

Marek WIŚNIEWSKI<sup>1,2</sup>, Katarzyna ROSZEK<sup>3</sup>, Joanna CZARNECKA<sup>3</sup>, Paulina BOLIBOK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii, Zespół Fizykochemii  
Materiałów Węglowych  
ul. J. Gagarina 7, 87-100 Toruń

<sup>2</sup> INVEST-TECH R&D Center, ul. Płaska 32-34, 87-100 Toruń

<sup>3</sup> Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska  
Zakład Biochemii  
ul. J. Gagarina 7, 87-100 Toruń  
e-mail: marek.wisniewski@umk.pl

## Węglowe kropki kwantowe jako potencjalne nośniki leków

### Carbon Quantum Dots as Potential Drug Carriers

Recently, nanomaterials, especially carbonaceous, are gaining more and more attention due to the possibility of their direct use in various fields of science and industry. These nanoparticles possess unique properties that can be used in biomedical imaging and diagnostics. Great expectations are connected with using innovative nanomaterials as drug carriers. Carbon quantum dots (CQD) have high potential for biomedical applications. Compared with the controversial nanotubes, the toxicity of CQD is negligible and their small size allows for the penetration of the cell membrane barrier. The chemical nature and degree of surface graphitization are the basic parameters that define their biocompatibility. It has been proved repeatedly in the literature that the amorphous carbon quantum dots are more biocompatible than graphitic ones. A unique feature of quantum dots, used primarily in the diagnostics, is the ability to fluorescence. This feature allows to follow the distribution of quantum dots in the cells or even the whole body. Thus, connection of a therapeutic compound to the surface of the material also allows to track the path of the drug and moreover, facilitates its internalization. To date, most of the attention in the literature has been focused on drugs (mostly anti-cancer) immobilized on "inorganic" quantum dots, which are synthesized as heavy metal salts. The main drawback of these materials, however, are their toxicity and non-biodegradability. Therefore, the use of amorphous, biocompatible, biodegradable CQD seems to be a better solution. Also, their theranostic application has become the promising perspective.

**Keywords:** activated carbon, powder, treatment, water, technology, development

### Wprowadzenie

Kropki kwantowe (ang. *quantum dots* - QD) są to sferyczne nanokryształy o wielkości ziarna od 2 do 20 nm. QD są substancjami o właściwościach pośrednich pomiędzy półprzewodnikami a cząstkami kwantowymi. Ich cechą charakterystyczną jest występowanie efektu ograniczenia kwantowego (ang. *quantum confinement effect*), co przekłada się na wyjątkowe właściwości absorpcji i emisji promieniowania. Oznacza to, że po wzbudzeniu QD energia emitowanych przez

nie fotonów zależęć będzie od składu ziarna i jego wielkości. Nanocząstki o małej średnicy (2 nm) charakteryzują się fluorescencją o długości fali odpowiadającej światłu niebieskiemu. Wraz ze wzrostem średnicy kropki kwantowej rośnie długość fali emitowanego promieniowania przez cały zakres światła widzialnego aż po promieniowanie podczerwone. Przez zmianę składu i odpowiedni dobór wielkości nanocząstek możliwe jest uzyskanie fluorescencji w pełnym zakresie widma od ultrafioletu (UV) po bliską podczerwień (NIR) [1].

Znane dotychczas QD zwykle zbudowane są z pierwiastków grup III-IV, II-VI lub IV-VI układu okresowego [2]. Do ich otrzymania używa się głównie związków nieorganicznych, takich jak: CdS, CdSe, TiO<sub>2</sub>, ZnS. Ich głównymi zaletami są kontrola szerokości pasma wzbronionego poprzez wielkość kropki kwantowej oraz duża absorpcja światła w zakresie widzialnym. W mikroskopii fluorescencyjnej najczęściej wykorzystywane są związki pierwiastków składające się z selenku kadmu pokryte warstwą siarczku cynku (CdSe/ZnS), o zakresie emisji 450÷650 nm, i z tellurku kadmu (CdTe), mające zakres emisji 500÷750 nm [3].

## 1. Węglowe kropki kwantowe

W ostatnich latach szczególne zainteresowanie wśród badaczy zyskały węglowe kropki kwantowe (CQD) jako nowa klasa nanomateriałów węglowych o wymiarach niejednokrotnie zbliżonych do 1 nm (tab. 1). Są najmniejsze ze wszystkich badanych materiałów oraz posiadają unikalne właściwości zarówno fizyczne, chemiczne, jak i biologiczne. Po raz pierwszy otrzymano je w 2004 roku podczas oczyszczania jednościennej nanorurki węglowej za pomocą preparatywnej elektroforezy. W porównaniu z innymi QD i barwnikami organicznymi CQD lepiej rozpuszczają się w wodzie, posiadają znakomitą fotoluminescencję, są obojętne chemicznie oraz ulegają łatwej funkcjonalizacji. Dzięki temu możemy mówić o ich „zielonej syntezie”, biouzgodności, zastosowaniach biomedycznych, niskiej toksyczności oraz wysokiej odporności na fotowysbielanie. W rezultacie są kandydatami do wielu praktycznych zastosowań, takich jak: bioobrazowanie, czujniki chemiczne i biosensory, nośniki leków, kwasów nukleinowych i innych cząstek o charakterze terapeutycznym, fotokatalizatory itp. [4-9].

