamento de agentes diagnósticos e terapêuticos em diversos tipos de câncer ⁴⁻⁶. Através de típica conjugação DNA-superfície da sílica, a imobilização de aptâmeros em nanopartículas de sílica tem sido desenvolvida para diversas aplicações, como por exemplo sistemas de entrega controlada de drogas e radioterápicos.

Neste contexto, esse trabalho propõe o desenvolvimento de um sistema de entrega a partir da utilização da sílica mesoporosa MCM-41 como carreador, funcionalizada com aptâmero como agente direcionador, e conjugada com os radioisótopos Y-90 como um potencial agente terapêutico.

MATERIAIS E MÉTODOS

SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA MCM-41

A síntese consistiu na dissolução de 2,0 g do surfactante catiônico brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) em uma mistura de 1000 mL de água MilliQ e 5 mL de hidróxido de tretametilamônio (TMAOH). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente e em seguida, foram adicionados lentamente 10 mL de TEOS (tetraetilortosilicato). Após mantida a $75 \pm 5^\circ\text{C}$ durante duas horas, a mistura foi filtrada, e o material sólido seco foi calcinado em um forno tubular horizontal, sob fluxo de nitrogênio a temperatura de 550°C . A amostra foi caracterizada através das técnicas Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espalhamento de Raios X a baixos ângulos (SAXS), Espectroscopia de Correlação de Fótons (PCS), Análise de Potencial Zeta, Análise Elementar (CHN), Adsorção de Nitrogênio (BET), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).

FUNCIONALIZAÇÃO COM APTÂMERO

Na primeira etapa da funcionalização química, foram suspensas 400 mg da sílica em 100 mL de etanol. Em seguida, adicionou-se 4 eq do agente funcionalizante, 3-aminopropiltriétoxisilano (APTES- $\text{C}_9\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$). O pH da solução foi ajustado para 11 utilizando soluções de NaOH 0,1M. Essa mistura foi mantida sob agitação por 5 horas, a uma temperatura de 50°C . A mistura reacional filtrada apresenta grupos $-\text{NH}_2$ em sua superfície, e é chamado de MCM-41 funcionalizado com APTES (MCM-41 APTES). A segunda etapa da funcionalização química consistiu na obtenção de nanopartículas com grupos funcionais carboxila em sua superfície. Para isso, 100 g da amostra de sílica previamente funcionalizada com APTES foi ressuspensa em 100 mL de dimetilformamida (DMF) e acrescida de uma solução contendo 700 mg de anidrido succínico (AS) (em 5mL de DMF). O pó resultante foi seco em estufa por 12h a 40°C . O sólido resultante foi incubado com 200 μL de uma solução 400 mmol/L de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) e 200 μL uma solução 100 mmol/L de N-hidroxisuccinimida (NHS), para obtenção de sílica com

porção NHS-ativada que é a responsável pela ligação covalente com o aptâmero. Um esquema das etapas de funcionalização pode ser observado na Figura 1. As amostras funcionalizadas foram caracterizadas por FTIR, SAXS, Análise de Potencial Zeta, CHN e BET. As nanopartículas resultantes foram então covalentemente ligadas a 10 µL de uma solução 100 µM de aptâmeros anti-CEA com porção –NH₂. A mistura reacional foi agitada por 2h e em seguida, lavada por centrifugação com água livre de DNase RNase. A confirmação dessa etapa foi feita utilizando-se a técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Os produtos de amplificação foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2% com brometo de etídio para visualização.

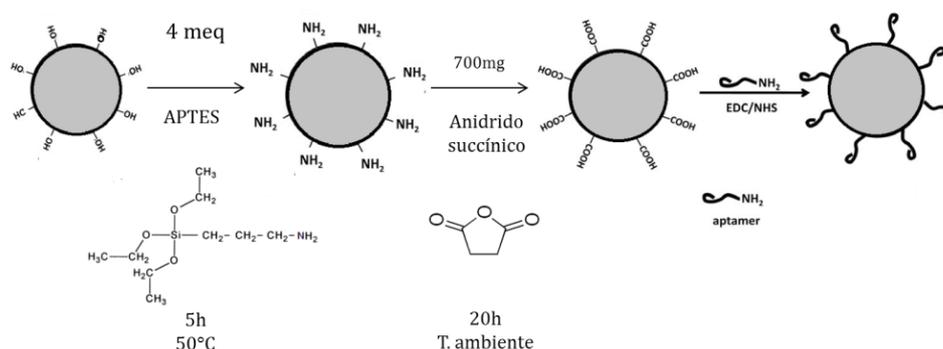


Figura 1 – Esquema das etapas de funcionalização.

