



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ Ι: ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ



**ΣΥΝΘΕΤΑ ΥΛΙΚΑ ΚΒΑΝΤΙΚΩΝ ΤΕΛΕΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΑΚΑ ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Μάριος Καλλιαμπάκος

ΕΠΙΒΛΕΨΗ:
Ε.Α. ΠΑΥΛΑΤΟΥ
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

ΑΘΗΝΑ
Φεβρουάριος, 2024



NATIONAL TECHNICAL UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF CHEMICAL ENGINEERING
DEPARTMENT OF CHEMICAL SCIENCES (I)
GENERAL CHEMISTRY LABORATORY



CARBON-BASED QUANTUM DOTS COMPOSITE
MATERIALS FOR UTILIZATION IN
PHOTODYNAMIC ANTI-CANCER THERAPY

DIPLOMA THESIS

Marios Kalliabakos

SUPERVISED BY:

E.A. PAVLATOU,

Professor NTUA

ATHENS

February, 2024

Περίληψη

Η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) αποτελεί μια μη επεμβατική θεραπευτική μέθοδο, η οποία μπορεί να θεραπεύσει μια μεγάλη ποικιλία τύπων καρκίνου, μέσω φωτοευαισθητοποιητικού φαρμάκου, φωτός και οξυγόνου. Λόγω της ενισχυμένης εκλεκτικότητας και των λιγότερων παρενεργειών, η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική προσέγγιση για θεραπείες καρκίνου. Ωστόσο, οι συμβατικοί φωτοευαισθητοποιητές (PSs) παρουσιάζουν χαμηλή εκλεκτικότητα, υδροφοβικότητα και περιορισμένες φωτο-φυσικές ιδιότητες.

Η νανοτεχνολογία έχει αναδυθεί ως πιθανή λύση για την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων και βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Πρόσφατα, νανοϋλικά όπως οι κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs) και οι κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs) έχουν εφαρμοστεί ευρέως στην έρευνα για τη βελτίωση της φωτοδυναμικής θεραπείας, λόγω των εξαιρετικών ιδιοτήτων φωτοφωταύγειας, της βιοσυμβατότητάς τους, καθώς και της υδροφιλικότητάς τους.

Η παρούσα διπλωματική εργασία συνοψίζει τα κύρια χαρακτηριστικά και τις βασικές αρχές της φωτοδυναμικής θεραπείας και των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, με έμφαση στους χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές και στις μεθόδους σύνθεσης των τελειών άνθρακα. Επιπλέον, οι πιο πρόσφατες εφαρμογές των κβαντικών τελειών άνθρακα και των κβαντικών τελειών γραφενίου στη φωτοδυναμική θεραπεία αναλύθηκαν και παρουσιάστηκαν εκτενώς. Το κύριο συμπέρασμα που προκύπτει στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι ότι οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα φαίνεται να αποτελούν ένα καινοτόμο και ισχυρό εργαλείο στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

Λέξεις-κλειδιά: αντικαρκινική θεραπεία, φωτοδυναμική θεραπεία, κβαντικές τελείες άνθρακα, κβαντικές τελείες γραφενίου, συστήματα χορήγησης φαρμάκων, νανοϊατρική, βιολογικές εφαρμογές

Abstract

Photodynamic Therapy (PDT) represents a non-invasive therapeutic approach for treating various cancer types, utilizing a combination of photosensitizer drugs, light, and oxygen. Due to its heightened specificity and reduced side effects, PDT stands as a viable alternative for cancer treatment. However, conventional photosensitizers (PSs) are hindered by low selectivity, hydrophobicity, and limited photophysical properties.

To address these challenges, nanotechnology offers a potential solution, enhancing the efficiency of PDT. Notably, nanomaterials like Carbon Quantum Dots (CQDs) and Graphene Quantum Dots (GQDs) have gained prominence in recent PDT research, due to their outstanding photoluminescence properties, biocompatibility, and hydrophilicity.

The present thesis provides an overview of photodynamic therapy's basic principles and various aspects of carbon-based quantum dots, emphasizing the employed PSs and methods for carbon dots synthesis. Furthermore, it extensively discusses the latest applications of CQDs and GQDs in PDT applications. The overarching conclusion underscores the potency of carbon-based quantum dots as a novel and formidable tool in the realm of cancer diagnosis and treatment.

Keywords: cancer treatment, photodynamic therapy (PDT), Carbon Quantum Dots (CQDs), Graphene Quantum Dots (GQDs), drug delivery systems, nanomedicine, biological applications

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Γενικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου κατά το ακαδημαϊκό έτος 2023-2024, υπό την επίβλεψη της Καθ. Ευαγγελίας Παυλάτου.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Καθ. Ε. Παυλάτου, που μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα.

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα Μαρία-Άννα Γάτου για τη συνεργασία και τη βοήθεια καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές που μου προσέφερε.

Τέλος, ευχαριστώ ολόψυχα την οικογένειά μου και τα φιλικά μου πρόσωπα για τη στήριξη, την αγάπη και εμπιστοσύνη που μου έδειξαν, και συνεχίζουν να δείχνουν, σε όλες τις δυσκολίες και αντιξοότητες της φοιτητικής και μη ζωής μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iii
Abstract	iv
Ευχαριστίες.....	v
Κατάλογος εικόνων	viii
Κατάλογος πινάκων.....	x
Κεφάλαιο 1 ^ο :.....	11
<i>Εισαγωγή</i>	11
Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 1 ^ο).....	15
Κεφάλαιο 2 ^ο :.....	17
<i>Φωτοδυναμική θεραπεία (Photodynamic Therapy-PDT)</i>	17
2.1. Εισαγωγή.....	17
2.2. Βασικές αρχές φωτοδυναμικής θεραπείας	17
2.3. Φωτοευαισθητοποιητές (Photosensitizers-PS).....	22
2.4. Ακτινοβολία.....	26
2.5. Οξυγόνο και διάρκεια ακτινοβολήσης	27
2.6. Τρέχοντες περιορισμοί φωτοδυναμικής θεραπείας	27
Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 2 ^ο).....	29
Κεφάλαιο 3 ^ο :.....	32
<i>Κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα (carbon-based quantum dots)</i>	32
3.1. Δομή και ιδιότητες κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα.....	32
3.1.1. Κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs).....	33
3.1.2. Κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs).....	36
3.1.3. Κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη	39
3.2. Παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS).....	43
3.3. Μέθοδοι σύνθεσης.....	45
3.3.1. Υδροθερμική (hydrothermal) / διαλυτοθερμική (solvothermal).....	46
3.3.2. Ηλεκτροχημική οξείδωση.....	47
3.3.3. Αφαίρεση με λέιζερ (laser ablation)	48
3.3.4. Σύνθεση με τη βοήθεια μικροκυμάτων	48
3.4. Τρέχοντες περιορισμοί κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα.....	49
3.4.1. Τοξικότητα.....	49
3.4.2. Βιοκατανομή και χρόνος κυκλοφορίας	51
3.4.3. Φωτολεύκανση	52
Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 3 ^ο).....	53
Κεφάλαιο 4 ^ο :.....	72
<i>Αντικαρκινική φωτοδυναμική θεραπεία με κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα</i>	72

4.1. Φωτοδυναμική θεραπεία με κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs).....	72
4.2. Φωτοδυναμική θεραπεία με κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs).....	83
4.3. Επισκόπηση της χρήσης κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία	95
4.3.1. Ο ρόλος της μεθόδου σύνθεσης των κβαντικές τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT	96
4.3.2. Ο ρόλος της τροποποίησης των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη χρήση τους στη PDT	97
4.3.3. Ο ρόλος της κατανομής μεγέθους για κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στη PDT	99
4.3.4. Ο ρόλος της κβαντικής απόδοσης των κβαντικές τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT	100
4.3.5. Ο ρόλος της κβαντικής απόδοσης μονήρους οξυγόνου των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT	101
4.3.6. Σύγκριση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με ευρέως χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές.....	101
Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 4 ^ο).....	104
Κεφάλαιο 5 ^ο :.....	112
<i>Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές</i>	112

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1. 1. Διαθέσιμες αντικαρκινικές θεραπείες.	11
Εικόνα 1. 2. Σχηματική απεικόνιση δομών γραφενίου, οξειδίου του γραφενίου, κβαντικών τελειών γραφενίου (GQDs) και κβαντικών τελειών άνθρακα (CQDs).	13
Εικόνα 2. 1. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας PDT σε κλινικές εφαρμογές.	18
Εικόνα 2. 2. Τροποποιημένο διάγραμμα Jablonski.	19
Εικόνα 2. 3. Σχηματική απεικόνιση μηχανισμών κυτταρικού θανάτου: απόπτωση (apoptosis), νέκρωση (necrosis) και αυτοφαγία (autophagy).	19
Εικόνα 2. 4. Σχηματική απεικόνιση έναρξης μηχανισμού απόπτωσης από κασπάσες [16]. ...	20
Εικόνα 2. 5. Σχηματική απεικόνιση της αντικαρκινικής δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας: άμεση καταστροφή καρκινικών κυττάρων, αγγειακή βλάβη, ανοσία [9].	21
Εικόνα 2. 6. Δομές διάφορων φωτοευαίσθητοποιητών 1 ^{ης} και 2 ^{ης} γενιάς που χρησιμοποιούνται στη φωτοδυναμική θεραπεία [23].	23
Εικόνα 2. 7. Διάδοση ακτινοβολίας με διάφορα μήκη κύματος μέσω ιστών [9].	26
Εικόνα 3. 1. Ηλεκτρονιακή διαμόρφωση ατόμου C, υβριδισμός και ηλεκτρονιακό νέφος στους αρωματικούς δακτυλίους και το ηλεκτρονιακό νέφος των GQDs.	33
Εικόνα 3. 2. (A) Εύρος χρωμάτων μιγμάτων GQDs, (B) φάσματα εκπομπής PL επιλεγμένων μιγμάτων, (C) εκτυπωμένες εικόνες GQDs υπό ορατή και UV ακτινοβολία και (D) φάσματα εκπομπής PL της περιοχής που υποδεικνύονταν με βέλη [41].	35
Εικόνα 3. 3. Χημική δομή, μορφολογία και φωτοφωταύγεια των CQDs που συντέθηκαν από υδροκινόνη σε υδροθερμικό αντιδραστήρα στους 180 °C για 12 h [4].	37
Εικόνα 3. 4. Φωτοδυναμική και φωτοθερμική θεραπεία που προκαλείται από τελείες άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλων ή/και υβριδικές τελείες άνθρακα [94].	40
Εικόνα 3. 5. Προτεινόμενος μηχανισμός υδροθερμικής σύνθεσης GQDs από rGO [9].	47
Εικόνα 4. 1. In vivo PDT. Χρονοεξαρτώμενες καμπύλες ανάπτυξης όγκου (n = 5) μετά από διαφορετικές θεραπείες. p < 0.05 για κάθε ομάδα. Φωτογραφίες ποντικών μετά από διάφορες θεραπείες την 1 ^η , 9 ^η , 17 ^η και 25 ^η ημέρα. (PDT: GQDs και ακτινοβολία φωτός, C1: μόνο GQDs, C2: μόνο ακτινοβολία φωτός) [2].	73
Εικόνα 4. 2. Βιοσυμβατότητα και φωτοθερμική δραστηριότητα των GQDs. (A) Ανάλυση κυτταρικής βιωσιμότητας κυττάρων L929 χρησιμοποιώντας διαφορετική συγκέντρωση GQDs (n = 3). (B) In vitro αύξηση της θερμοκρασίας των GQDs (1-1000 μg/mL) μετά από ακτινοβολία με λέιζερ NIR (808 nm, 0.5 W) για 5 min. (C) Ποιοτική κυτταροτοξικότητα των κυττάρων με χρώση PI καρκινικών κυττάρων του μαστού MDA-MB-231. (Δ) Φωτοθερμική επίδραση των GQDs σε κύτταρα MDA-MB-231 μετά από επεξεργασία με λέιζερ για 5 min (n = 3, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001). (Δ) Δυνατότητα διασποράς σε μέσα και σταθερότητα των GQDs σε μέσο κυτταροκαλλιέργειας DMEM. (E) Φθορισμός των GQDs υπό διέγερση με	

υπεριώδη ακτινοβολία (375 nm) πριν και μετά την έκθεση σε λέιζερ για 5 min χωρίς εμφανή αλλαγή στον φθορισμό [4].	74
Εικόνα 4. 3. Παροχή φαρμάκου MTX σε καρκινικά κύτταρα όγκου με τη βοήθεια N-GQDs [14].	76
Εικόνα 4. 4. Αρχή λειτουργίας των GQDs@ MnO ₂ για την ανίχνευση GSH [24].	81
Εικόνα 4. 5. Εκτίμηση κυτταροτοξικότητας των CQDs με πρόσμιξη αργύρου και χαλκού σε καρκινική κυτταρική σειρά 4T1 και φυσιολογική κυτταρική σειρά HUVEC [34].	85
Εικόνα 4. 6. α) Σύνθεση συμπλόκου CQDs/PtPor, β) Κυτταροτοξικότητα CQDs, PtPor και συμπλόκου CQDs/PtPor σε διάφορες συγκεντρώσεις σε καρκινικά κύτταρα HeLa.	87
Εικόνα 4. 7. Εικόνες κυττάρων HeLa μετά από επώαση με N-CDs με ακτινοβολία μήκους κύματος 638 nm για διαφορετικούς χρόνους (a: 0 min, b: 1 min, c: 3 min, d: 5 min) μέσω συνεστιακής μικροσκοπίας σάρωσης λέιζερ [44].	90
Εικόνα 4. 8. Βιωσιμότητα α) κυττάρων HBE και β) κυττάρων HeLa μέσω διαφόρων τρόπων θεραπείας: χημειοθεραπείας (CT), PDT, CT/PDT και CT/PDT/PTT [52].	93
Εικόνα 4. 9. Δοκιμασία πορτοκαλιού ακριδίνης (AO)/ιωδιούχου προπιδίου μετά από επεξεργασία PDT με S-CDs και 5-ALA σε κύτταρα UM1 [53].	94