Niedawne odkrycia dotyczące CQD wskazują na ich fotoluminescencję w zakresie bliskiej podczerwieni (NIR) po wzbudzeniu w tym zakresie widma. Zjawisko to ma niezwykłą użyteczność w badaniach *in vivo* ze względu na tzw. „okno wodne”, czyli wysoką przezroczystość tkanek w zakresie NIR. Promieniowanie o długości fali w zakresie od 650 do 1350 nm w najwyższym stopniu penetruje tkanki żywych organizmów [10-12].

Co ciekawe, fotoluminescencja CQD może być skutecznie wygaszana zarówno przez cząsteczki elektroakceptorowe, jak i elektrodonorowe, co oznacza, że wzbudzone CQD są doskonałymi dawcami, jak również akceptorami elektronów.

Tabela 1. Właściwości fluorescencyjnych nanocząstek (zmodyfikowano wg [49])  
 Table 1. Properties of fluorescent nanoparticles (modified from [49])

Rodzaj	Minimalny rozmiar nm	Długość fali wzbudzenia/emisji	Jasność	Fotostabilność	Modyfikowalność powierzchni	Toksyczność	Przydatność w bioobrazowaniu i jako nośniki leków
SNPs	15	UV do NIR	wysoka	zadawalająca	łatwa	niska	+
PQD	25	320÷450/400÷600	średnia	wysoka	trudna	brak danych	b.d.
CQD	1÷3	350÷500/450÷700	dobra	wysoka	łatwa	przypuszczalnie niska	+++
QD	8	330÷450/420÷700	wysoka	wysoka	umiarkowana	w zależności od opłaszczenia powierzchni	-
UCNPs	8	780÷980/350÷NIR	niska	wysoka	łatwa	niska	+++
AuNPs	20	500÷570/560÷680	średnia	wysoka	łatwa	niska	+++

SNPs - nanocząstki krzemionki

PQD - polimerowe kropki kwantowe

CQD - węglowe kropki kwantowe

QD - kropki kwantowe syntezowane jako sole metali ciężkich

UCNPs - nanocząstki zdolne do konwersji długości fali

AuNPs - nanocząstki złota

## 2. Otrzymywanie węglowych kropek kwantowych

Kropki kwantowe otrzymuje się wieloma sposobami, które generalnie podzielić można na 2 grupy: metody *top-down* oraz *bottom-up*. Pierwszy ze sposobów polega na rozdrabnianiu, podziale lub rozpadzie materiałów makroskopowych. Natomiast druga z metod, *bottom-up*, to tworzenie nanocząstek z pojedynczych atomów [2, 13].

Wśród metod *top-down* prym wiodą techniki litograficzne, często stosowane w przemyśle elektronicznym. Wytwarzanie tymi metodami kropek kwantowych o zadanych parametrach wymaga wyrafinowanej technologii. Ze względu na stosunkową łatwość uzyskania wysokiej jakości układu kwazidwuwymiarowego często stosowaną metodą jest wytwarzanie dodatkowego bocznego potencjału, lokalizującego elektrony pierwotnie związane w studni kwantowej [14].

Metody *bottom-up* to metody bazujące na osadzeniu - CVD (Chemical Vapour Deposition), PVD (Physical Vapour Deposition) z fazy gazowej oraz tzw. metody mokre. Trudność tych metod polega na zapobieganiu zlepianiu się małych kryształków przy ich wzroście do żądanych rozmiarów. Aby odizolować od siebie rosnące kryształki, reakcja jest przeprowadzana w obecności czynnika powierzchniowo czynnego, czyli cząsteczek związków organicznych, które pokrywają powierzchnię każdego z rosnących kryształów. Różne kształty i wielkości miceli związków amfifilowych zapobiegają nie tylko zrastaniu się kryształów, ale także regulują szybkość ich wzrostu i kontrolują kształt [15]. Wśród *bottom-up* na uwagę zasługują również metody hydrotermalne, w przypadku których synteza prowadzona jest w roztworze wodnym odpowiednich związków, w wysokiej temperaturze i przy wysokim ciśnieniu pary wodnej.

W obrębie powyższych grup można dokonać podziału metod ze względu na rodzaj wykorzystywanego procesu na fizyczne i chemiczne. Fluorescencyjne CQD były syntetyzowane za pomocą metod fizycznych, takich jak laserowa ablacja grafitu [16], lub metodami chemicznymi, takimi jak utlenianie sadzy [17, 18], karbonizacja węglowodanów [19-21], rozkład termiczny małych cząsteczek [22-24], piroliza polimerów [25], piroliza mikrofalowa [10, 26], odwadnianie [27]. Stosuje się też metody elektrochemiczne [28, 29] i chemicznego rozpadu włókien węglowych [30], grafenu [31] lub grafitu [32, 33].

Wśród wymienionych wyżej najpopularniejsze metody syntezy amorficznych CQD polegają na karbonizacji prekursorów molekularnych bogatych w węgiel. Strategie te zazwyczaj klasyfikują się do metod *bottom-up*, a jedną z najważniejszych technik, którą należy tu wymienić, jest karbonizacja w warunkach hydrotermalnych. Można w ten sposób otrzymać fluorescencyjne CQD z praktycznie dowolnej biomasy, takiej jak: węglowodany [20, 34], trawa [35], żelatyna [36], soki owocowe [37, 38], mleko sojowe [39], albumina wołowa [40] (tab. 2).