TAXA DE INCORPORAÇÃO E DE LIBERAÇÃO DE ÍTRIO

A capacidade de incorporação dos íons Y⁺³ (frio) nas nanopartículas de sílica foi determinada, *in vitro*, utilizando-se a proporção 1:3 v/v de YCl₃ (Sigma-Aldrich) e de nanopartículas de sílica MCM-41. As misturas foram mantidas sob agitação a temperatura ambiente, por 72h. A concentração dos íons não incorporados, após o processo de filtração, foi determinada por ICP-AES (Espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente) em um volume final de 50 mL. A incorporação foi realizada nas amostras pura e funcionalizada com APTES e AS.

O estudo da cinética de liberação dos íons Y⁺³ (não radioativos) das nanopartículas de sílica MCM-41 foi realizado em meio SBF (simulated body fluid) com agitação de 50 rpm e avaliados em intervalos de tempo de 1, 4, 24, 48 e 72 horas por meio da técnica de ICP-AES.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ESPECTROSCOPIA DE CORRELAÇÃO DE FÓTONS (PCS) E ANÁLISE DE POTENCIAL ZETA

As análises foram realizadas em equipamento Zetasizer nano, utilizando amostras em uma concentração de 10mg/mL em água MilliQ. O diâmetro médio encontrado para a amostra não funcionalizada foi de 410 nm e um índice de polidispersividade de 0,103, demonstrando que as nanopartículas estão homogêneas. A sílica MCM-41 pura, por conter grupos silanóis, apresenta carga superficial negativa. Ao funcionalizar a sílica com APTES, forma-se uma ligação covalente entre as moléculas do grupo silano (APTES) e a superfície hidroxilada da sílica, com consequente eliminação do álcool correspondente e imobilização de grupos alcóxidos na superfície. Com isso, a carga superficial deve aumentar seu valor positivamente, o que pode ser observado na variação do resultado de potencial zeta (passou de -28,5 para +41,9), demonstrando que a funcionalização foi eficiente. A adição de anidrido succínico é realizada para obtenção das nanopartículas com grupos funcionais carboxila em sua superfície, e consequentemente, a carga superficial da partícula deve aumentar seu valor negativamente, o que pode ser observado quando adiciona-se anidrido succínico em sílica previamente funcionalizada com APTES. Neste caso, o potencial zeta passa de +41,9 para -37,4 demonstrando que ocorreu a alteração química na superfície da amostra.

FTIR

Na Figura 2a é apresentado o espectro de infravermelho da amostra de MCM-41 puro. O espectro de infravermelho mostra bandas de absorção referentes às vibrações fundamentais da rede de sílica, em torno de 460, 810, 960, 1080-1200, 3100-3700 cm^{-1} . A banda larga na região de 3600-3100 cm^{-1} é relativa ao grupo hidroxila da água e ao modo de vibração de deformação axial de -OH do grupo Si-OH. A banda na região de 1640 cm^{-1} refere-se ao estiramento das ligações H-O-H e Si-OH. A banda em 960 cm^{-1} é também atribuída aos grupos silanóis existentes na estrutura do material. A banda

entre 1160 e 1080 cm^{-1} relaciona-se ao estiramento assimétrico das ligações Si-O-Si. A banda em 810 cm^{-1} está relacionada ao estiramento simétrico das ligações Si-O-Si.