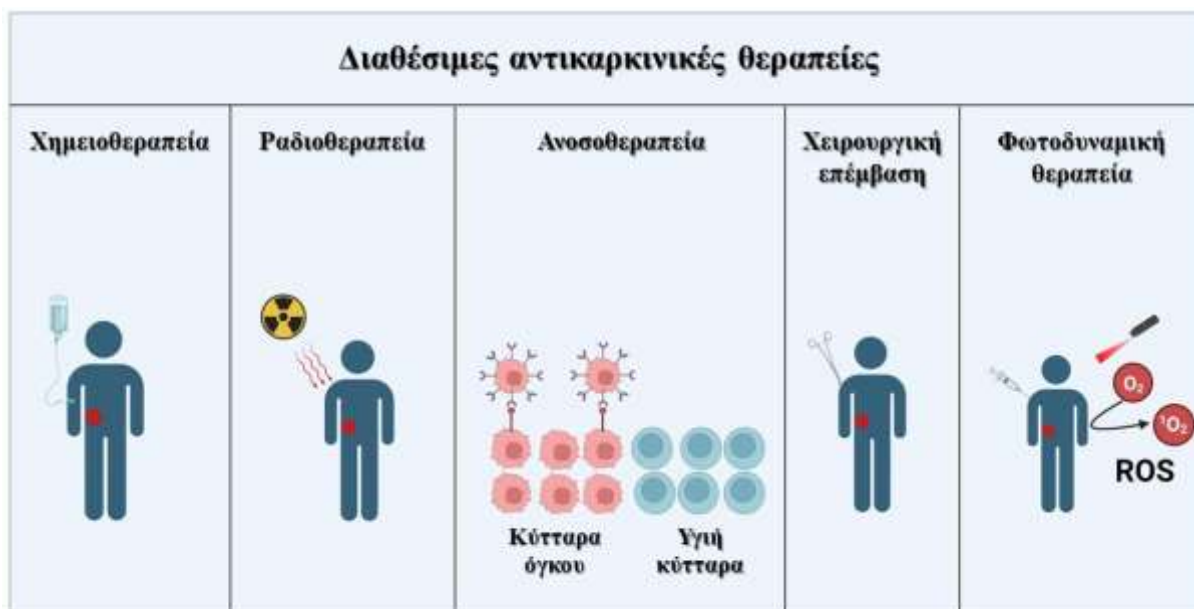
Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 2. 1. Λίστα ορισμένων φωτοευαίσθητοποιητών σε κλινικές δοκιμές.	24
Πίνακας 3. 1. Τυπικές ομάδες τελειών άνθρακα.	32
Πίνακας 3. 2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των κυριότερων μεθόδων σύνθεσης κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα.	45

Κεφάλαιο 1^ο:

Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μια κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με εκτιμώμενους 9.894.402 εκατομμύρια θανάτους το 2020 [1]. Δεδομένου ότι υπάρχουν περισσότεροι από 100 διαφορετικοί τύποι καρκίνου, η θεραπεία φαίνεται να είναι πιο δύσκολη όσον αφορά τον κίνδυνο μετάστασης και το ποσοστό μετάλλαξης [2]. Οι πιο συνηθισμένες θεραπευτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για τη θεραπεία του καρκίνου είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η χειρουργική επέμβαση (Εικόνα 1.1). Όλες αυτές οι θεραπείες έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς μέχρι σήμερα, παρά τα μειονεκτήματά τους. Ειδικότερα, η χημειοθεραπεία βασίζεται στη χρήση εξαιρετικά τοξικών φαρμάκων και κατά συνέπεια οι ασθενείς υποφέρουν από σοβαρές παρενέργειες. Η ακτινοθεραπεία δεν έχει την επιθυμητή εξειδίκευση στα καρκινικά κύτταρα, επειδή η ακτινοβολία μπορεί να καταστρέψει ταυτόχρονα και υγιείς ιστούς. Επιπλέον, η ανοσοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει το ανοσοποιητικό σύστημα να βλάψει υγιή κύτταρα και η χειρουργική επέμβαση, σε ορισμένες περιπτώσεις, δε μπορεί να εξασφαλίσει την αφαίρεση ολόκληρου του όγκου [2]. Απαιτείται επομένως η εκτενής εξέταση άλλων θεραπειών κατά του καρκίνου, όπως η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) (Εικόνα 1.1).



Εικόνα 1. 1. Διαθέσιμες αντικαρκινικές θεραπείες.

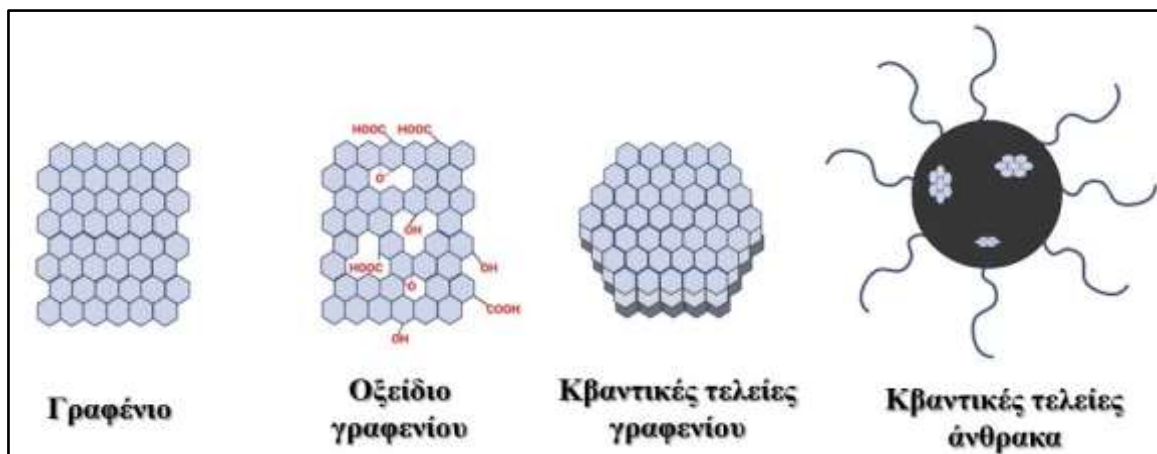
Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι μια μη επεμβατική θεραπευτική μέθοδος, η οποία στοχεύει να βλάψει καρκινικά κύτταρα και ιστούς. Το κύριο σημείο αυτής της ιατρικής προσέγγισης είναι η παραγωγή μονήρους οξυγόνου, συνδυάζοντας ένα φωτοευαίσθητοποιητικό φάρμακο

και την επίδραση ακτινοβολίας. Τα κύρια πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η επιτυχής θεραπεία του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και η παρατεταμένη επιβίωση ασθενών με μη εγχειρήσιμους όγκους. Ένα από τα πλέον σημαντικά χαρακτηριστικά της PDT είναι ότι μπορεί να εξασφαλίσει ελάχιστη συστηματική τοξικότητα σε σύγκριση με άλλες υπάρχουσες θεραπείες, λόγω του ελεγχόμενου χρόνου και σημείου ακτινοβολήσης. Μερικοί περιορισμοί της PDT είναι το περιβάλλον του υποξικού όγκου και το βάθος και η θέση του ιστού. Επιπλέον, η PDT δεν είναι απολύτως επιτυχής στην περίπτωση μεταστάσεων και υπάρχει ανησυχία για τη φωτοευαισθητοποίηση του δέρματος, αναγκάζοντας τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση στο φως μέχρι να απορριφθεί πλήρως το υπολειπόμενο φάρμακο [3-4]. Σήμερα, οι ερευνητές επικεντρώνονται στην ανάπτυξη φωτοευαισθητοποιητών (PSs) που είναι μη τοξικοί, έχουν την ικανότητα «ειδίκευσης» στον ιστό-στόχο και είναι ικανοί να παράγουν τις επιθυμητές ποσότητες μονήρους οξυγόνου.

Η νανοτεχνολογία έχει συμβάλει στην έρευνα για την PDT, βελτιστοποιώντας τους υπάρχοντες φωτοευαισθητοποιητές. Τα νανοϋλικά μπορούν να δράσουν ως φωτοευαισθητοποιητές ή σε σύζευξη με χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές ή ακόμη και ως συστήματα χορήγησης για χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η δοξορουβικίνη (DOX) [3]. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των νανοϋλικών είναι η αυξημένη εκλεκτικότητά τους στον ιστό του όγκου σε σύγκριση με τα κανονικά, λόγω του φαινομένου ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR). Το φαινόμενο EPR αναφέρεται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις σε συμπαγείς όγκους, όπως υπερέκφραση φλεγμονωδών παραγόντων, αναποτελεσματική παροχέτευση του λεμφικού συστήματος και δομικές ανωμαλίες στα αιμοφόρα αγγεία του όγκου. Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά επιτρέπουν την εισβολή νανοσωματιδίων στα κύτταρα του όγκου [5].

Ένας ιδανικός υποψήφιος για τη συνεισφορά της νανοτεχνολογίας στη φωτοδυναμική θεραπεία είναι οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs) και οι κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs) αποτελούν δύο αντιπροσώπους των κβαντικών τελειών που βασίζονται στον άνθρακα (Εικόνα 1.2). Αυτά τα νανοϋλικά αποτελούν ένα νέο είδος δομής με βάση τον άνθρακα, είναι μηδενικών διαστάσεων (0D) και παρουσιάζουν διαφορές όσον αφορά τη δομή και τις ιδιότητές τους [6]. Οι CQDs έχουν κρυσταλλική ή άμορφη δομή, ενώ οι GQDs αποτελούνται από στρώματα φύλλου γραφενίου και επομένως έχουν τη δομή του πλέγματος γραφενίου [7]. Συγκεκριμένα, η δομή των CQDs περιέχει έναν σφαιρικό πυρήνα άνθρακα και επιφανειακές λειτουργικές ομάδες, όπως για παράδειγμα, υδροξύλιο, καρβονύλιο και εποξειδικές ομάδες [7-9]. Αντίθετα, οι GQDs διαθέτουν στρώματα γραφενίου με επιφανειακές λειτουργικές ομάδες και ελαττώματα μεταξύ των στρωμάτων με μεγαλύτερες πλευρικές διαστάσεις, σε σύγκριση με το ύψος τους [10]. Οι λειτουργικές ομάδες είναι πολύ σημαντικές για τις ιδιότητες των τελειών άνθρακα, όπως η υδατοδιαλυτότητα και η φωτοφωταύγεια και τους δίνουν τη δυνατότητα να συζευχθούν με άλλα μόρια [7-8]. Τόσο οι

CQDs όσο και οι GQDs διαθέτουν άτομα άνθρακα με δεσμούς sp^2 και εμφανίζουν το φαινόμενο κβαντικού περιορισμού (quantum confinement effect), το οποίο επηρεάζει τις ιδιότητες φωτοφωταύγειάς τους [7]. Το φαινόμενο κβαντικού περιορισμού στις GQDs επηρεάζεται όχι μόνο από το μέγεθός τους, αλλά και από τον περιορισμό των συζευγμένων π-περιοχών [11].



Εικόνα 1. 2. Σχηματική απεικόνιση δομών γραφενίου, οξειδίου του γραφενίου, κβαντικών τελειών γραφενίου (GQDs) και κβαντικών τελειών άνθρακα (CQDs).

Οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα παρουσιάζουν εξαιρετικές οπτικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες, βιοσυμβατότητα, οικονομικούς τρόπους σύνθεσης και έτσι μπορούν να αντικαταστήσουν τις κβαντικές τελείες ημιαγωγών (semiconductor quantum dots-SQDs), που βασίζονται σε τοξικά βαρέα μέταλλα και η χρήση τους σε βιολογικές εφαρμογές είναι αμφιλεγόμενη, λόγω θεμάτων τοξικότητας. Αντίθετα, οι τελείες άνθρακα μπορούν να εφαρμοστούν σε διάφορες βιολογικές εφαρμογές, όπως η βιοαπεικόνιση, η χορήγηση φαρμάκων και η ανίχνευση ιόντων [7,12]. Όσον αφορά την εφαρμογή τους στη φωτοδυναμική θεραπεία, οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα μπορούν να βελτιστοποιήσουν την αποτελεσματικότητα επεξεργασίας με τις εξαιρετικές ιδιότητες φωτοφωταύγειας, τη χαμηλή κυτταροτοξικότητα και τη διαλυτότητα στο νερό, που λείπουν στους περισσότερους φωτοευαίσθητοποιητές [13]. Η χρήση τελειών άνθρακα στην PDT είναι ένα νέο ερευνητικό πεδίο και πρόσφατα έχει κεντρίσει το ερευνητικό ενδιαφέρον με τη σύνθεση τελειών άνθρακα με διάφορες πρόδρομες ενώσεις και την ανάπτυξη νανοπλατφορμών ικανών να στοχεύουν κύτταρα όγκου και να παράγουν μονήρες οξυγόνο.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρουσιάζονται οι κύριες αρχές της φωτοδυναμικής θεραπείας, εξετάζοντας τα βασικά χαρακτηριστικά αυτής της θεραπευτικής μεθόδου με έμφαση στους φωτοευαίσθητοποιητές. Επίσης, παρουσιάζονται αναλυτικά μερικές κοινές τεχνικές για τη σύνθεση των CQDs και GQDs, καθώς και οι ιδιότητές τους για εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας. Τέλος, εμφανίζονται οι πιο πρόσφατες εφαρμογές κβαντικών τελειών με βάση τον

άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία για διάφορους τύπους καρκίνου, προκειμένου να δοθεί μια νέα προοπτική στην εφαρμογή αυτών των ναουϊλικών στη θεραπεία και τη διάγνωση του καρκίνου.

Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 1^ο)

- [1]. Cancer today, <http://gco.iarc.fr/today/home>, Accessed 11th Jan 2024.
- [2]. Wang, J.; Wu, X.; Shen, P.; Wang, J.; Shen, Y.; Shen, Y.; Webster, T.J.; Deng, J. Applications of inorganic nanomaterials in photothermal therapy based on combinational cancer treatment. *Int. J. Nanomedicine* 2020, 15, 1903-1914. <https://doi.org/10.2147/IJN.S239751>
- [3]. Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K.A.; Foster, T.H.; Girotti, A.W.; Gollnick, S.O.; Hahn, S.M.; Hamblin, M.R.; Juzeniene, A.; Kessel, D.; Korbelik, M.; Moan, J.; Mroz, P.; Nowis, D.; Piette, J.; Wilson, B.C.; Golab, J. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011, 61, 250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
- [4]. Li, X.; Lee, S.; Yoon, J. Supramolecular photosensitizers rejuvenate photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.* 2018, 47 (4), 1174-1188. <https://doi.org/10.1039/C7CS00594F>
- [5]. Wu, J. The enhanced permeability and retention (EPR) effect: the significance of the concept and methods to enhance its application. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 771. <https://doi.org/10.3390/jpm11080771>
- [6]. Sciortino, A.; Cannizzo, A.; Messina, F. Carbon nanodots: a review—from the current understanding of the fundamental photophysics to the full control of the optical response. *C* 2018, 4, 67. <https://doi.org/10.3390/c4040067>
- [7]. Molaei, M.J. A review on nanostructured carbon quantum dots and their applications in biotechnology, sensors, and chemiluminescence. *Talanta* 2019, 196, 456-478. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.12.042>
- [8]. Wang, R.; Lu, K.-Q.; Tang, Z.-R.; Xu, Y.-J. Recent progress in carbon quantum dots: synthesis, properties and applications in photocatalysis. *J. Mater. Chem. A* 2017, 5 (8), 3717-3734. <https://doi.org/10.1039/C6TA08660H>
- [9]. Falara, P.P.; Zourou, A.; Kordatos, K.V. Recent advances in carbon dots/2-D hybrid materials. *Carbon* 2022, 195, 219-245. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2022.04.029>
- [10]. Cui, L.; Ren, X.; Sun, M.; Liu, H.; Xia, L. Carbon dots: synthesis, properties and applications. *Nanomaterials* 2021, 11, 3419. <https://doi.org/10.3390/nano11123419>
- [11]. Ghaffarkhah, A.; Hosseini, E.; Kamkar, M.; Sehat, A.A.; Dordanihaghghi, S.; Allahbakhsh, A.; Kuur, C.; Arjmand, M. Synthesis, applications, and prospects of graphene quantum dots: a comprehensive review. *Small* 2022, 18, 2102683. <https://doi.org/10.1002/smll.202102683>
- [12]. Kandasamy, G. Recent Advancements in Doped/Co-Doped Carbon Quantum Dots for Multi-Potential Applications. *C* 2019, 5, 24. <https://doi.org/10.3390/c5020024>

- [13]. Mansuriya, B.D.; Altintas, Z. Carbon Dots: Classification, Properties, Synthesis, Characterization, and Applications in Health Care—An Updated Review (2018–2021). *Nanomaterials* 2021, 11, 2525. <https://doi.org/10.3390/nano11102525>

Κεφάλαιο 2^ο:

Φωτοδυναμική θεραπεία (Photodynamic Therapy-PDT)

2.1. Εισαγωγή

Ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο αυξάνεται, ανεξάρτητα από την ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων και φαρμάκων. Με περίπου 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020 παγκοσμίως, ο καρκίνος αποτελεί κορυφαία απειλή [1]. Επομένως, υπάρχει τεράστια ανάγκη για μια νέα, αποτελεσματική, ελάχιστα επεμβατική και οικονομικά προσιτή θεραπεία. Θα μπορούσαν τα φωτοενεργά ναυσοσωματίδια που ενεργοποιούνται από την επίδραση ακτινοβολίας να αποτελέσουν «σωτηρία» για αυτήν την παγκόσμια πρόκληση;

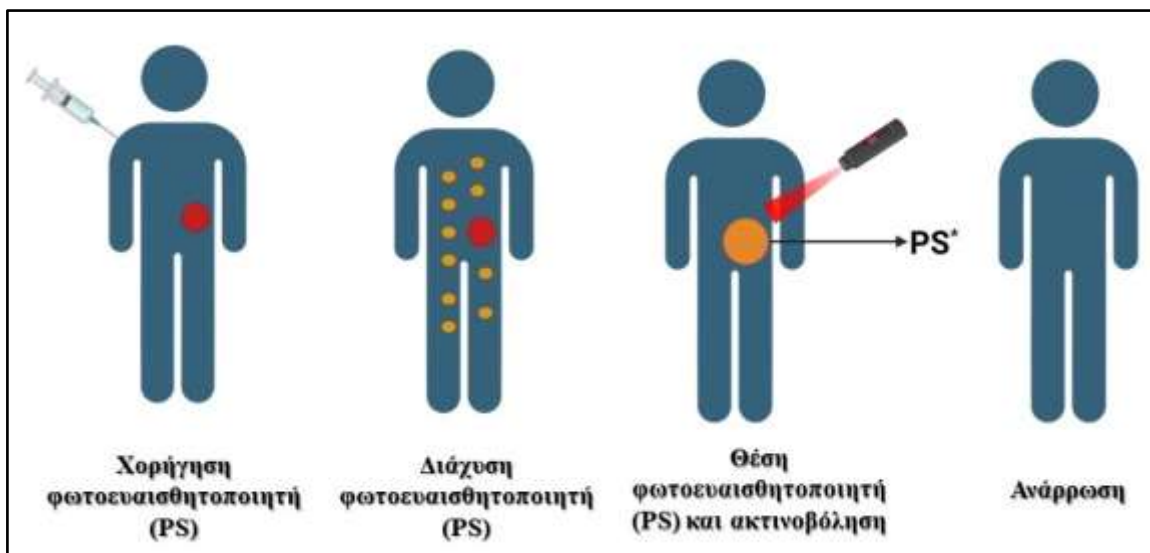
Νέες προσεγγίσεις για την οπτικοποίηση ιστών όγκου αναπτύχθηκαν τις δεκαετίες του 1940 και του 1960 [2-4] και οι πορφυρίνες μελετήθηκαν μαζί με ηωσίνη που ενεργοποιείται από το φως του ήλιου [5]. Ο Lipson χρησιμοποίησε αιματοπορφυρίνη ως ανιχνευτή όγκου [6]. Στη δεκαετία του 1970, χρησιμοποιήθηκαν πορφυρίνες και φλουορεσκεΐνη για την ανίχνευση και εξάλειψη των όγκων [7-8]. Έτσι γεννήθηκε η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT).

2.2. Βασικές αρχές φωτοδυναμικής θεραπείας

Η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί μια θεραπευτική μέθοδο για νεοπλασματικές και μη ασθένειες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες [9]. Αυτή η μορφή θεραπείας χρησιμοποιείται σε διάφορους ιατρικούς τομείς, όπως η δερματολογία, η οφθαλμολογία, η πνευμονολογία και η ουρολογία. Σε ότι αφορά τη θεραπεία του καρκίνου, η φωτοδυναμική θεραπεία έχει εφαρμοστεί σε περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος, του πνεύμονα, του οισοφάγου, του προστάτη και του εγκεφάλου [9-10]. Κλινικά, περιπτώσεις ακτινικών κερατώσεων (χρόνιες διαταραχές του δέρματος), εκφύλισης της ωχράς κηλίδας, αθηροσκλήρωσης, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, νόσου του Bowen (μία μορφή ενδοεπιδερμικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος), πεπτικού έλκους, περιοδοντίτιδας και βακτηριακών λοιμώξεων, έχουν αντιμετωπιστεί μέσω της χρήσης της φωτοδυναμικής θεραπείας [9-13].

Η φωτοδυναμική θεραπεία είναι μια διαδικασία που πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Αρχικά, μια ουσία που ονομάζεται φωτοευαισθητοποιητής (photosensitizer-PS) χορηγείται στους ασθενείς και εν συνεχεία, οι όγκοι ακτινοβολούνται με φως (Εικόνα 2.1). Σημειώνεται ότι κατά το στάδιο αυτό επηρεάζονται οι ακτινοβολούμενες περιοχές αποκλειστικά, ανεξάρτητα από τη δέσμευση του εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητή με φυσιολογικά (μη καρκινικά) κύτταρα. Η τάση των φωτοευαισθητοποιητών να συσσωρεύονται στους καρκινικούς ιστούς εξηγείται από τους ταχείς ρυθμούς παραγωγής των νεοπλασματικών

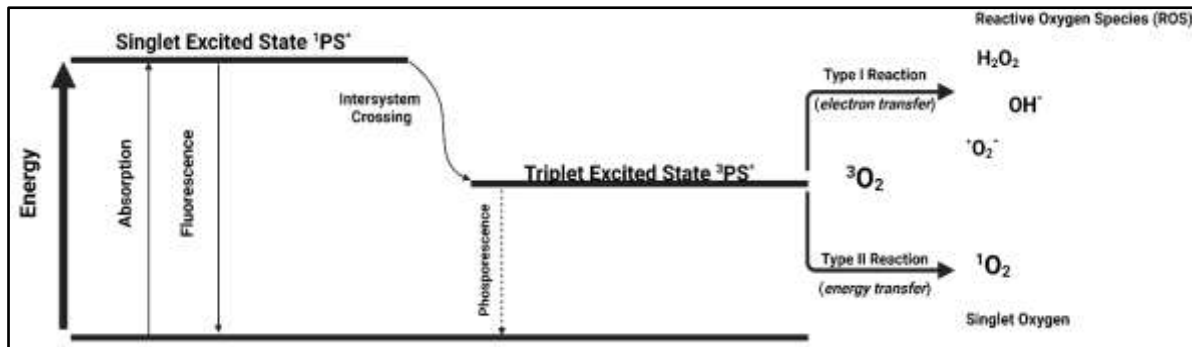
κυττάρων ή την έκκριση αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων. Άλλη πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι η ενισχυμένη έκφραση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) σε κακοήθη κύτταρα. Αυτοί οι υποδοχείς πρωτεΐνης αλληλεπιδρούν με τους φωτοευαισθητοποιητές, οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσής τους στους καρκινικούς ιστούς [9,14].



Εικόνα 2. 1. Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας PDT σε κλινικές εφαρμογές.

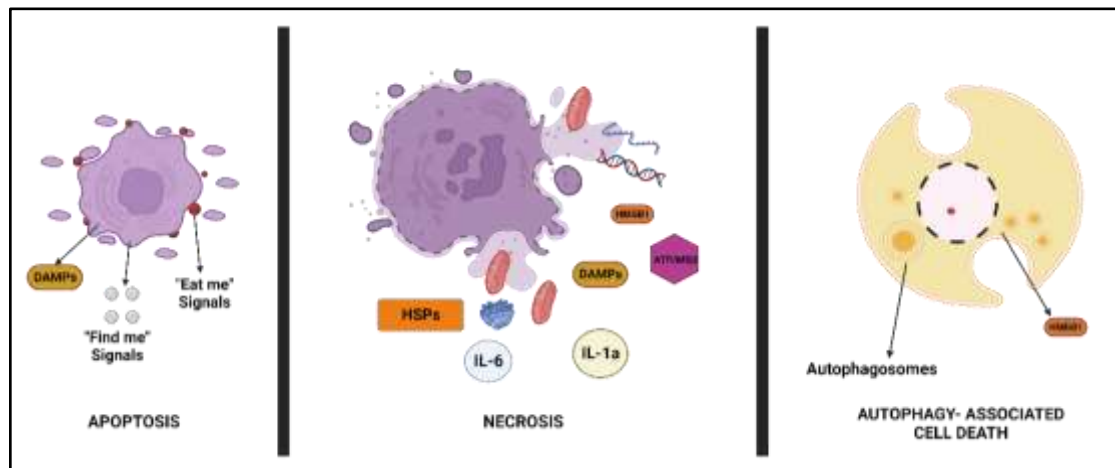
Κατά τη διάρκεια της φωτοδυναμικής θεραπείας λαμβάνουν χώρα τόσο φωτο-φυσικές όσο και φωτοχημικές αντιδράσεις (Εικόνα 2.2). Κατά κύριο λόγο, ο φωτοευαισθητοποιητής από τη θεμελιώδη κατάσταση (PS) διεγείρεται σε μονήρη κατάσταση ($^1PS^*$) κατά την απορρόφηση (absorption) της ακτινοβολίας. Η διεγερμένη κατάσταση είναι ασταθής και ο φωτοευαισθητοποιητής επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση απελευθερώνοντας ακτινοβολία, όπως φθορισμό (fluorescence) ή θερμότητα. Μια διαφορετική διαδρομή κάνει λόγο για διέγερση του φωτοευαισθητοποιητή από μονήρη σε τριπλή κατάσταση ($^3PS^*$), η οποία χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως διασυστημική διέλευση (intersystem crossing) και είναι πολύ σημαντική για τη φωτοδυναμική θεραπεία. Η επιστροφή στη θεμελιώδη κατάσταση μπορεί να επιτευχθεί μέσω της απελευθέρωσης ακτινοβολίας, όπως ο φωσφορισμός (phosphorescence) ή η θερμότητα. Στην τριπλή κατάσταση, ο φωτοευαισθητοποιητής συμμετέχει σε φωτοχημικές αντιδράσεις με κυτταρικά υποστρώματα για την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species-ROS), όπως H_2O_2 , ρίζες υδροξυλίου ($\bullet OH$) ή μονήρες οξυγόνο (1O_2). Η παραγωγή ROS υπάγεται στις αντιδράσεις τύπου I και απαιτεί την παρουσία μοριακού οξυγόνου (3O_2), προκειμένου να σχηματιστούν ελεύθερες ρίζες μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίων. Οι αντιδράσεις τύπου II αναφέρονται στη μεταφορά ενέργειας του μοριακού οξυγόνου για τη δημιουργία μονήρους οξυγόνου. Τα προϊόντα και των δύο τύπων είναι ζωτικής σημασίας για την

καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και η συμβολή κάθε τύπου αντίδρασης εξαρτάται από τον εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητή [9,15].



Εικόνα 2. 2. Τροποποιημένο διάγραμμα Jablonski.