Lu i inni [41] zaproponowali użycie skrobi jako źródła węgla do syntezy fotoluminescencyjnych CQD. Podczas obróbki hydrotermalnej skrobia ulega odwodnieniu, rozkładowi i aromatyzacji. Wówczas, gdy stężenie struktur aromatycznych osiągnie punkt przesycenia, zachodzi nukleacja i powstają CQD. Z kolei Wu i inni

[42] przedstawili wysokowydajną syntezę hydrofilowych CQD, polegającą na kontrolowanej karbonizacji sacharozy. CQD z zieloną luminescencją były separowane od większych, „nieświejących” przez dializę.

Tabela 2. **Prekursory i metody otrzymywania CQD (zmodyfikowano wg [50])**

Table 2. **Precursors and methods of CQD synthesis (modified from [50])**

Prekursor	Metoda	Wydajność kwantowa, %
Templatowane żywice fenolowo/formaldehidowe na nanostrukturalnej krzemionce	Karbonizacja w 900°C, trawienie w NaOH	14,7
Kwas askorbinowy	Obróbka termiczna w 90°C	3,22
Węglowodany	Traktowanie H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , HNO <sub>3</sub> , pasywacja aminami	13
Glukoza	Ultradźwiękowa	7
Glikol polietylenowy	Mikrofalowa (500 W)	3,1÷6,3
Etanol roztwór w NaOH	Elektrochemiczna (25÷40 V)	4
Kwas askorbinowy	Hydrotermalna w 180°C	6
Glukoza	Hydrotermalna w 200°C	1,1÷2,4
Sadza	Utlenianie HNO <sub>3</sub>	3
Skórka arbuza	Toryfikacja w 220°C	7,1
Sok pomarańczowy	Hydrotermalna w 120°C	26
Sok truskawkowy	Hydrotermalna w 120°C	6,3
Sok z trzciny cukrowej	Hydrotermalna w 120°C	5,76
Jajka kurze	Plazmowa (50 V, 2,4 A)	6,8
Chitozan	Hydrotermalna w 180°C	43
Żelatyna	Hydrotermalna w 200°C	31,6
Kwas cytrynowy i etylenodiamina	Hydrotermalna w 150÷300°C	80
Trawa	Hydrotermalna w 150÷200°C	2,5÷6,2

Pan i inni [43] opisali syntezę grafitowych CQD z niebieską luminescencją, przez cięcie grafitowych płaszczyzn metodą hydrotermalną. Otrzymane GQD posiadały dużą wydajność kwantową fluorescencji 6,9%. Badania wykonane za pomocą mikroskopii sił atomowych pokazały jedynie niewielką dystrybucję wysokości (1,5÷1,9 nm), co sugeruje, że GQD składały się z 2-3 warstw grafenowych.

Zespół Kanga [29] opisał syntezę CQD o kontrolowanej średnicy w zakresie 1÷4 nm metodą elektrochemiczną. Wysokiej jakości CQD w postaci ultradrobnych fragmentów grafitowych uzyskiwano przez delikatne cięcie warstw grafenowych. Również Ming i inni [44] opisywali elektrochemiczną syntezę CQD o bardzo wysokiej czystości przy użyciu jedynie wody jako elektrolitu. Uzyskane w ten sposób CQD posiadają charakter wysoce krystaliczny, niewymagający dalszego oczyszczania, doskonałą dyspersyjność w wodzie i niezwykle właściwości luminescencji, tj. zdolność do konwersji długości fali emitowanego promieniowania, tzw. down- i upconversion.

### 3. Zastosowanie kropek kwantowych w biologii i medycynie

Potencjał CQD w biomedycynie wydaje się nieograniczony, przede wszystkim ze względu na ich znikomą toksyczność, uwarunkowaną m.in. obecnością biokompatybilnego węgla i niewielkimi rozmiarami cząstek [13]. Z drugiej strony, istniejące ograniczenia dotyczą słabej fluorescencji CQD (wydajność kwantowa w niektórych przypadkach wynosi poniżej 1%) oraz niedostępności metod syntezy na dużą skalę kropek o wysokiej jakości i jednorodności. Ponadto, metody funkcjonalizacji powierzchni CQD, niezbędne dla ich znakowania bądź przyłączania terapeutyków, są ciągle niedostatecznie poznane [33].

Kropki kwantowe modyfikowane odpowiednimi ligandami można wykorzystywać w badaniach powierzchni komórek oraz struktur wewnątrzkomórkowych. Fotostabilność QD umożliwia długotrwałe monitorowanie znakowanego elementu, na przykład receptora. QD, jako sondy fluorescencyjne, utworzone na bazie nanokryształów, pozwalają na dokładne znakowanie struktur wewnątrzkomórkowych, począwszy od organelli po białka i kwasy nukleinowe [3]. Nieograniczone możliwości modyfikacji powierzchni QD pozwalają dostosować je do wykrywania różnych białek powierzchniowych. Ponadto, charakterystyczne „mruganie” pojedynczych kropek, przy ciągłym wzbudzaniu fluorescencji, może wskazać położenie pojedynczej cząsteczki białka. Badanie receptorów erbB/HER może stanowić przykład zastosowania kropek kwantowych w tej dziedzinie [45].