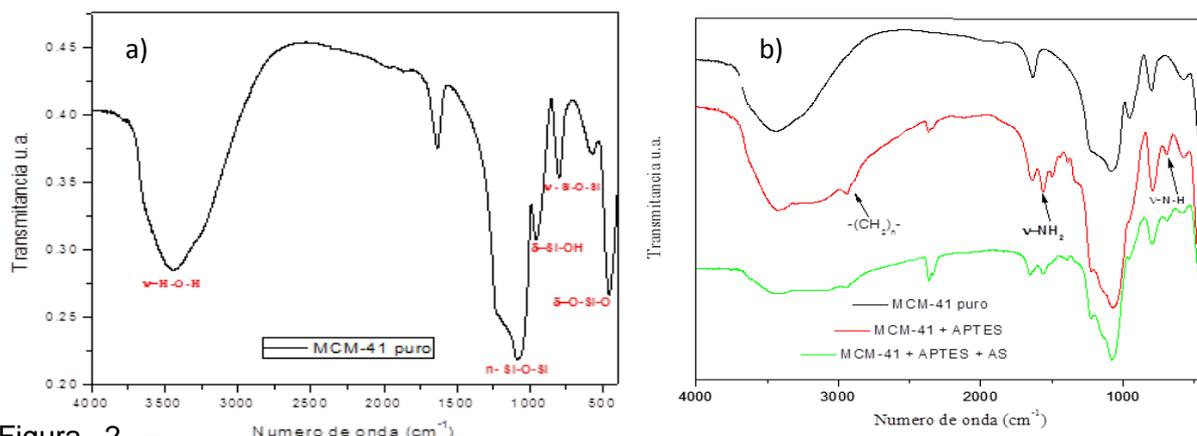


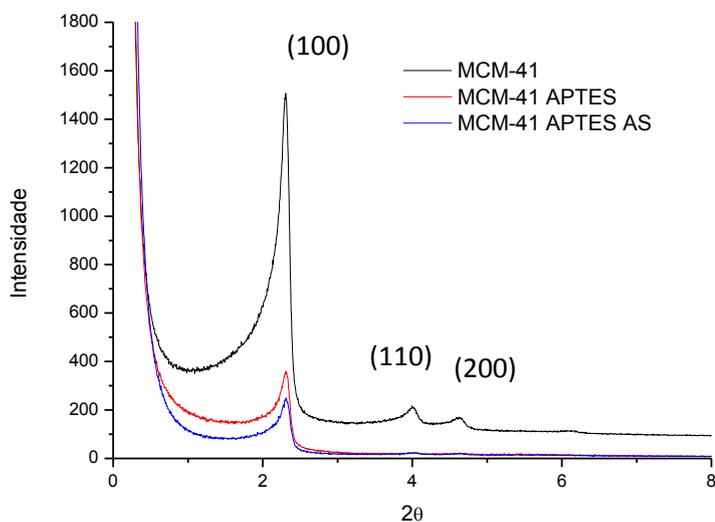
Figura 2 – Espectro na região do infra-vermelho de a) MCM-41 puro e b) MCM-41 puro, funcionalizado com APTES e funcionalizado com APTES e AS.

Na Figura 2b é apresentado o espectro na região do infravermelho das amostras de sílica MCM-41 pura, funcionalizada com APTES e funcionalizada com APTES e AS. Nos três espectros podemos observar bandas características da estrutura da sílica. No caso das amostras funcionalizadas, percebe-se a presença de outras bandas, atribuídas ao ancoramento de grupos orgânicos na superfície da sílica. Bandas em torno de 2972-2854 cm^{-1} são referentes aos modos de vibrações de estiramentos CH_3 e CH_2 de hidrocarbonetos alifáticos, No espectro da sílica funcionalizada observam-se algumas alterações na superfície química de SiO_2 , que consistem de um estiramento assimétrico da ligação CH em torno de 2900 cm^{-1} e uma deformação fora do plano (torção) δ_{HCH} na banda de 1470 cm^{-1} referente à cadeia de hidrocarbonetos. As bandas de estiramento dos átomos de hidrogênio ligados a átomos de carbono de hibridização sp^3 ocorrem em frequências na faixa de 2800-3000 cm^{-1} , conforme pode ser observado nos espectros das amostras funcionalizadas. Dois picos de absorção em torno de 690 cm^{-1} e 1560 cm^{-1} atribuídos à vibração de deformação de N-H e vibração de estiramento simétrico NH_2 , respectivamente, indicam a presença de grupos amino na superfície da sílica, respectivamente⁷. Além disso, um pico em 1630 cm^{-1} pode ser atribuído à vibração de estiramento N-H, que pode ser superposto à vibração de

estiramento de H₂O absorvida⁸. Um pico de absorção de vibração de estiramento em um intervalo de 1000-1200 cm⁻¹ não está bem resolvido devido à sobreposição dos picos de absorção de vibração estiramento Si-O-Si no intervalo de 1000-1130 cm⁻¹, e vibração de estiramento no intervalo de 1200-1250 cm⁻¹. Picos de absorção no intervalo de 3000-3600 cm⁻¹ referem-se a vibrações de estiramento simétricas e assimétricas de H₂O. Portanto, é difícil determinar a vibração de estiramento de NH₂ na região de 3280-3370 cm⁻¹ porque essa banda se sobrepõe à banda larga em 3420 cm⁻¹ correspondente a água absorvida.