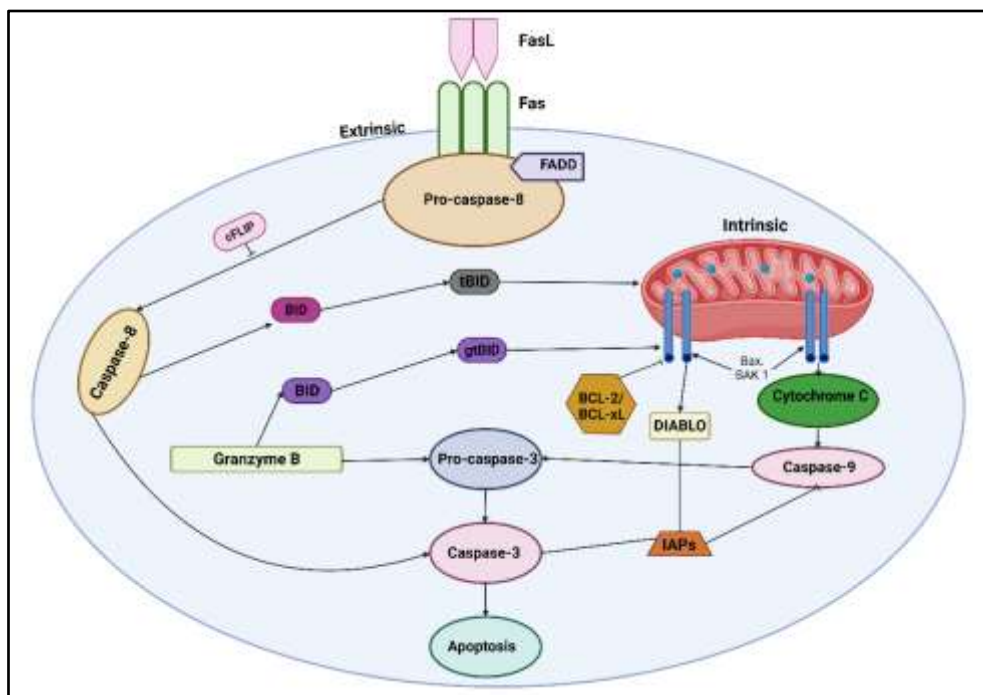
Το θεραπευτικό αποτέλεσμα προκύπτει μέσω τριών μηχανισμών: απόπτωση (apoptosis), νέκρωση (necrosis) και αυτοφαγία (autophagy) (Εικόνα 2.3). Πιο συγκεκριμένα, η απόπτωση είναι μια διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου πολλαπλών σταδίων, η οποία συνεπάγεται μια ακολουθία μορφολογικών και βιοχημικών μεταβολών. Μερικές από τις μορφολογικές κυτταρικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά την απόπτωση είναι η συμπύκνωση της χρωματίνης, ο κατακερματισμός του χρωμοσωμικού DNA, η συρρίκνωση των κυττάρων και η δημιουργία αποπτωτικών σωμάτων.



Εικόνα 2. 3. Σχηματική απεικόνιση μηχανισμών κυτταρικού θανάτου: απόπτωση (apoptosis), νέκρωση (necrosis) και αυτοφαγία (autophagy).

Σε ότι αφορά τη βιοχημεία, μια οικογένεια πρωτεασών, που ονομάζονται κασπάσες, ενεργοποιείται και απελευθερώνεται το κυτόχρωμα c, οδηγώντας σε αλλαγές στο κυτταρικό υπόστρωμα (Εικόνα 2.4). Αυτές οι πρωτεάσες δρουν ως καταλύτες σε υδρολυτικές αντιδράσεις. Η απόπτωση ενεργοποιείται από υποδοχείς θανάτου της κυτταρικής επιφάνειας, όπως τα «συμπλέγματα σηματοδότησης που προκαλούν θάνατο» (Death-Inducing Signaling

Complexes-DISCs). Η απόπτωση μπορεί επίσης να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, όπως χημικές ουσίες, ακτινοβολία ή θερμότητα. Ο ρόλος των μιτοχονδρίων είναι ζωτικής σημασίας στη διαδικασία της απόπτωσης, καθώς οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με την απόπτωση απελευθερώνονται μέσω αυτού του οργανιδίου. Η φωτοδυναμική θεραπεία ενεργοποιεί την απόπτωση με την καταστροφή των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών, όπως οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2 (B-cell lymphoma 2). Από την άλλη πλευρά, η νέκρωση αναφέρεται σε τυχαίο κυτταρικό θάνατο, που συμβαίνει ως αποτέλεσμα παθολογικών προσβολών ή χαμηλών επιπέδων ενέργειας λόγω της εξάντλησης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (Adenosine Triphosphate-ATP). Ο πυκνωτικός πυρήνας, η κυτταροπλασματική διόγκωση και η σταδιακή αποσύνθεση της πλασματικής μεμβράνης είναι τα κύρια μορφολογικά χαρακτηριστικά αυτού του μη προγραμματισμένου μηχανισμού κυτταρικού θανάτου.

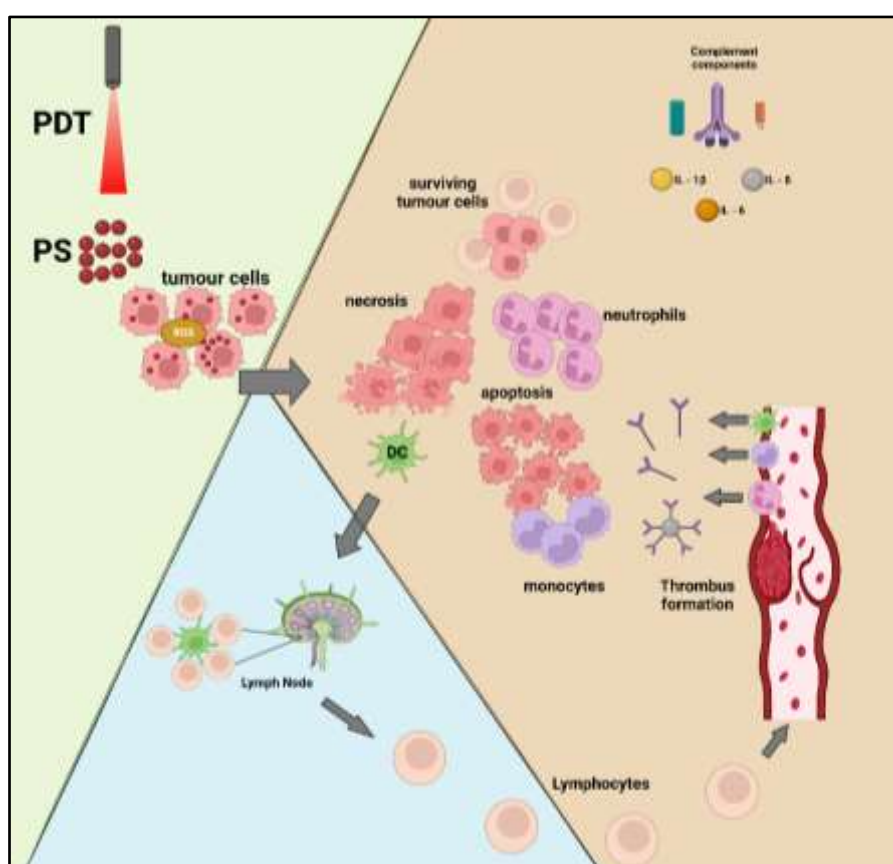


Εικόνα 2. 4. Σχηματική απεικόνιση έναρξης μηχανισμού απόπτωσης από κασπάσες [16].

Στη νέκρωση, απελευθερώνονται προφλεγμονώδη μόρια και ενδοκυτταρικό περιεχόμενο, οδηγώντας σε φλεγμονώδη αντίδραση. Σε βιοχημικό επίπεδο, ο κατακερματισμός του DNA, η απελευθέρωση του κυτοχρώματος c και η απουσία ενεργοποίησης της κασπάσης περιγράφουν τη διαδικασία της νέκρωσης. Σημειώνεται ότι απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις φωτοευαισθητοποιητή και ακτινοβολίας, προκειμένου να επιτευχθεί νέκρωση. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο να θεωρείται η απόπτωση ως ένας προτιμώμενος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου, λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητάς της.

Η αυτοφαγία καταλήγει στον κυτταρικό θάνατο μέσω της καταστροφής των οργανιδίων του κυττάρου. Ο ρόλος αυτού του μηχανισμού είναι να διατηρεί την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής, της καταστροφής και της ανακύκλωσης των κυτταρικών προϊόντων. Στην αυτοφαγία, σχηματίζεται μια δομή διπλής μεμβράνης που ονομάζεται αυτοφαγόσωμα, η οποία παγιδεύει τα περιεχόμενα της επιθυμητής κυτταρικής περιοχής σε ένα κυστίδιο και τα μεταφέρει στο λυσόσωμα. Στη συνέχεια, σχηματίζεται ένα αυτοφαγολυσόσωμα, το οποίο αποδομείται από λυσοσωμικές υδρολάσες. Η αυτοφαγία μπορεί επίσης να παρέχει θρεπτικά συστατικά σε ζωτικές διεργασίες προερχόμενα από περιττές διεργασίες μέσω αυτής της διαδρομής, σε περιπτώσεις αστίας ή στρες. Η φωτοδυναμική θεραπεία δύναται να ενεργοποιήσει αυτή τη διαδρομή μέσω της παραγωγής ROS και η αυτοφαγία δεν εξαρτάται από το οργανίδιο-στόχο του φωτοευαισθητοποιητή, όπως τα μιτοχόνδρια, το ενδοπλασματικό δίκτυο ή τα λυσοσώματα. Γενικά, ο μηχανισμός του κυτταρικού θανάτου επηρεάζεται κυρίως από: (α) τον τύπο του κυττάρου, (β) τον χρησιμοποιούμενο φωτοευαισθητοποιητή και (γ) τη δόση της ακτινοβολίας [9,17-18].

Εφόσον η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στη συμβολή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου, είναι απαραίτητο να διερευνηθεί λεπτομερώς η αντικαρκινική της δράση (Εικόνα 2.5).



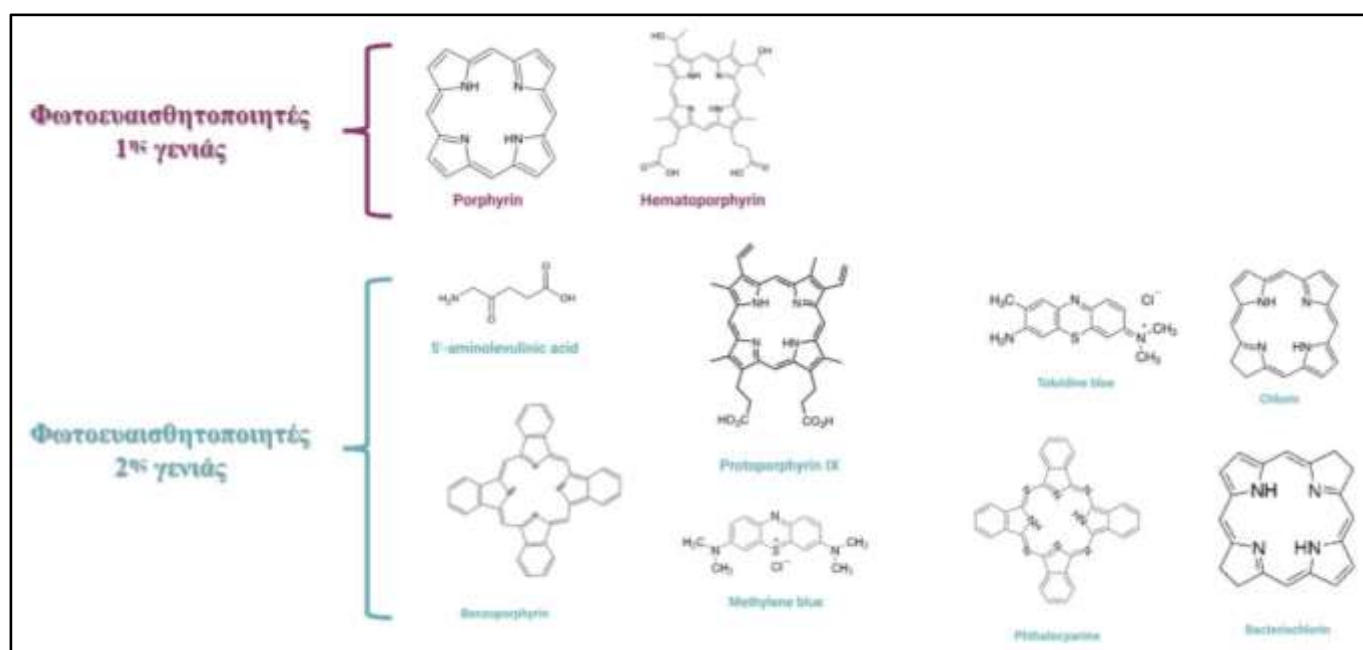
Εικόνα 2. 5. Σχηματική απεικόνιση της αντικαρκινικής δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας: άμεση καταστροφή καρκινικών κυττάρων, αγγειακή βλάβη, ανοσία [9].

Ένας προτεινόμενος αντικαρκινικός μηχανισμός είναι η άμεση καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, που βασίζεται στην απόπτωση, τη νέκρωση και την αυτοφαγία. Μια εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η αγγειακή βλάβη μέσω της καταστροφής των κυττάρων του αίματος, λόγω της παραγωγής ROS, οδηγώντας σε ανεπαρκή παροχή θρεπτικών ουσιών στα καρκινικά κύτταρα. Η ανάπτυξη του όγκου καθυστερεί ως αποτέλεσμα της ανάπτυξης θρόμβων, αγγειοσυστολής και νέκρωσης, που προκαλούνται από τη φωτοδυναμική θεραπεία. Σε αντίθεση με άλλες θεραπείες για τον καρκίνο, η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ανοσία, η οποία αποδεικνύεται από την αύξηση των λευκοκυττάρων στον καρκινικό ιστό και την υπερέκφραση των πρωτεϊνών θερμικού σοκ (Heat Shock Proteins-HSPs) [19].