Opracowywanie metod otrzymywania nanosensorów jest w ostatnich latach obiecującą i dynamicznie rozwijającą się dziedziną biotechnologii [46]. Z uwagi na fakt, iż zastosowanie biosensorów polega na monitorowaniu związków chemicznych czy też kontrolowaniu reakcji na poziomie cząsteczkowym oraz przekazywaniu w sposób ciągły informacji o zmianach stężenia reagentów, kropki kwantowe są idealnym materiałem do konstruowania biosensorów z powodu łatwości wzbudzenia, długiego czasu fluorescencji i możliwości łatwego przyłączenia do powierzchni różnych cząsteczek [46].

Doświadczenia prowadzone z wykorzystaniem hodowli komórek *in vitro* pokazują zdolność CQD do pokonywania bariery błony komórkowej i wnikania do wnętrza komórek różnych linii, zarówno prawidłowych, jak i nowotworowych [8, 47-49]. Prawdopodobnym mechanizmem pozwalającym na internalizację CQD jest endocytoza. Zamykanie CQD w pęcherzykach endocytarnych uniemożliwia ich wchodzenie do jądra i stąd wynika niejednorodne rozmieszczenie kropek. Tym niemniej, dokładny mechanizm pochłaniania CQD wymaga jeszcze szczegółowych badań [36, 50].

Obserwacje z użyciem mikroskopu fluorescencyjnego pozwalają na oszacowanie intensywności fluorescencji kropek, które wniknęły do komórki. Należy jednak pamiętać, że często sygnał fluorescencyjny może być wyciszony chociażby poprzez interakcję CQD z białkami wewnątrzkomórkowymi [51]. Ponadto, fluorescencja CQD ograniczona jest zwykle do obszaru cytoplazmy, co sugeruje brak efektywnego transferu CQD do jądra komórkowego i/lub wyciszanie fluorescencji [36, 52]. Niektórzy autorzy sugerują nawet, że biokompatybilność i brak efektu

genotoksycznego tych materiałów są związane właśnie z efektywnym zatrzymaniem kropek przez barierę błony jądrowej [36].

Wykorzystanie kropek jako nośnika leków przeciwnowotworowych wymaga ich internalizacji do jądra komórkowego i interakcji z DNA. Udało się to osiągnąć Wang i innym [52], którzy zsyntetyzowali grafenowe kropki kwantowe dekorowane doxorubicyną - lekiem cytostatycznym. Dzięki immobilizacji leku zwiększono efektywność jego transportu do jądra, a tym samym skuteczność działania w stosunku do komórek nowotworowych raka piersi MCF-7 [52].

Oksaliplatyna jest pochodną platyny, lekiem antynowotworowym o dość szerokim spektrum działania, ale jednocześnie silnych efektach ubocznych. Synteza wielofunkcyjnego nośnika wykorzystującego węglowe kropki kwantowe z przyłączoną na ich powierzchni oksaliplatyną (CD-Oxa) spełnia założenia ich zastosowania teranostycznego. Wyniki uzyskane *in vitro* wskazują na doskonałą biokompatybilność takich kompleksów, aktywność przeciwnowotworową oraz możliwość ich śledzenia w komórkach. Z kolei wyniki badań *in vivo* potwierdzają możliwość śledzenia dystrybucji leku poprzez monitorowanie fluorescencji kompleksów CD-Oxa podanych systemowo myszom [53].

Wykorzystanie kropek kwantowych w bioobrazowaniu nie ogranicza się tylko do badań *in vitro*. Badania Yanga i innych [48] wykazały różną lokalizację CQD podanych myszom trzema różnymi drogami: poprzez iniekcję podskórną, śródskórną i dożylną. Kropki kwantowe podane podskórną do kończyny przedniej przemieszczały się wzdłuż przedramienia do węzłów chłonnych, podczas gdy CQD podane dożylnie do krążenia systemowego koncentrowały się w pęcherzu moczowym. Obecność kropek stwierdzano w moczu myszy do 3 godzin po podaniu. Po dłuższym czasie od iniekcji obecność kropek potwierdzano już tylko w wycinkach wątroby. Dowodzi to migracji CQD w obrębie żywych organizmów bez utraty zdolności do fluorescencji.

Również kompleksy kropek kwantowych z innymi cząsteczkami migrują w organizmie, pozwalając na śledzenie dystrybucji i obrotu metabolicznego cząsteczek. Goh i inni [54] zastosowali w tym celu kompleksy CQD z kwasem hialuronowym (HA-CQD). Wszczepione podskórną pozwoliły śledzić losy kwasu hialuronowego i jego przemieszczanie do głębszych warstw skóry. HA-CQD podane dożylnie lokalizowano za pomocą fluorescencji w wątrobie, śledzionie i nerkach myszy.