SAXS

Foi possível verificar por essa técnica a estrutura característica do arranjo de poros hexagonal através da observação dos planos característicos, demonstrados na Figura 4, e as possíveis alterações causadas pela introdução de moléculas orgânicas. A curva exibe três reflexões de Bragg correspondentes aos planos (hkl) baseados nos índices de Miller (100) em $2\theta = 2.3^\circ$, (110) em $2\theta = 4^\circ$ e (200) em $2\theta = 4.6^\circ$, característicos do ordenamento hexagonal desses materiais⁹.



Podemos observar, para as amostras funcionalizadas, que os sinais de difração característicos de sistemas hexagonais, correspondentes ao plano (100) são conservados. Além disso, podemos verificar que os planos referentes aos índices de Miller (110) e (200) não são observados no difratograma das amostras funcionalizadas.

Isso pode ser explicado pela ocupação de alguns poros da matriz de sílica pelos agentes funcionalizantes APTES e AS, diminuindo a intensidade dos picos. Entretanto, o pico principal em $2\theta = 2.3^\circ$ é mantido, demonstrando a preservação da ordem estrutural das amostras.

ANÁLISE ELEMENTAR (CHN)

Uma das técnicas utilizadas para evidenciar a presença de moléculas orgânicas ancoradas na superfície da sílica mesoporosa foi a análise elementar. Os resultados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 – Porcentagens dos elementos carbono (C), hidrogênio (H) e nitrogênio (N) contidos nas amostras puras e funcionalizadas

Amostras	C			H		N
	%	mmol.g ⁻¹	ΔC^* mmol.g ⁻¹	%	%	mmol.g ⁻¹
MCM-41	0,54±0,14	0,45	-	0,60±0,03	0,01±0,01	-
MCM-41	8,45±0,21	7,04	6,59	2,77±0,08	3,01±0,02	2,15
APTES						
MCM-41	11,12±0,13	9,27	8,82	2,68±0,01	3,12±0,01	2,23
APTES e						
AS						

* ΔC = amostra funcionalizada – amostra pura (mmol.g⁻¹)

Os dados obtidos apontam que não há quantidades significativas de carbono, nitrogênio ou hidrogênio na amostra pura. Observa-se um aumento significativo destes elementos nas amostras funcionalizadas indicando que as funcionalizações ocorreram com sucesso. Conforme a Tabela 8, observa-se um valor da ordem de 2,15 mmol.g⁻¹ de nitrogênio para o MCM-41 funcionalizado com APTES, evidenciando o efetivo ancoramento deste grupo orgânico na superfície da sílica. Observa-se também que esse valor não sofre alterações significativas e permanece na ordem de 2 mmol.g⁻¹ para o MCM-41 AS, já que o funcionalizante anidrido succínico não contém nitrogênio. Observa-se também através da Tabela 4 um aumento significativo da quantidade de carbono presente na amostra MCM-41 APTES e AS em relação à amostra MCM-41 APTES, evidenciando o ancoramento do anidrido succínico no APTES previamente funcionalizado.

ADSORÇÃO DE NITROGÊNIO (BET)

Com o objetivo de caracterizar a estrutura do MCM-41 foi utilizada também medidas de adsorção de N₂. A Tabela 2 apresenta os resultados. Área superficial de cerca de 1210 m²/g foi medida para o MCM-41 puro. Um decréscimo expressivo para valores de 37 m²/g e 10 m²/g é observado para as amostras funcionalizadas com APTES e com APTES e AS, respectivamente. É possível observar que o decaimento da área superficial à medida que a funcionalização aumenta indica o ancoramento de espécies orgânicas na superfície da sílica. Esse comportamento pode ser explicado pela substituição dos grupos silanóis da sílica pura pelos grupos silanos. Observa-se também, uma redução do volume total de poros para as amostras funcionalizadas, demonstrando que a funcionalização ocorreu também na parede interna dos poros.

Tabela 2 - Resultados da adsorção de nitrogênio.