2.3. Φωτοευαισθητοποιητές (Photosensitizers-PS)

Ένας φωτοευαισθητοποιητής πρέπει να πληροί ορισμένες προϋποθέσεις, προκειμένου να μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Ειδικότερα, είναι σημαντικό ένας φωτοευαισθητοποιητής να παρουσιάζει επιλεκτικότητα. Αυτή η προδιαγραφή διασφαλίζει ότι το φάρμακο θα συσσωρευτεί κυρίως στα καρκινικά κύτταρα του όγκου. Ωστόσο, είναι πιθανό να βελτιωθεί περαιτέρω η επιλεκτικότητα του φωτοευαισθητοποιητή μέσω της δέσμευσής του σε μοριακά συστήματα μεταφοράς. Αυτά τα συστήματα παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με τον καρκινικό ιστό και κατά συνέπεια, η ακτινοβολία θα εστιάζεται σε έναν καθορισμένο όγκο. Η επιτυχία της θεραπείας σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την κορυφή απορρόφησης του φωτοευαισθητοποιητή. Κατά κύριο λόγο, ο φωτοευαισθητοποιητής πρέπει να απορροφά στην περιοχή μήκους κύματος 600-800 nm. Αυτό το εύρος μήκους κύματος αποτελεί το «οπτικό παράθυρο» για τη φωτοδυναμική θεραπεία, όπου η διείσδυση στους ιστούς είναι υψηλή και εξασφαλίζεται επαρκής ενέργεια για την παραγωγή μονήρους οξυγόνου [20]. Επιπλέον, ο φωτοευαισθητοποιητής πρέπει να είναι μη τοξικός, χαμηλού κόστους, εύκολα παραγόμενος και να παραμένει σταθερός κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης. Σημειώνεται ότι είναι υψίστης σημασίας ο εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητής από το σώμα, προκειμένου να αποφεύγεται το πρόβλημα της φωτοευαισθησίας. Η αντίσταση στη φωτολευκανση είναι ένα απαραίτητο χαρακτηριστικό που πρέπει να διαθέτει ένας φωτοευαισθητοποιητής, έτσι ώστε να μην καταστρέφεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ένα ακόμη επιθυμητό χαρακτηριστικό που πρέπει ένας φωτοευαισθητοποιητής να διαθέτει είναι ο φθορισμός, καθώς η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο και ο καρκινικός ιστός μπορεί να οπτικοποιηθεί, προστατεύοντας ταυτόχρονα τον φυσιολογικό ιστό. Τέλος, ο φωτοευαισθητοποιητής δεν πρέπει να είναι μεταλλαξιόγόνος και δεν πρέπει να λειτουργεί ανασταλτικά ως προς άλλες θεραπείες, όπως η χημειοθεραπεία ή η χειρουργική επέμβαση [9-10,14,20-21].

Σύμφωνα με τις ιδιότητές τους και την ερευνητική πρόοδο, οι φωτοευαισθητοποιητές ταξινομούνται σε τρεις κύριες γενιές. Η πρώτη γενιά φωτοευαισθητοποιητών περιλαμβάνει το Photofrin, επίσης γνωστό ως πορφιμερικό νάτριο, και άλλα υδατοδιαλυτά παράγωγα αιματοπορφυρίνης (Εικόνα 2.6), ενώ χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του στόματος, του εγκεφάλου και του πνεύμονα. [22]. Οι φωτοευαισθητοποιητές αυτής της γενιάς χαρακτηρίζονται από πολύπλοκη δομή, που καθιστά τη διαδικασία σύνθεσης αρκετά δύσκολη, τόσο από πλευράς κόστους όσο και χρόνου. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες εμφανίζουν χαμηλό ρυθμό απορρόφησης ακτινοβολίας στα 630 nm, με αποτέλεσμα την περιορισμένη διείσδυση σε βαθύτερους ιστούς. Η μακροχρόνια φωτοευαισθησία του δέρματος αποτελεί την πιο σημαντική παρενέργεια. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, προέκυψε επείγουσα ανάγκη χρήσης μιας ανεπτυγμένης κατηγορίας φωτοευαισθητοποιητών [9-10].



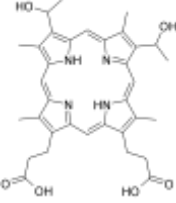
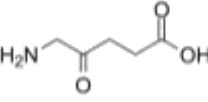
Εικόνα 2. 6. Δομές διάφορων φωτοευαισθητοποιητών 1ης και 2ης γενιάς που χρησιμοποιούνται στη φωτοδυναμική θεραπεία [23].

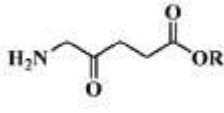
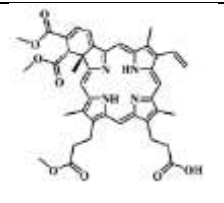
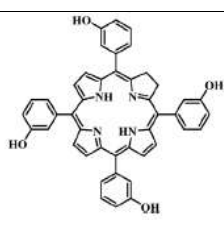
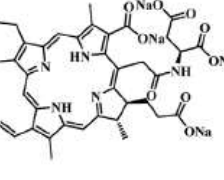
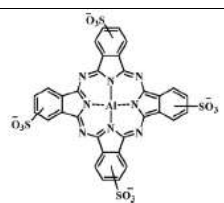
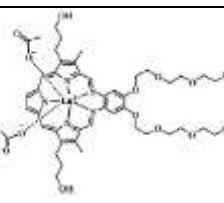
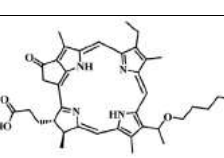
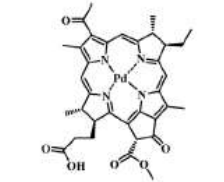
Η δεύτερη γενιά φωτοευαισθητοποιητών περιλαμβάνει πορφυρίνες, χλωρίνες, βακτηριοχλωρίνες, φθαλοκυανίνες και μεταλλοφθαλοκυανίνες (Εικόνα 2.6). Οι περισσότερες από αυτές τις ενώσεις διαθέτουν κυκλική τετραπυρρολική δομή. Στη δερματολογία χρησιμοποιείται ευρέως το 5-αμινολεβουλινικό οξύ (5-aminolevulinic acid - 5 ALA), το οποίο είναι βιολογικός πρόδρομος της πρωτοπορφυρίνης IX (PPIX). Οι φωτοευαισθητοποιητές αυτής της κατηγορίας είναι καθαρές ενώσεις και λιγότερο τοξικές από αυτές της προηγούμενης γενιάς φωτοευαισθητοποιητών. Παρουσιάζουν επίσης ικανοποιητική απορρόφηση στο εύρος 650-800 nm. Οι φωτοευαισθητοποιητές δεύτερης γενιάς παρουσιάζουν επίσης μεγαλύτερη

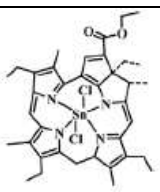
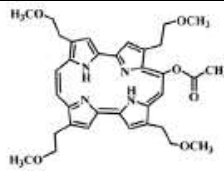
εκλεκτικότητα ιστών και λόγω των μεγαλύτερων μηκών κύματος απορρόφησης, μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη στόχευση βαθύτερων ιστών [24]. Επιπλέον, ορισμένοι φωτοευαισθητοποιητές δεύτερης γενιάς έχουν σχεδιαστεί, προκειμένου να στοχεύουν συγκεκριμένες κυτταρικές λειτουργίες [25], για παράδειγμα συζεύξεις DLC-πορφυρίνης, οι οποίες εντοπίζονται κατά προτίμηση στα μιτοχόνδρια [24]. Επιπλέον, ορισμένοι βιοσυζευγμένοι φωτοευαισθητοποιητές έχουν επίσης προταθεί για απεικόνιση και θεραπεία του καρκίνου [26].

Η τρίτη γενιά φωτοευαισθητοποιητών σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη νανοτεχνολογία και τη γονιδιακή μηχανική. Αυτή η κατηγορία είναι η πιο πρόσφατη που αναπτύχθηκε στον τομέα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Ο κύριος στόχος αυτής της νέας γενιάς φωτοευαισθητοποιητών είναι να ενισχύσει την επιλεκτικότητά τους μέσω της ανάπτυξης της παροχής και της διαλυτότητας του φαρμάκου. Παράλληλα, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου επιτυγχάνεται με τη χρήση φωτοευαισθητοποιητών τρίτης γενιάς. Τα νανοσωματίδια αντιπροσωπεύουν αυτή τη γενιά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φωτοευαισθητοποιητές ή να συμβάλουν στην ανάπτυξη φωτοευαισθητοποιητών μέσω σύζευξης με αντισώματα ή πεπτιδία. Εναλλακτικά, οι φωτοευαισθητοποιητές μπορούν να ενθυλακωθούν σε λιποσώματα, σε νανοσωματίδια χρυσού, σε βιοαποδομήσιμα νανοσωματίδια με βάση πολυμερή ή κβαντικές τελείες και ως εκ τούτου, επιτυγχάνουν υψηλή εκλεκτικότητα και ευαισθησία [9-10]. Στον Πίνακα 2.1 παρουσιάζονται ορισμένοι από τους φωτοευαισθητοποιητές που εφαρμόζονται σε κλινικές δοκιμές.

Πίνακας 2. 1. Λίστα ορισμένων φωτοευαισθητοποιητών σε κλινικές δοκιμές.

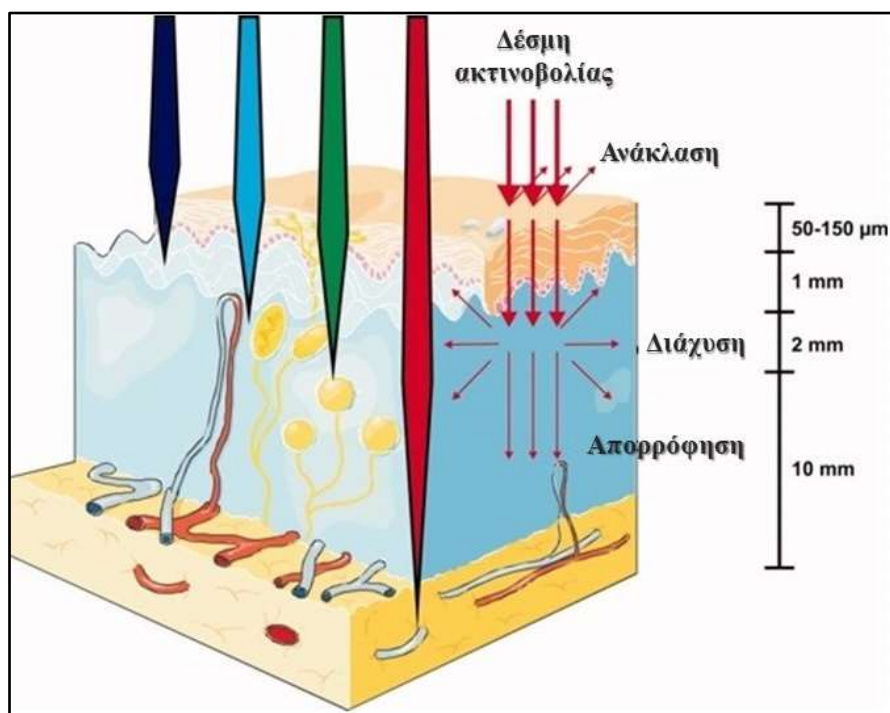
Δομή	Φωτοευαισθητοποιητής (εμπορική ονομασία)	λ , nm (ϵ , $M^{-1}cm^{-1}$)	Τύπος καρκίνου	Καθεστώς κλινικών δοκιμών
Φωτοευαισθητοποιητές 1^{ης} γενιάς				
<u>Hematoporphyrin</u>				
	Photofrin	630 (3×10^3)	Πνεύμονα, οισοφάγου, ουροδόχου κύστης, ωοθηκών	Εγκεκριμένο παγκοσμίως
Φωτοευαισθητοποιητές 2^{ης} γενιάς				
<u>Protoporphyrin prodrug</u>				
	Levulan	635 ($< 10^4$)	Δέρματος, ουροδόχου κύστης, εγκεφάλου, οισοφάγου	Εγκεκριμένο παγκοσμίως

	Metvixia		Δέρματος, ουροδόχου κύστης	Η.Π.Α., Ε.Ε., Ν. Ζηλανδία, Αυστραλία
	Benzvix		Καρκίνος του γαστρεντερικού	Όχι εγκεκριμένο
<u>Benzoporphyrin</u>				
	Visudyne	689-693 (3.5×10^4)	Οφθαλμολογικός, παγκρέατος, δέρματος	Η.Π.Α., Ε.Ε., Καναδάς
<u>Chlorins</u>				
	Foscan	652 (3×10^4)	Εγκεφάλου, προστάτη, παγκρέατος	Ε.Ε.
	Aptocine/Laserphyrin	664 (4.5×10^4)	Πνεύμονα και συμπαγείς όγκοι	Ιαπωνία
<u>Phthalocyanine</u>				
	Photosens	675 (1.1×10^5)	Διάφοροι τύποι καρκίνου	Ρωσία
<u>Texaftrins</u>				
	Antrin	732 (4.2×10^4)	Προστάτη	Ολοκληρώθηκαν
<u>Pheophorbide-a</u>				
	Photochlor	665 nm (4.75×10^4)	Πνευμόνων	Κλινικές δοκιμές
	Tookad/WST09	763 ($>10^5$)	Προστάτη	

Purpurin				
	Photrex	660 (2.8×10^4)	Μαστού, βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, προστάτη	Η.Π.Α. (Φάση II)
Porphycene				
	ATMPn	610-650 (5×10^4)	Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος	Γερμανία

2.4. Ακτινοβολία

Οι πηγές ακτινοβολίας αποτελούν τον σημαντικότερο παράγοντα σε αυτή τη μορφή θεραπείας, καθώς καθορίζουν το βάθος διείσδυσης και το είδος του φωτοευαισθητοποιητή που θα επιλεγεί (Εικόνα 2.7).



Εικόνα 2. 7. Διάδοση ακτινοβολίας με διάφορα μήκη κύματος μέσω ιστών [9].

Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι το αποδεκτό εύρος μηκών κύματος για την εξέταση ιστών βρίσκεται μεταξύ των 600 και των 1200 nm. Συγκεκριμένα, η ακτινοβολία που χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα μήκη κύματος παρουσιάζει τη μέγιστη απορρόφηση, καθώς και ενισχυμένη ενέργεια, σύμφωνα με την Κβαντική Θεωρία του Planck ($E = hc/\lambda$). Η χαμηλότερη αποδεκτή τιμή των 600 nm προσδιορίζεται σύμφωνα με το γεγονός ότι τα ενδογενή μόρια, όπως η

αιμοσφαιρίνη, απορροφούν ακτινοβολία σε χαμηλότερες τιμές μήκους κύματος [14]. Ωστόσο, σε αυτό το μήκος κύματος, παρατηρείται ανεπαρκές βάθος διείσδυσης. Αυτό το βάθος είναι χρήσιμο στη θεραπεία δερματικών βλαβών. Διαφορετικά, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερα μήκη κύματος. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της παραγωγής μονήρους οξυγόνου, το μέγιστο αποδεκτό μήκος κύματος είναι 800 nm. Αυτή η τιμή προκύπτει από την περιορισμένη ενέργεια σε αυτά τα επίπεδα μήκους κύματος για τη δημιουργία του κυτταροτοξικού μορίου.