Podanie kropek kwantowych dożylnie (systemowo) nie oznacza jednak nieograniczonych możliwości ich migracji i docierania do wszystkich tkanek i narządów. Bariery biologiczne organizmu, w tym również bariera krew-mózg (BBB), są dynamicznymi blokadami chroniącymi organy przed inwazją obcych organizmów i wnikaniem niepożądanych substancji. Są również najważniejszymi przeszkodami w transporcie leków, np. do mózgu. Transport jakichkolwiek cząsteczek, w tym również leków, przez BBB stoi w sprzeczności z jej naturalną funkcją, a wszelkie sposoby przenikania powinny być oceniane w odniesieniu do wpływu na funkcję ochronną BBB [55]. Pomimo szybkiego rozwoju technologii medycznej oraz przełomu w podejściach opartych na nanotechnologii wiele z chorób mózgu i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) pozostaje bez skutecznych terapii. Nie jest to

spowodowane brakiem leków, ale brakiem ich zdolności do przekraczania barier biologicznych, niepozwalających dotrzeć lekom do konkretnych obszarów mózgu.

Układy przenoszenia leków, potencjalnie transportowane przez bariery mózgowe, powinny być tak projektowane, by naśladowały właściwości związków, które są w stanie przenikać przez BBB. Jedynie bardzo małe, rozpuszczalne w wodzie cząsteczki dyfundują przez barierę i to zaledwie w małym stopniu. Prawie wszystkie pozostałe substancje, włączając niezbędne do życia związki, takie jak glukoza czy aminokwasy, wymagają bardziej zaawansowanych mechanizmów, np. transcytozy adsorpcyjnej, receptorowej, komórkowej czy też ścieżek lipidowych lub białek transportowych [55, 56]. Transcytoza komórkowa obejmuje transport przez komórki i może być wykorzystana do transportu nanocząstek i leków umieszczonych wewnątrz nich do głębszych warstw tkanki [55].

Selvi i inni [19] badali otrzymane z glukozy metodą hydrotermalną sferyczne materiały węglowe (CSP). Te nietoksyczne nanomateriały wnikały swobodnie do komórek ssaczych, docierając do jąder komórkowych. Wykorzystano je także jako nośniki CTPB, tj. niskocząsteczkowego aktywatora acetylotransferazy histonowej p300. Zdolność kompleksu CTPB-CSPs do przekraczania barier biologicznych była badana na modelu *in vivo*. Lek podawano myszom przez iniekcję roztworu z nanosferami. Obecność nanonośników węglowych była największa w mózgu, w mniejszych ilościach stwierdzano ich obecność w śledzionie i wątrobie.

Badania koniugatów białko-nanocząstka zyskują w ostatnich latach duże znaczenie ze względu na ich potencjalne zastosowanie w różnych dyscyplinach biologii i medycyny. Do wiązania na powierzchni nanomateriałów cząsteczek biologicznych, takich jak proteiny, enzymy, a także kwasy nukleinowe, wykorzystywane są naturalne właściwości nanocząstek, takie jak rozmiar i charakter ładunku powierzchniowego. W związku z tym kropki węglowe ze sfunkcjonalizowaną powierzchnią zyskały ogromne znaczenie w biotechnologii ze względu na unikalne właściwości fizykochemiczne i optoelektroniczne. Przewagą CQD nad innymi, nieorganicznymi kropkami kwantowymi jest ich obojętność chemiczna, wysoka stabilność, uniwersalna chemia powierzchni i niska toksyczność (tab. 1).

## Podsumowanie

Zastosowanie fluorescencyjnych nanomateriałów jako nośników leków otwiera nowe perspektywy rozwoju terapii celowanych i personalizowanych. Tradycyjne nośniki cechuje brak możliwości ich obserwacji po podaniu, natomiast wykorzystanie fluorescencyjnych kropek kwantowych rozwiązuje ten problem. Nowoczesne systemy dostarczania leków muszą charakteryzować się pewnymi cechami, takimi jak:

1. Modyfikacja powierzchni układu dostarczania leku w celu obrony przed jego degradacją, tak aby zamknięty w środku lek mógł osiągnąć maksymalnie wysokie stężenie w „miejscu docelowym”.



2. Modyfikacja powierzchni nanomateriału ligandem naprowadzającym w celu zapewnienia zdolności do specyficznych oddziaływań z receptorem ligandu naprowadzającego, a tym samym zmniejszenia potencjalnych skutków ubocznych i zwiększenia efektywności oraz specyficzności transportu.
3. Nieimmunogenność ligandów naprowadzających, jak również całych systemów dostarczania leków (jeżeli nie są kierowane na monocyty czy makrofagi).
4. Zdolność do interakcji z receptorami obecnymi na powierzchni komórek stanowiących bariery biologiczne.

Współczesna nanomedycyna dąży do rozwinięcia metod teranostycznych, umożliwiających jednoczesną diagnostykę i terapię. Zaawansowane leki teranostyczne oparte o fluorescencyjne nanomateriały pozwalają na zdiagnozowanie schorzenia, celowane dostarczenie leku do komórek lub tkanek, w których ma działać z jednoczesnym monitorowaniem jego biodystrybucji. Leki takie, dzięki odpowiedniej wielkości i opłaszczeniu powierzchni, cechuje także przedłużony okres półtrwania, zarówno po podaniu doustnym, jak i dożylnym [57, 58].