Amostra	D _p (nm)	S _{BET} (m ² /g)	V _p (cm ³ /g)	Espessura h (nm)
MCM-41	3,1	1210	0,07	1,3
MCM-41 APTES	3,1	37	0,01	1,3
MCM-41 APTES AS	3,2	10	0,01	1,2

MICROSCOPIAS ELETRÔNICAS DE VARREDURA E TRANSMISSÃO (MEV e MET)

A Figura 3a mostra imagem de MEV da amostra pura, indicando que o MCM-41 apresenta partículas esféricas. Observa-se, também, uma uniformidade no tamanho das partículas obtidas, resultado condizente com o valor de PDI previamente encontrado. Podemos observar pela imagem de TEM, Figura 3b, através de imagem obtida com o feixe incidente na direção perpendicular ao eixo dos poros, um arranjo hexagonal de canais uniformes equidistantes, confirmando um arranjo altamente ordenado.

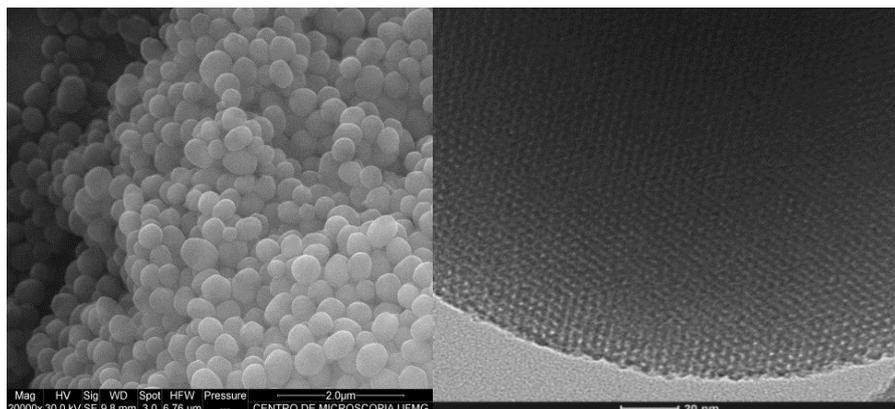


Figura 3 – Micrografia eletrônica de a) varredura e b) transmissão da amostra não funcionalizada

INCORPORAÇÃO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

Os resultados da incorporação de ítrio estão resumidos na Tabela 3. Os resultados indicam que obteve-se uma eficiência de incorporação de ítrio na sílica pura de 21% e na sílica funcionalizada de 25%, sugerindo que esse material é um bom candidato a carreador desse tipo de isótopo, já que do conjugado total de sílica pura e ítrio, 32% da massa presente é de ítrio. Para o material funcionalizado, aproximadamente 41% da massa total do sistema é de ítrio.

Tabela 6 – Resultados de incorporação de ítrio

Amostra	% Incorporação dos íons	% do incorporado na sílica
	Y ⁺³	Y ⁺³
MCM-41 puro	21,6	32,3
MCM-41 APTES e AS	24,8	40,6

Por meio da técnica de ICP-AES foi possível obter resultados da cinética de liberação dos íons Y⁺³ previamente incorporados. Os resultados indicaram para todos os tempos valores abaixo de 20 mg/mL. Para essa técnica, a concentração de $\leq 0,20$ mg/mL é considerada como zero por ser o limite de detecção do método. Através da análise dos resultados é possível observar que, para todos os tempos, não houve liberação dos íons Y⁺³ das amostras puras, considerando assim que houve 0% de liberação. Resultados semelhantes foram obtidos para as amostras funcionalizadas.

PCR

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é uma técnica qualitativa que foi utilizada para identificar a presença de aptâmero nas amostras funcionalizadas, avaliando assim se foi possível obter a sílica mesoporosa conjugada com o aptâmero anti-CEA. O resultado pode ser observado na Figura 8 que indicam que foi possível obter nanopartículas de sílica funcionalizadas com aptâmero anti-CEA. As setas presentes na indicam resultados de bandas positivas para as amostras das sílicas conjugadas com aptâmero, sílicas com controle positivo e controle positivo, demonstrando que a funcionalização com o aptâmero ocorreu.



Figura 8 – Imagem do Gel de PCR contendo 1) padrão de peso molecular, 2) sílica funcionalizada com APTES e AS + aptâmero 3) sílica funcionalizada com APTES e AS + controle positivo, 4) controle negativo 5) controle positivo.