Η επιλογή της κατάλληλης πηγής ακτινοβολίας βασίζεται στην ικανότητα του εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητή να απορροφήσει σε αυτό το μήκος κύματος, το μέγεθος, τη θέση και την προσβασιμότητα των όγκων, καθώς και το κόστος [9,14].

2.5. Οξυγόνο και διάρκεια ακτινοβολήσης

Το οξυγόνο αποτελεί σημαντικό παράγοντα σε αυτό το είδος θεραπείας. Η παρουσία του ενεργοποιείται με την τριπλή κατάσταση του φωτοευαισθητοποιητή και, μέσω καθορισμένων ενεργειακών οδών, παράγονται δραστικά είδη οξυγόνου (ROS). Αυτά τα είδη είναι υπεύθυνα για τη βλάβη των καρκινικών κυττάρων. Κατά την ακτινοβολήση, το οξυγόνο εξαντλείται και αυτό μπορεί να μετρηθεί είτε με το κλάσμα υποξικών κυττάρων στον όγκο αμέσως μετά την φωτοδυναμική θεραπεία είτε με απευθείας μέτρηση της τάσης οξυγόνου των ιστών κατά την ακτινοβολήση, με τη βοήθεια ηλεκτροδίων οξυγόνου [14].

Μια άλλη σημαντική παράμετρος για τη θεραπεία είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της ακτινοβολήσης. Δηλαδή, εάν ο χρόνος μεταξύ αυτών των δύο σταδίων είναι μεγάλος, ο φωτοευαισθητοποιητής έχει τη δυνατότητα να διαχέεται από τους φυσιολογικούς ιστούς και κατά συνέπεια, να συσσωρεύεται στα καρκινικά κύτταρα. Σε αυτή την περίπτωση, οι φωτοτοξικές παρενέργειες ελαχιστοποιούνται. Ωστόσο, η ακτινοβολήση λίγο μετά τη χορήγηση του φωτοευαισθητοποιητή θα προκαλέσει αποτελεσματικότερη αγγειακή βλάβη, λόγω της ύπαρξης φωτοευαισθητοποιητικού φαρμάκου στα αιμοφόρα αγγεία [9].

2.6. Τρέχοντες περιορισμοί φωτοδυναμικής θεραπείας

Παρά την αξιοσημείωτη επιτυχία των φωτοευαισθητοποιητών δεύτερης γενιάς, οι εκτεταμένες κλινικές εφαρμογές τους περιορίζονται από το γεγονός ότι οι περισσότεροι από αυτούς τείνουν να συσσωρεύονται στο δέρμα και τα μάτια, οδηγώντας σε φωτοτοξικότητα και φωτοευαισθησία για παρατεταμένες περιόδους. Επομένως, η εκλεκτικότητα των όγκων επιτυγχάνεται σπάνια. Επιπλέον, οι περισσότεροι φωτοευαισθητοποιητές έχουν υδρόφοβα εκτεταμένα π δίκτυα, και έτσι τείνουν να συσσωματώνονται σε υδατικά μέσα. Τέλος, η ευρεία εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας ως ανεξάρτητης θεραπείας περιορίζεται επίσης από

το γεγονός ότι δεν είναι πολύ επιτυχής για βαθείς και εκτεταμένους όγκους, καθώς και για όγκους που έχουν προκαλέσει μετάσταση σε πολλαπλά όργανα [23].

Ως εκ τούτου, επί του παρόντος η έρευνα επικεντρώνεται στην ανάπτυξη φωτοευαισθητοποιητών τρίτης γενιάς, οι οποίοι μπορούν να ξεπεράσουν τα μειονεκτήματα της διαλυτότητας και της φωτοτοξικότητας στα φυσιολογικά κύτταρα. Εκτεταμένες τροποποιήσεις στη δομή των φωτοευαισθητοποιητών, όπως η σύζευξη με πεπτίδια και αντιγόνα κυτταρικής στόχευσης, έχουν αξιολογηθεί ώστε να επιτρέπουν τον στοχευμένο εντοπισμό του εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητή στη θέση του όγκου [26]. Η νανοτεχνολογία έχει επίσης ενσωματωθεί στη φωτοδυναμική θεραπεία, προκειμένου να επιτρέψει την καλύτερη σύζευξη και τη στοχευμένη παροχή των φωτοευαισθητοποιητών.

Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 2^ο)

- [1]. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Parkin, D.M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer* 2021, 149, 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- [2]. Macdonald, I.J.; Dougherty, T.J. Basic principles of photodynamic therapy. *Phthalocyanines* 2001, 5, 105-129. <https://doi.org/10.1002/jpp.328>
- [3]. Figge, F.H.J.; Weiland, G.S.; Manganiello, L.O.J. Cancer detection and therapy. affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. *Exp. Biol. Med.* 1948, 68, 640-641. <https://doi.org/10.3181/00379727-68-16580>
- [4]. Rasmussen-Taxdal, D.S.; Ward, G.E.; Figge, F.H. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. *Surg. Forum* 1955, 5, 619-624. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1955\)8:1<78::AID-CNCR2820080109>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1955)8:1<78::AID-CNCR2820080109>3.0.CO;2-L)
- [5]. Jesionek, A.; Tappeiner, H. Zur behandlung der haufcarcinome mit fluorescierenden stoffen. *Deut. Arch. Klin. Med.* 1904, 82, 223-227.
- [6]. Lipson, R.L.; Baldes, E.J.; Olsen, A.M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. *J. Natl. Cancer Inst.* 1961, 26, 1-11.
- [7]. Dougherty, T.J. Activated dyes as antitumor agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 1974, 52, 1333-1336. <https://doi.org/10.1093/jnci/52.4.1333>
- [8]. Dougherty, T.J. A brief history of clinical photodynamic therapy development at Roswell Park Cancer Institute. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 1996, 14, 219-221. <https://doi.org/10.1089/clm.1996.14.219>
- [9]. Agostinis, P.; Berg, K.; Cengel, K.A.; Foster, T.H.; Girotti, A.W.; Gollnick, S.O.; Hahn, S.M.; Hamblin, M.R.; Juzeniene, A.; Kessel, D.; Korbelik, M.; Moan, J.; Mroz, P.; Nowis, D.; Piette, J.; Wilson, B.C.; Golab, J. Photodynamic therapy of cancer: An update. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2011, 61, 250-281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
- [10]. Tampa, M.; Sarbu, M.; Matei, C.; Mitran, C.; Mitran, M.; Caruntu, C.; Constantin, C.; Neagu, M.; Georgescu, S. Photodynamic therapy: A hot topic in dermatology-oncology (Review). *Oncology Letters* 2019, 17 (5), 4085-4093. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9939>
- [11]. Kharkwal, G.B.; Sharma, S.K.; Huang, Y.-Y.; Dai, T.; Hamblin, M.R. Photodynamic therapy for infections: Clinical applications. *Lasers Surg. Med.* 2011, 43, 755-767. <https://doi.org/10.1002/lsm.21080>

- [12]. Newman, D. Photodynamic therapy: current role in the treatment of chorioretinal conditions. *Eye* 2016, 30, 202–210. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.251>
- [13]. Lovell, J.F.; Liu, T.W.B.; Chen, J.; Zheng, G. Activatable Photosensitizers for Imaging and Therapy. *Chemical Reviews* 2010, 110 (5), 2839-2857. <https://doi.org/10.1021/cr900236h>
- [14]. Hasan, T.; Moor, A.C.E.; Ortel, B. Chapter 36/photodynamic therapy of cancer, SECTION 11 Principles of Radiation Oncology. [Available Online]. <http://www.cytoluminator.com/cancer-photodynamic-therapy/PHOTODYNAMIC%20THERAPY%20of%20cancer%20general.pdf>
- [15]. Chen, J.; Fan, T.; Xie, Z.; Zeng, Q.; Xue, P.; Zheng, T.; Chen, Y.; Luo, X.; Zhang, H. Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: Status and challenges. *Biomaterials* 2020, 237, 119827. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119827>
- [16]. Aziz, M.; Jacob, A.; Wang, P. Revisiting caspases in sepsis. *Cell Death Dis* 2014, 5, e1526. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.488>
- [17]. Mroz, P.; Yaroslavsky, A.; Kharkwal, G.B.; Hamblin, M.R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer. *Cancers* 2011, 3, 2516-2539. <https://doi.org/10.3390/cancers3022516>
- [18]. Oleinick, N.L.; Morris, R.L.; Belichenko, I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. *Photochem Photobiol Sci* 2002, 1, 1–21. <https://doi.org/10.1039/b108586g>
- [19]. Chiaviello, A.; Postiglione, I.; Palumbo, G. Targets and Mechanisms of Photodynamic Therapy in Lung Cancer Cells: A Brief Overview. *Cancers* 2011, 3, 1014-1041. <https://doi.org/10.3390/cancers3011014>
- [20]. Plaetzer, K.; Krammer, B.; Berlanda, J. et al. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects. *Lasers Med Sci* 2009, 24, 259–268. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0539-1>
- [21]. Prasad, P.N. Light-activated therapy: photodynamic therapy. In: *Introduction to Biophotonics*, P.N. Prasad (Ed.), 2003. <https://doi.org/10.1002/0471465380.ch12>
- [22]. Park, J.; Lee, Y.K.; Park, I.K.; Hwang, S.R. Current limitations and recent progress in nanomedicine for clinically available photodynamic therapy. *Biomedicines* 2021, 9, 85. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010085>

- [23]. Gunaydin, G.; Gedik, M.E.; Ayan, S. Photodynamic therapy-current limitations and novel approaches. *Front. Chem.* 2021, 9, 691697. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.691697>
- [24]. Kou, J.; Dou, D.; Yang, L. Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. *Oncotarget* 2017, 8, 81591-81603. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20189>
- [25]. Yu, C.Y.Y.; Xu, H.; Ji, S.; Kwok, R.T.K.; Lam, J.W.Y.; Li, X.; et al. Mitochondrion-anchoring photosensitizer with aggregation-induced emission characteristics synergistically boosts the radiosensitivity of cancer cells to ionizing radiation. *Adv. Mat.* 2017, 29, 1606167. <https://doi.org/10.1002/adma.201606167>
- [26]. Simões, J.C.S.; Sarpaki, S.; Papadimitroulas, P.; Therrien, B.; Loudos, G. Conjugated photosensitizers for imaging and PDT in cancer research. *J. Med. Chem.* 2020, 63, 14119-14150. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00047>

Κεφάλαιο 3^ο:

Κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα (*carbon-based quantum dots*)

3.1. Δομή και ιδιότητες κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα

Οι τελείες άνθρακα (CDs) θεωρούνται ένα είδος νανοϋλικού που κυριαρχείται από 0D άνθρακα με μέγεθος μικρότερο από 20 nm, που αποτελείται από σκελετό άνθρακα sp^2/sp^3 και άφθονες λειτουργικές ομάδες/αλυσίδες πολυμερών. Ο μεγάλος αριθμός επιφανειακών ομάδων/αλυσίδων πολυμερών έχει ως αποτέλεσμα την εξαιρετική διαλυτότητά τους στο νερό ή σε οργανικούς διαλύτες και τις καθιστά ιδανικές για συνδυασμό με άλλα πολυμερή υλικά χωρίς διαχωρισμό φάσεων.

Οι τελείες άνθρακα αποτελούν παραγωγούς μονήρους οξυγόνου, είναι ανθεκτικές στην αποδόμηση παρουσία ακτινοβολίας και τη φωτολεύκανση. Ακόμη, χαρακτηρίζονται από φωτοφωταύγεια υψηλής κβαντικής απόδοσης, χαμηλή τοξικότητα, χαμηλό κόστος παραγωγής και εξαιρετική βιοσυμβατότητα. Οι τελείες άνθρακα περιλαμβάνουν κβαντικές τελείες γραφενίου (*graphene quantum dots-GQDs*), κβαντικές τελείες άνθρακα (*carbon quantum dots-CQDs*), νανοτελείες άνθρακα (*carbon nanodots-CNDs*) και τελείες ανθρακούχου πολυμερούς (*carbonized polymer dots-CPDs*), οι οποίες ταξινομούνται σύμφωνα με τη συγκεκριμένη δομή του πυρήνα άνθρακα, τις επιφανειακές ομάδες και τις ιδιότητες [1-6]. Λαμβάνοντας αυτά υπόψη, οι τελείες άνθρακα μπορούν να ομαδοποιηθούν ανάλογα με τη δομή τους, την πρόδρομη ένωση, την κρυσταλλικότητα, την περιεκτικότητα σε πολυμερή, τη μέθοδο σύνθεσης και τις κύριες ιδιότητες, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3. 1. Τυπικές ομάδες τελειών άνθρακα.