## Literatura

- [1] Jamieson T., Bakhshi R., Petrova D., Pocock R., Imani M., Seifalian A.M., Biological applications of quantum dots, *Biomaterials* 2007, 28, 4717-4732.
- [2] Valizadeh A., Mikaeili H., Samiei M., Farkhani S.M., Zarghami N., Kouhi M., Akbarzadeh A., Davaran S., Quantum dots: synthesis, bioapplications, and toxicity, *Nanoscale Research Letters*, H. 2012, 7, 480.
- [3] Smith A.M., Duan H., Mohs A.M., Nie S., Bioconjugated quantum dots for in vivo molecular and cellular imaging, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2008, 60, 1226-1240.
- [4] Xu Z.Q., Yang L.Y., Fan X.Y., Jin J.Ch., Mei J., Peng W., Jiang F.L., Xiao Q., Liu Y., Low temperature synthesis of highly stable phosphate functionalized two color carbon nanodots and their application in cell imaging, *Carbon* 2014, 66, 351-360.
- [5] Zhai X., Zhang P., Liu Ch., Bai T., Li W., Dai L., Liu W., Highly luminescent carbon nanodots by microwave-assisted pyrolysis, *Chemical Communications* 2012, 48, 7955-7957.
- [6] Li H., Kang Z., Liu Y., Lee S.T., Carbon nanodots: Synthesis, properties and applications, *Journal of Materials Chemistry* 2012, 22, 24230-24253.
- [7] Esteves da Silva J.C.G., Goncalves H.M.R., Analytical and bioanalytical applications of carbon dots, *Trends Anal. Chem.* 2011, 30, 1327-1336.
- [8] Cao L., Wang X., Meziani M.J., Lu F., Wang H., Luo P.G., Lin Y., Harruff B.A., Veca L.M., Murray D., Xie S.Y., Sun Y.P., Carbon dots for multiphoton bioimaging, *Journal of the American Chemical Society* 2007, 129, 11318-11319.
- [9] Pan D.Y., Guo L., Zhang J.C., Xi C., Xue Q., Huang H., Li J.H., Zhang Z.W., Yu W.J., Chen Z.W., Li Z., Wu M.H., Cutting  $sp^2$  clusters in graphene sheets into colloidal graphene quantum dots with strong green fluorescence, *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 3314-3318.
- [10] Li H.T., He X.D., Liu Y., Huang H., Lian S.Y., Lee S.T., Kang Z.H., One-step ultrasonic synthesis of water-soluble carbon nanoparticles with excellent photoluminescent properties, *Carbon* 2011, 49, 605-609.
- [11] Tang L., Ji R., Cao X., Lin J., Jiang H., Li X., Teng K.S., Luk C.M., Zeng S., Hao J., Lau S.P., Deep ultraviolet photoluminescence of water-soluble self-passivated graphene quantum dots, *ACS Nano* 2012, 6, 6, 5102-5110.

- [12] Lim S.F., Riehn R., Ryu W.S., Khanarian N., Tung C.K., Tank D., Austin R.H., In vivo and scanning electron microscopy imaging of up-converting nanophosphors in *Caenorhabditis elegans*, *Nano Lett.* 2006, 6, 2, 169-174.
- [13] Zuo J., Jiang T., Zhao X., Xiong X., Xiao S., Zhu Z., Preparation and application of fluorescent carbon dots, *J. Nanomat.* 2015, 787-862.
- [14] Temkin H., Dolan G.J., Panish M.B., Chu S.N.G., Low-temperature photoluminescence from InGaAs/InP quantum wires and boxes, *Appl. Phys. Lett.* 1987, 50, 413.
- [15] Murray C.B., Norris D.J., Bawendi M.G., Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E=S, Se, Te) semiconductor nanocrystallites, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 8706-8715.
- [16] Sun Y.P., Zhou B., Lin Y., Wang W., Fernando K.A., Pathak P., Mezziani M.J., Harruff B.A., Wang X., Wang H., Luo P.G., Yang H., Kose M.E., Chen B., Veca L.M., Xie S.Y., Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 24, 7756-7757.
- [17] Liu H., Ye T., Mao C., Fluorescent carbon nanoparticles derived from candle soot, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2007, 46, 6473-6475.
- [18] Ray S.C., Saha A., Jana N.R., Sarkar R., Fluorescent carbon nanoparticles: Synthesis, characterization, and bioimaging application, *J. Phys. Chem. C* 2009, 113, 18546-18551.
- [19] Selvi B.R., Jagadeesan D., Suma B.S., Nagashankar G., Arif M., Balasubramanyam K., Eswaramoorthy M., Kundu T.K., Intrinsically fluorescent carbon nanospheres as a nuclear targeting vector: delivery of membrane-impermeable molecule to modulate gene expression in vivo, *Nano Letters* 2008, 8, 3182-3188.
- [20] Peng H., Travas-Sejdic J., Simple aqueous solution route to luminescent carbogenic dots from carbohydrates, *Chem. Mater.* 2009, 21, 5563-5565.
- [21] Yang Z.-C., Li X., Wang J., Intrinsically fluorescent nitrogen-containing carbon nanoparticles synthesized by a hydrothermal process, *Carbon* 2011, 49, 5207-5212.
- [22] Bourlinos A.B., Stassinopoulos A., Angelos D., Zboril R., Georgakilas V., Giannelis E.P., Photoluminescent carbogenic dots, *Chem. Mater.* 2008, 20, 4539-4541.
- [23] Wang F., Pang S., Wang L., Li Q., Kreiter M., Liu C., One-step synthesis of highly luminescent carbon dots in noncoordinating solvents, *Chem. Mater.* 2010, 22, 4528-4530.
- [24] Zhang B., Chun-yan Liu C.-Y., Liu Y., A novel one-step approach to synthesize fluorescent carbon nanoparticles, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010, 26, 4411-4414.
- [25] Liu R., Wu D., Liu S., Koynov K., Knoll W., Li Q., An aqueous route to multicolor photoluminescent carbon dots using silica spheres as carriers, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2009, 48, 4598-4601.
- [26] Chandra S., Pathan S.H., Mitra S., Modha B.H., Goswami A., Pramanik P., Tuning of photoluminescence on different surface functionalized carbon quantum dots, *RSC Advances* 2012, 2, 3602-3606.
- [27] Fang Y., Guo S., Li D., Zhu C., Ren W., Dong S., Wang E., Easy synthesis and imaging applications of cross-linked green fluorescent hollow carbon nanoparticles, *ACS Nano* 2012, 6, 1, 400-409.
- [28] Bao L., Zhang Z.L., Tian Z.Q., Zhang L., Liu C., Lin Y., Qi B., Pang D.W., Electrochemical tuning of luminescent carbon nanodots: from preparation to luminescence mechanism, *Adv. Mater.* 2011, 23, 48, 5801-5806.
- [29] Li H., He X., Kang Z., Huang H., Liu Y., Liu J., Lian S., Tsang C.H., Yang X., Lee S.T., Water-soluble fluorescent carbon quantum dots and photocatalyst design, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2010, 49, 4430-4434.
- [30] Peng J., Gao W., Gupta B.K., Liu Z., Romero-Aburto R., Ge L., Song L., Alemany L.B., Zhan X., Gao G., Vithayathil S.A., Kaiparettu B.A., Marti A.A., Hayashi T., Zhu J.J., Ajayan P.M., Graphene quantum dots derived from carbon fibers, *Nano Lett.* 2012, 12, 844-849.