CONCLUSÕES

As nanopartículas de sílica MCM-41 foram sintetizadas com sucesso. Foi possível obter nanopartículas com tamanho médio de aproximadamente 400 nm. A funcionalização dessas nanopartículas com APTES e AS foi bem sucedida. A conjugação das nanopartículas com o aptâmero anti-CEA foi obtida e confirmada por PCR. A incorporação do isótopo ítrio foi eficiente tanto na amostra pura quanto funcionalizada, e a partir desses dados, pode-se concluir que a matriz de sílica mesoporosa MCM-41 é uma ótima candidata a carreador de isótopos. Com base nos resultados obtidos foi possível concluir que nanopartículas de sílica MCM-41 funcionalizadas com aptâmero e contendo o radioisótopo gadolínio-159 ou ítrio-90 apresentam potencial para serem utilizados como agentes de tratamento, justificando a continuidade desses estudos em trabalhos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Barros, A. L. B. *et al.* Bombesin derivative radiolabeled with technetium-99m as agent for tumor identification. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **20**, 6182–4 (2010).
2. Garcia-Bennett, A., Nees, M. & Fadeel, B. In search of the Holy Grail: Folate-targeted nanoparticles for cancer therapy. *Biochemical Pharmacology* **81**, 976–984 (2011).
3. Lee, J. H., Yigit, M. V., Mazumdar, D. & Lu, Y. Molecular diagnostic and drug delivery agents based on aptamer-nanomaterial conjugates. *Advanced drug delivery reviews* **62**, 592–605 (2010).

4. Tan, W. *et al.* Molecular aptamers for drug delivery. *Trends in biotechnology* **29**, 634–40 (2011).
5. Hwang, do W. *et al.* A nucleolin-targeted multimodal nanoparticle imaging probe for tracking cancer cells using an aptamer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* **51**, 98–105 (2010).
6. Medley, C. D., Bamrungsap, S., Tan, W. & Smith, J. E. Aptamer-conjugated nanoparticles for cancer cell detection. *Analytical chemistry* **83**, 727–34 (2011).
7. Shi, B. *et al.* Aminopropyl-functionalized silicas synthesized by W/O microemulsion for immobilization of penicillin G acylase. *Catalysis Today* **148**, 184–188 (2009).
8. Maria Chong, a. ., Zhao, X. ., Kustedjo, A. T. & Qiao, S. . Functionalization of large-pore mesoporous silicas with organosilanes by direct synthesis. *Microporous and Mesoporous Materials* **72**, 33–42 (2004).
9. Beck, J. S., Schmitt, K. D., Higgins, J. B. & Schlenkert, J. L. New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates. 10834–10843 (1992).

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF MCM-41 MESOPOROUS SILICA NANOPARTICLES FUNCTIONALIZED WITH APTAMER AND RADIOLABELED WITH 90Y AND 159Gd

Carolina de Aguiar Ferreira¹, Cristiane Rodrigues Correa¹, Antero SilvaRibeiro de Andrade¹, Edésia Martins Barros de Sousa¹

¹Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, Comissão Nacional de Energia Nuclear. Av. Antônio Carlos, 6627. Belo Horizonte, 3120-091, Brazil.

sousaem@cdtn.br

ABSTRACT

The combination of radioisotopes with nanostructured carrier systems functionalized with specific molecules have shown significant improvements in the treatment of tumor cells, enhancing the selectivity of action, as well as reducing the radiation dose to the healthy tissues. Nanoparticles of MCM -41 mesoporous silica has unique features that make these nanoparticles an ideal candidate for a therapeutic agent carrier. The aim of this work was to synthesize and characterize MCM-41 mesoporous silica nanoparticles functionalized with anti-CEA aptamer conjugated with gadolinium-159 and yttrium- 90. The samples were characterized using the techniques FTIR, SAXS, PCS, TGA, CHN, BET, TEM, SEM and analysis of the zeta potential. The ability to incorporate Gd⁺³, Y⁺³ ions was determined in vitro by ICP-AES using different proportions of YCL3 and Gd203. PCR reactions were used to confirm the functionalization with aptamer. The results suggest that this type of system can be considered as a potential therapeutic agent.

Keywords: MCM-41 mesoporous silica, yttrium-90, gadolinium-159, aptamer, cancer