	GQDs	CQDs	CNDs	CPDs
Δομή	Φύλλα γραφενίου Δισκοειδές σχήμα	Σφαιρικό και διαθέτει εμφανή κρυσταλλικά πλέγματα και χημικές ομάδες στην επιφάνεια	Υψηλός βαθμός ενανθράκωσης με ορισμένες χημικές ομάδες στην επιφάνεια	Υβριδική δομή πολυμερούς/άνθρακα με άφθονες επιφανειακές λειτουργικές ομάδες/αλυσίδες πολυμερών και πυρήνα άνθρακα
Πρόδρομη ένωση	Γραφίτης, νανοσωλήνες άνθρακα	Οργανικές ενώσεις	Οργανικές ενώσεις	Οργανικές ενώσεις, πολυμερή
Κρυσταλλικότητα	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
Περιεχόμενο σε πολυμερή	Όχι	Όχι	Όχι	Ναι
Μέθοδος σύνθεσης	Top-down	Bottom-up	Bottom-up	Bottom-up

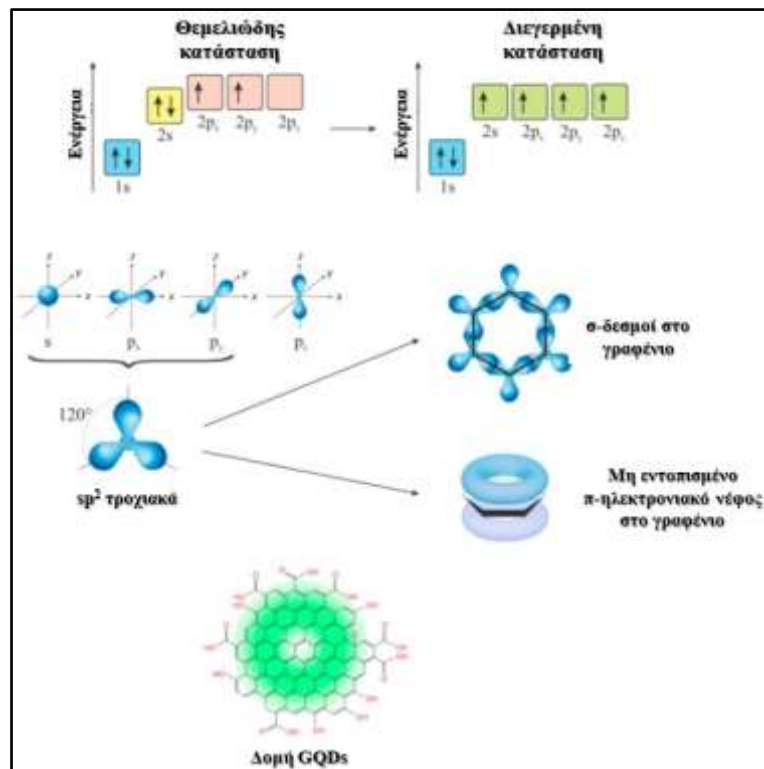
Ιδιότητες	Φαινόμενο κβαντικού περιορισμού	Φωταύγεια εγγενούς κατάστασης και φαινόμενο κβαντικού περιορισμού	Φωτοφωταύγεια, όχι φαινόμενο κβαντικού περιορισμού	Υψηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο/άζωτο, εξαιρετική διαλυτότητα σε πολικούς και μη διαλύτες, εξαιρετική φωτοφωταύγεια και κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου
-----------	---------------------------------	---	--	--

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής εργασίας ωστόσο, δόθηκε έμφαση στις κβαντικές τελείες άνθρακα και στις κβαντικές τελείες γραφενίου, καθώς είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενες τελείες άνθρακα σε εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας.

3.1.1. Κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs)

Οι κβαντικές τελείες γραφενίου παρήχθησαν για πρώτη φορά το 2008 από τους Ronomarenko et al. [7]. Αργότερα, το γραφένιο σε υπόστρωμα Si διαμορφώθηκε με λιθογραφία δέσμης ηλεκτρονίων [8]. Στη συνέχεια, αναπτύχθηκε ένας μεγάλος αριθμός συνθετικών μεθόδων (βλ. παράγραφο 3.3).

Οι κβαντικές τελείες γραφενίου έχουν κυρίως άτομα άνθρακα sp^2 οργανωμένα σε δομές κηρήθρας (Εικόνα 3.1).



Εικόνα 3. 1. Ηλεκτρονική διαμόρφωση ατόμου C, υβριδισμός και ηλεκτρονικό νέφος στους αρωματικούς δακτυλίους και το ηλεκτρονικό νέφος των GQDs.

Λόγω της ίδιας ενέργειας και της μικρής απόστασης μεταξύ των ατόμων C, δημιουργείται ένα μοναδικό ηλεκτρονικό νέφος, όπου τα ηλεκτρόνια ταξιδεύουν ελεύθερα όσο το νέφος είναι συνεχές (Εικόνα 3.1, πράσινο νέφος κβαντικών τελειών γραφενίου). Εάν το νέφος διαταραχθεί, η κίνηση των ηλεκτρονίων είναι περιορισμένη. Το μέγεθος των κβαντικών τελειών γραφενίου είναι συνήθως μικρότερο των 100 nm και εμφανίζουν όλα τα χαρακτηριστικά των κβαντικών τελειών. Ωστόσο, το πλευρικό τους μέγεθος δεν συσχετίζεται με το αναμενόμενο ενεργειακό διάκενο (E_g). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το μέγεθος των κβαντικών τελειών γραφενίου, που προκύπτει μέσω μικροσκοπικής παρατήρησης, δεν είναι το ίδιο με το μέγεθος του π-νέφους. Αντί για ένα συνεχές π-νέφος, υπάρχουν ασυνέχειες. Έτσι, το πραγματικό μέγεθος της ημιαγώγιμης περιοχής είναι πολύ διαφορετικό από το φυσικό μέγεθος των τελειών. Αυτή η συνθήκη οφείλεται στο ότι το π-νέφος στις κβαντικές τελείες γραφενίου διασπάται σε μικρού μεγέθους αρωματικούς sp^2 τομείς, λόγω της παρουσίας οπών στο γραφένιο ή/και λειτουργικών ομάδων.

Το γραφένιο είναι υπεύθυνο για τη φωτοφωταύγεια (photoluminescence-PL) των κβαντικών τελειών γραφενίου. Οι Pan et al. εντόπισαν για πρώτη φορά αυτό το χαρακτηριστικό το 2010 [9] και το απέδωσαν σε ελεύθερες zigzag θέσεις με μια τριπλή θεμελιώδη κατάσταση που μοιάζει με καρβένιο ($\sigma^1\pi^1$) σε μικρές διαστάσεις (≈ 9.6 nm). Σε αυτή τη μελέτη, το πραγματικό μέγεθος των φύλλων γραφενίου δεν ελήφθη υπόψη. Το γραφένιο είναι ένας ημιαγωγός μηδενικού ενεργειακού διακένου (0-bandgap) [10]. Το φαινόμενο κβαντικού περιορισμού εμφανίζεται όταν η διάμετρος του αντικειμένου είναι μικρότερη από την ακτίνα του εξιτονίου Bohr [11-13]. Ενώ οι συνηθισμένες ημιαγώγιμες κβαντικές τελείες αποτελούνται από άτομα μεγάλου μοριακού βάρους, οι κβαντικές τελείες γραφενίου αποτελούνται από άτομα μικρού μοριακού βάρους με μικρή διηλεκτρική σταθερά. Λόγω των ισχυρών αλληλεπιδράσεων φορέα-φορέα και του σχηματισμού νέων ηλεκτρονικών καταστάσεων, το διάκενο των κβαντικών τελειών γραφενίου είναι πολύ μεγαλύτερο, σε σύγκριση με τις συμβατικές κβαντικές τελείες του ίδιου πλευρικού μεγέθους. Οι περισσότερες από τις κβαντικές τελείες γραφενίου εμφανίζουν κίτρινη, μπλε ή πράσινη φωτοφωταύγεια, χάρη στο ευρύ διάκενο [14-19]. Ενώ ο πυρήνας του γραφενίου υπαγορεύει την εγγενή εκπομπή μέσω του φαινομένου του κβαντικού περιορισμού, οι λειτουργικές ομάδες ευνοούν την εκπομπή επιφανειακής κατάστασης.

Οι τρεις πιο σημαντικοί παράγοντες για τη συμπεριφορά φωτοφωταύγειας είναι οι κάτωθι:

- το μέγεθος του πυρήνα (γραφένιο),
- η διαμόρφωση των άκρων (zigzag ή armchair), και
- η φυσικοχημική φύση των λειτουργικών ομάδων.

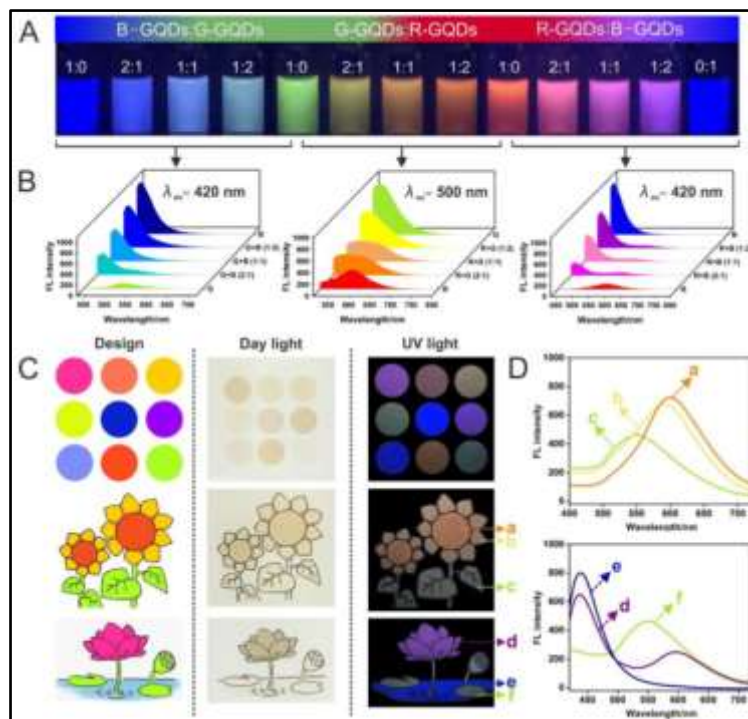
Τα δομικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τις εκπομπές φωτοφωταύγειας συνοψίζονται ως ακολούθως:

- Οι ομάδες καρβοξυλίου και αμιδίου προκαλούν κυρίως πράσινες εκπομπές.
- Οι ομάδες υδροξυλίου συμβάλλουν στις μπλε εκπομπές [20].

- Οι εκπομπές κόκκινου χρώματος εξαρτώνται από το sp^2 -συζευγμένο μέγεθος, ενώ ελέγχονται από τις επιφανειακές καταστάσεις [21].
- Οι ομάδες αμίνης παρέχουν ηλεκτρόνια, αυξάνοντας την πυκνότητα ηλεκτρονίων και μειώνοντας το διάκενο [22].
- Οι ομάδες υδροξυλίου επιφέρουν διάφορα επίπεδα διαταραχής του συζευγμένου π-συστήματος, αλλάζοντας τη δομική ευελιξία των τελειών, καθιστώντας τις πιο άκαμπτες [23].

Όπως παρατηρείται από διάφορες έρευνες όπου κβαντικές τελείες γραφενίου με διαφορετικές δομικές και μορφολογικές ιδιότητες έχουν παραχθεί [22-43], η κβαντική απόδοση φωτοφωταύγειας ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, από 1.1 έως 99.8%, καθώς και το χρώμα της εκπομπής, από ιώδες έως σχεδόν υπέρυθρο.

Ως παράδειγμα της ικανότητας των κβαντικών τελειών γραφενίου να εκπέμπουν ακτινοβολία διαφορετικού χρώματος υπό διέγερση σε μήκος κύματος 365 nm, παρουσιάζεται η Εικόνα 3.2 [41]. Πιο συγκεκριμένα, ένα ευρύ φάσμα χρωμάτων (Εικόνα 3.2A) επιτεύχθηκε με την ανάμειξη διαφόρων κβαντικών τελειών γραφενίου, ενώ τα φάσματα εκπομπής έδειξαν σημαντική χρωματική μετατόπιση (Εικόνα 3.2B). Οι τελείες αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή μελανιών μέσω της διασποράς τους σε αιθανόλη και με προσθήκη γλυκερόλης, η οποία αύξησε το ιξώδες του μελανιού, και τυπώθηκαν τελείες (Εικόνα 3.2C).



Εικόνα 3. 2. (A) Εύρος χρωμάτων μιγμάτων GQDs, (B) φάσματα εκπομπής PL επιλεγμένων μιγμάτων, (C) εκτυπωμένες εικόνες GQDs υπό ορατή και UV ακτινοβολία και (D) φάσματα εκπομπής PL της περιοχής που υποδεικνύονταν με βέλη [41].

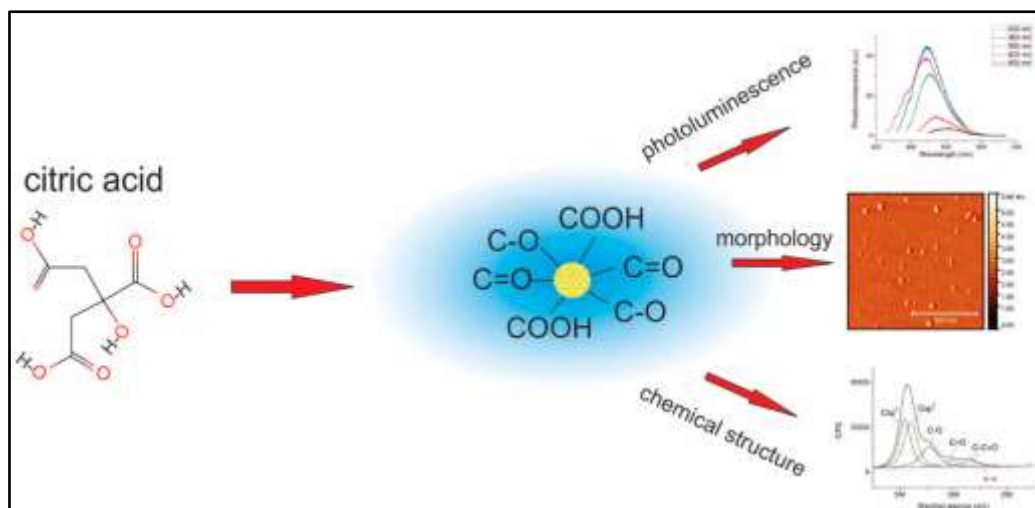
Οι κβαντικές τελείες γραφενίου διαθέτουν διάφορες λειτουργικές ομάδες που περιέχουν οξυγόνο στη δομή τους, όπως καρβοξυλομάδες, υδροξυλομάδες, καρβονυλομάδες, κτλ. Μια χαμηλής έντασης φωτοφωταύγεια είναι μια μη ακτινοβολική ηλεκτρονιακή χαλάρωση, η οποία είναι αποτέλεσμα θερμικής αποσύνθεσης [44]. Όταν λαμβάνει χώρα γρήγορος ανασυνδυασμός ηλεκτρονίων-οπών, η πυκνότητα των φορέων φορτίου μειώνεται, οδηγώντας σε μικρότερο αριθμό σωματιδίων διαθέσιμων για μετατροπή φωτονίων. Μία από τις στρατηγικές για την αύξηση της κβαντικής απόδοσης φωτοφωταύγειας είναι η λειτουργικοποίηση των κβαντικών τελειών γραφενίου, με τρόπο που να εμποδίζει τη χαλάρωση των δονήσεων. Έτσι, έχουν αναπτυχθεί διάφορες προσεγγίσεις για τη λειτουργικοποίηση των κβαντικών τελειών γραφενίου: επιφανειακή παθητικοποίηση με λειτουργικοποίηση των κβαντικών τελειών γραφενίου με πολυμερή [45], ενεργοποίηση αμινοξέων [46], αφαίρεση λειτουργικών ομάδων οξυγόνου μέσω χημικής αναγωγής [47] ή γ-ακτινοβολία [2,48-49]. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος ρόλος που παίζει κάθε ομάδα που περιέχει οξυγόνο στην απώλεια του μη ακτινοβολικού ανασυνδυασμού των κβαντικών τελειών γραφενίου είναι ακόμα ασαφής.