- [31] Zhuo S., Shao M., Lee S.T., Upconversion and downconversion fluorescent graphene quantum dots: ultrasonic preparation and photocatalysis, *ACS Nano* 2012, 6, 1059-1064.
- [32] Hens S.C., Lawrence W.G., Kumbhar A.S., Shenderova O., Photoluminescent nanostructures from graphite oxidation, *J. Phys. Chem. C* 2012, 116, 20015-20022.
- [33] Bhunia S.K., Saha A., Maity A.R., Ray S.C., Jana N.R., Carbon nanoparticle-based fluorescent bioimaging probes, *Sci. Rep.* 2013, 3, 1473.
- [34] Zhou L., He B., Huang J., Amphibious fluorescent carbon dots: One-step green synthesis and application for light-emitting polymer nanocomposites, *Chem. Commun.* 2013, 49, 8078-8080.
- [35] Liu S., Tian J., Wang L., Zhang Y., Qin X., Luo Y., Asiri A.M., Al-Youbi A.O., Sun X., Hydrothermal treatment of grass: A low-cost, green route to nitrogen-doped, carbon-rich, photoluminescent polymer nanodots as an effective fluorescent sensing platform for label-free detection of Cu(II) ions, *Adv. Mater.* 2012, 24, 2037-2041.
- [36] Liang Q., Ma W., Shi Y., Li Z., Yang X., Easy synthesis of highly fluorescent carbon quantum dots from gelatine and their luminescent properties and applications, *Carbon* 2013, 60, 421-428.
- [37] Sahu S., Behera B., Maiti T.K., Mohapatra S., Simple one-step synthesis of highly luminescent carbon dots from orange juice: Application as excellent bio-imaging agents, *Chem. Commun.* 2012, 48, 8835-8837.
- [38] Huang H., Lv J.-J., Zhou D.-L., Bao N., Xu Y., Wang A.-J., Feng J.-J., One-pot green synthesis of nitrogen-doped carbon nanoparticles as fluorescent probes for mercury ions, *RSC Adv.* 2013, 44, 21691-21696.
- [39] Zhu C., Zhai J., Dong S., Bifunctional fluorescent carbon nanodots: Green synthesis via soy milk and application as metal-free electrocatalysts for oxygen reduction, *Chem. Commun.* 2012, 48, 9367-9369.
- [40] Zhang Z., Hao J., Zhang J., Zhang B., Tang J., Protein as the source for synthesizing fluorescent carbon dots by a one-pot hydrothermal route, *RSC Adv.* 2012, 2, 8599-8601.
- [41] Lu W., Qin X., Asiri A.M., Al-Youbi A.O., Sun X., Green synthesis of carbon nanodots as an effective fluorescent probe for sensitive and selective detection of mercury(II) ions, *Journal of Nanoparticle Research* 2013, 15, 1344.
- [42] Zhang J.C., Shen W.Q., Pan D.Y., Zhang Z.W., Fang Y.G., Wu M.H., Controlled synthesis of green and blue luminescent carbon nanoparticles with high yields by the carbonization of sucrose, *New J. Chem.* 2010, 34, 591-593.
- [43] Pan D., Zhang J., Li Z., Wu M., Hydrothermal route for cutting graphene sheets into blue-luminescent graphene quantum dots, *Adv. Mater.* 2010, 22, 734-738.
- [44] Ming H., Ma Z., Liu Y., Pan K.M., Yu H., Wang F., Kang Z.H., Large scale electrochemical synthesis of high quality carbon nanodots and their photocatalytic property, *Dalton Trans.* 2012, 41, 9526-9531.
- [45] Medintz I.L., Uyeda H.T., Goldman E.R., Mattoussi H., Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing, *Nat. Mater.* 2005, 4, 435-446.
- [46] Medintz I.L., Clapp A.R., Mattoussi H., Goldman E.R., Fisher B., Mauro J.M., Self-assembled nanoscale biosensors based on quantum dot FRET donors, *Nat. Mater.* 2003, 2, 630-638.
- [47] Qian Z., Ma J., Shan X., Feng H., Shao L., Chen J., Highly luminescent N-doped carbon quantum dots as an effective multifunctional fluorescence sensing platform, *Chemistry* 2014, 20, 2254-2263.
- [48] Yang S.T., Cao L., Luo P.G., Lu F., Wang X., Wang H., Meziani M.J., Liu Y., Qi G., Sun Y.P., Carbon dots for optical imaging in vivo, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 11308-11309.
- [49] Wolfbeis O.S., An overview of nanoparticles commonly used in fluorescent bioimaging, *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 4743-4768.
- [50] Lim S.Y., Shena W., Gao Z., Carbon quantum dots and their applications, *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 362-381.
- [51] Merian J., Gravier J., Navarro F., Texier I., Fluorescent nanoprobe dedicated to in vivo imaging: From preclinical validations to clinical translation, *Molecules* 2012, 17, 5564-5591.

- [52] Wang Q., Huang X., Long Y., Wang X., Zhang H., Zhu R., Liang L., Teng P., Zheng H., Hollow luminescent carbon dots for drug delivery, *Carbon* 2013, 59, 192-199.
- [53] Zheng M., Liu S., Li J., Qu D., Zhao H., Guan X., Hu X., Xie Z., Jing X., Sun Z., Integrating oxaliplatin with highly luminescent carbon dots: an unprecedented theranostic agent for personalized medicine, *Advanced Matter* 2014, 26, 3554-3560.
- [54] Goh E.J., Kim K.S., Kim Y.R., Jung H.S., Beack S., Kong W.H., Scarcelli G., Yun S.H., Hahn S.K., Bioimaging of hyaluronic acid derivatives using nanosized carbon dots, *Biomacromolecules* 2012, 13, 2554-2561.
- [55] Chen Y., Liu L., Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012, 64, 640-665.
- [56] Cupaioli F.A., Zucca F.A., Boraschi D., Zecca L., Engineered nanoparticles. How brain friendly is this new guest? *Progress in Neurobiology* 2014, 119-120, 20-38.
- [57] Mei L., Zhang Z., Zhao L., Huang L., Yang X.L., Tang J., Feng S.S., Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs, *Adv. Drug Del. Rev.* 2013, 65, 880-890.
- [58] Gan C.W., Chien S., Feng S.S., Nanomedicine: enhancement of chemotherapeutical efficacy of docetaxel by using a biodegradable nanoparticle formulation, *Curr. Pharm. Des.* 2010, 16, 2308-2320.

## Streszczenie

Nanomateriały, w szczególności węglowe, cieszą się ostatnio coraz większym zainteresowaniem ze względu na możliwości ich bezpośredniego zastosowania w różnych dziedzinach nauki i przemysłu. Nanocząstki te mają unikalne właściwości, które można wykorzystać w biomedycynie do obrazowania i diagnostyki. Duże nadzieje wiąże się z wykorzystaniem innowacyjnych nanomateriałów jako nośników leków. Wysoki potencjał dla zastosowań biomedycznych posiadają węglowe kropki kwantowe (CQD - carbon quantum dots). W porównaniu z kontrowersyjnymi nanorurkami toksyczność CQD jest znikoma, a niewielkie rozmiary umożliwiają przenikanie przez barierę błony komórkowej. Charakter chemiczny i stopień grafityzacji powierzchni są podstawowymi parametrami definiującymi ich biokompatybilność. Udowodniono wielokrotnie w literaturze, że amorficzne węglowe kropki kwantowe są bardziej biozgodne niż grafityzowane. Unikalną cechą kropek kwantowych, wykorzystywaną przede wszystkim w diagnostyce, jest zdolność do fluorescencji. Cecha ta pozwala na śledzenie dystrybucji kropek kwantowych w komórkach lub nawet w całym organizmie. Przyłączenie związku terapeutycznego do powierzchni materiału pozwala również śledzić drogę leku oraz ułatwia jego internalizację. Do tej pory w literaturze większość uwagi skupiano wokół leków (głównie przeciwnowotworowych) immobilizowanych na „niewęglowych” kropkach kwantowych syntetyzowanych jako sole metali ciężkich. Podstawową wadą tych materiałów jest jednak ich toksyczność i brak możliwości biodegradowalności. Dlatego lepszym rozwiązaniem są amorficzne, biokompatybilne, biodegradowalne CQD. Obiecująca wydaje się perspektywa ich teranostycznego zastosowania.

**Słowa kluczowe:** węgiel aktywny, pył, uzdatnianie, woda, technologia, rozwój