Οι λειτουργικές ομάδες οξυγόνου, καθώς και οι υπόλοιπες λειτουργικές ομάδες, είναι περισσότερο ή λιγότερο πολικές και είναι υπεύθυνες για τη διαλυτότητα των κβαντικών τελειών γραφενίου στο νερό, καθώς και σε πολικούς οργανικούς διαλύτες, όπως η μεθανόλη (CH_3OH), η αιθανόλη ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), το διμεθυλοσουλφοξείδιο ($\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$), κλπ. [50-53]. Ωστόσο, ορισμένες τροποποιήσεις μπορούν να μεταβάλουν τη διαλυτότητά τους και να αυξήσουν τη διαλυτότητα σε αιθέρες, ν-εξάνιο (C_6H_{14}), επτάνιο (C_7H_{16}), ξυλόλιο (C_8H_{10}), διχλωρομεθάνιο (CH_2Cl_2) και τολουόλιο ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$) [54].

Λόγω της πλούσιας χημείας τους και των διαφόρων μεθόδων για τη δομική τους τροποποίηση, οι οπτικές και φυσικοχημικές τους ιδιότητες μπορούν εύκολα να ρυθμιστούν, γεγονός που καθιστά τις κβαντικές τελείες γραφενίου εξαιρετικά ελκυστικά υλικά σε βιοιατρικές εφαρμογές, και πιο συγκεκριμένα στη φωτοδυναμική θεραπεία.

3.1.2. Κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs)

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα είναι μια υποομάδα τελειών άνθρακα με σχεδόν σφαιρικό σχήμα, τυπική πλευρική διάσταση μικρότερη των 10 nm και μέσο ύψος περίπου 1-2 nm [55]. Το δίκτυο άνθρακα (δίκτυο κηρήθρας) αποτελείται κυρίως από άμορφους και κρυσταλλικούς πυρήνες, με είτε φύλλα είτε γραφιτικά είτε ατελούς άνθρακα ή γραφενίου και οξειδίου του γραφενίου, συνδεδεμένα με δεσμούς άνθρακα sp^3 (Εικόνα 3.3). Χαρακτηρίζονται από ικανοποιητική χημική και θερμική σταθερότητα, συντονισμένη φωτοφωταύγεια και οπτικό διάκενο, αντοχή στη φωτολεύκανση και χαμηλή κυτταροτοξικότητα απουσία ακτινοβολίας [56].



Εικόνα 3. 3. Χημική δομή, μορφολογία και φωτοφωταύγεια των CQDs που συντέθηκαν από υδροκινόνη σε υδροθερμικό αντιδραστήρα στους 180 °C για 12 h [4].

Υπάρχουν δύο γενικές προσεγγίσεις για την παραγωγή κβαντικών τελειών άνθρακα: (α) από κάτω προς τα πάνω (bottom up) και από πάνω προς τα κάτω (top down) [55] (βλ. παράγραφο 3.3). Γενικά, η bottom up προσέγγιση συνεπάγεται τη χρήση ενός υδροθερμικού αντιδραστήρα ή αντιδραστήρα μικροκυμάτων, καθώς και διαλυτοθερμική επεξεργασία ή πυρόλυση [55,57-59]. Η υδροθερμική σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα μπορεί να θεωρηθεί ως μια πράσινη, φιλική προς το περιβάλλον και μη τοξική διαδικασία, στην οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικά υλικά ως πρόδρομες ενώσεις για την παρασκευή τους, όπως κιτρικό οξύ ($C_6H_8O_7$), γλυκόζη ($C_6H_{12}O_6$), χιτοζάνη, κλπ. [60-65]. Κατά τη σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα με μικροκύματα, ως πρόδρομες ενώσεις χρησιμοποιούνται, η γλυκόζη ($C_6H_{12}O_6$), η σακχαρόζη ($C_{12}H_{22}O_{11}$), η κατεχόλη ($C_6H_6O_2$), η ρεσορκινόλη ($C_6H_6O_2$) και η υδροκινόνη ($C_6H_6O_2$), ενώ η πολυαιθυλενογλυκόλη, το NH_4OH και η αμίνη N ($CH_2CH_2NH_2$)₃ χρησιμοποιούνται ως μέσα αντίδρασης κατά τη διάρκεια της σύνθεσης [59,66-68]. Κατά τη διάρκεια της διαλυτοθερμικής σύνθεσης των κβαντικών τελειών άνθρακα, οι πρόδρομες ενώσεις άνθρακα θερμαίνονται σε οργανικούς διαλύτες υψηλού σημείου βρασμού, και εν συνεχεία ακολουθεί διήθηση και διάλυση [55,69].

Η άλλη συνθετική προσέγγιση (top-down), συνεπάγεται τη χρήση γραφενίου, νανοσωλήνων άνθρακα, γραφενίου και οξειδίου του γραφενίου, τα οποία ενεργοποιούν τον άνθρακα για τη σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα [55,59].

Λόγω της παρουσίας εποξειδικών, καρβονυλικών και καρβοξυλικών ομάδων στην επιφάνεια των κβαντικών τελειών άνθρακα, αυτά τα νανοσωματίδια χαρακτηρίζονται από πολύ καλή διασπορά σε νερό και οργανικούς διαλύτες [70]. Ωστόσο, δύναται να παραχθούν και υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα. Τόσο υδρόφιλες όσο και τα υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα παρήχθησαν ταυτόχρονα μεταβάλλοντας τις μοριακές αναλογίες H_3PO_4 /αιθανόλης μεταξύ 0-1.72, ενώ υδρόφιλες ή υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα είναι

το μοναδικό προϊόν που λαμβάνεται από συστήματα H_3PO_4 -BmimPF₆ ή αποκλειστικά BmimPF₆ [71]. Υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα, εναποτέθηκαν ως λεπτό υμένιο σε γυαλί και το SiO₂ παρουσίασε πολύ υψηλή ικανότητα παραγωγής μονήρους οξυγόνου [72]. Ένα από τα προβλήματα που εγείρονται κατά την εναπόθεση συνεχών και ομοιόμορφων υδρόφιλων λεπτών υμενίων κβαντικών τελειών άνθρακα είναι η υδατοδιαλυτότητά τους, η οποία εμποδίζει το σχηματισμό του στρώματος Langmuir στην υδατική φάση [5]. Έτσι, θα πρέπει να παρασκευάζονται κβαντικές τελείες άνθρακα διεσπαρμένες σε οργανικούς διαλύτες. Οι Pan et al. παρασκεύασαν υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα μέσω του σχηματισμού αμιδικού δεσμού (-NHCO-) από -COOH ομοιοπολικά συνδεδεμένου με δωδεκυλαμίνη (C₁₂H₂₇N), μέσω μιας διαδικασίας θερμικής αντίδρασης. Τα νανοσωματίδια άνθρακα που προέκυψαν ήταν υδρόφοβα και μεταφέρθηκαν αυτόματα σε φάση τολουολίου [73]. Επιπλέον, οι Mitra et al. παρασκεύασαν υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα από πολυοξυαιθυλένιο-πολυοξυπροπυλένιο-πολυοξυαιθυλένιο Pluronic 68 σε αντιδραστήρα μικροκυμάτων, οι οποίες παρουσίασαν εξαιρετική ικανότητα διασποράς σε διαφορετικούς οργανικούς διαλύτες, όπως ακετόνη, αιθανόλη, χλωροφόρμιο, τολουόλιο, THF, NMP, εξάνιο, κυκλοεξάνιο, DMF και ακετονιτρίλιο [74]. Οι υδρόφοβες κβαντικές τελείες άνθρακα μπορούν να ενθυλακωθούν σε πολυμερή, όπως η πολυουρεθάνη ή το πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο, μέσω της μεθόδου διόγκωσης-ενθυλάκωσης-συρρίκνωσης. Αυτά τα νανοςύνθετα παρουσίασαν υψηλό δυναμικό παραγωγής μονήρους οξυγόνου [75-76]. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης, ακτίνες γάμμα προκάλεσαν δομικές τροποποιήσεις σύνθετων υλικών κβαντικών τελειών άνθρακα/πολυουρεθάνης, οι οποίες συνέβαλαν στην αυξημένη παραγωγή ROS, σε σύγκριση με τα μη ακτινοβολημένα δείγματα [77]. Επιπλέον, επεξεργασμένα με πλάσμα νανοςύνθετα υλικά υδρόφωβων κβαντικών τελειών άνθρακα/πολυδιμεθυλοσιλοξάνιου παρουσίασαν ενίσχυση των προ-οξειδωτικών τους ιδιοτήτων [78].

Μία από τις πολύ σημαντικές ιδιότητες των κβαντικών τελειών άνθρακα, που μπορεί να ρυθμιστεί μέσω ποικίλων προσεγγίσεων, είναι η ικανότητά τους να εκπέμπουν φως σε διάφορες περιοχές του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Αν και υπάρχουν αρκετές θεωρίες που σχετίζονται με τη φωτοφωταύγεια των κβαντικών τελειών άνθρακα, τα κοινά χαρακτηριστικά όλων των θεωριών είναι τα εξής: το φαινόμενο του κβαντικού περιορισμού ή π-συζευγμένοι τομείς και ελαττώματα επιφάνειας, δηλαδή οι επιφανειακές καταστάσεις είναι υπεύθυνες για τη φωτοφωταύγεια των κβαντικών τελειών άνθρακα [79]. Η μοριακή φωτοφωταύγεια αποτυπώνεται από φθορίζοντα μόρια προσαρτημένα στην επιφάνεια και/ή στο εσωτερικό των κβαντικών τελειών [80]. Τα φάσματα εκπομπής φωτοφωταύγειας των κβαντικών τελειών άνθρακα εξαρτώνται από το μήκος κύματος διέγερσης, ενώ υπάρχει μια μετατόπιση προς τα πάνω ή προς τα κάτω των φασμάτων εκπομπής φωτοφωταύγειας, σε σύγκριση με τη διέγερση [81]. Μια μελέτη έδειξε ότι, στην περίπτωση κβαντικών τελειών με συν-πρόσμιξη θείου και

αζώτου, το κέντρο της ζώνης εκπομπής συσχετίστηκε με τη διάμετρο των τελειών και το φαινόμενο μεγέθους ήταν ο βασικός παράγοντας για τον φθορισμό αυτών των τελειών [82].

Ανάλογα με τις πρόδρομες ενώσεις, τον διαλύτη και τη συνθετική διαδικασία, η φωτοφωταύγεια των κβαντικών τελειών άνθρακα μπορεί να ρυθμιστεί. Έτσι, η λειτουργικοποίηση των κβαντικών τελειών άνθρακα από αμινομάδες (ομάδες $-NH_2$) προκαλεί κόκκινη μετατόπιση φωτοφωταύγειας, λόγω μεταφοράς φορτίου από τις αμινομάδες στον πυρήνα του άνθρακα [83]. Επιπλέον, οι ομάδες $-NH_2$ ενισχύουν τη συγγένεια των κβαντικών τελειών άνθρακα σε βιολογικές δομές, ενώ η ενσωμάτωση ατόμων αζώτου στη δομή κηρήθρας των κβαντικών τελειών άνθρακα συμβάλλει στη μείωση της φωτοευαισθητοποίησης [84]. Η ενσωμάτωση κβαντικών τελειών άνθρακα σε πολυακρυλαμίδιο (polyacrylamide-PAM) οδηγεί σε φωσφορισμό, λόγω του σχηματισμού δεσμών υδρογόνου μεταξύ τελειών και πολυμερούς [85]. Η μπλε φωτοφωταύγεια των κβαντικών τελειών άνθρακα είναι ένα χαρακτηριστικό του φαινομένου κβαντικού μεγέθους και των ακμών zigzag, ενώ η μετατοπισμένη προς το κόκκινο φωτοφωταύγεια οφείλεται κυρίως σε επιφανειακά ελαττώματα που παρουσιάζονται στο βασικό επίπεδο και στις άκρες του τομέα sp^2 μέσα στη μήτρα sp^3 , καθώς και στο αυξημένο μέγεθος των αρωματικών π-συζευγμένων περιοχών [86].

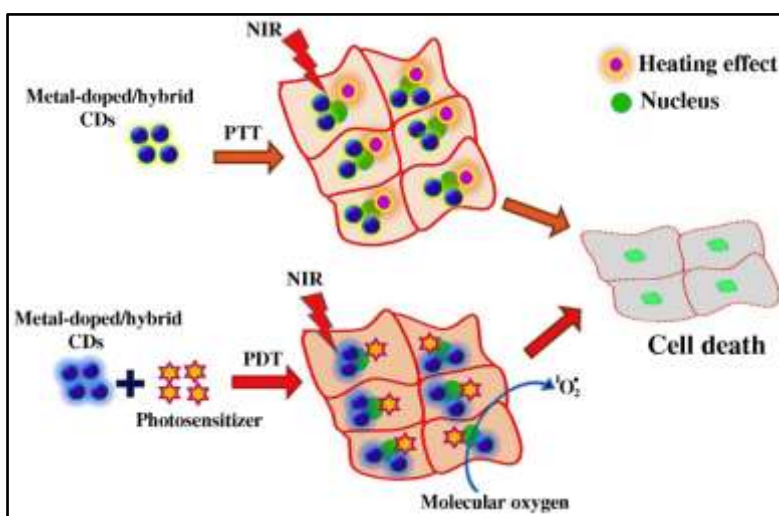
3.1.3. Κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη

Οι κβαντικές τελείες άνθρακα παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα, όπως η κακή κβαντική απόδοση, σε σύγκριση με τις ανόργανες ημιαγώγιμες κβαντικές τελείες, η ανεπαρκής χρήση ορατής ακτινοβολίας και ο μονοχρωματικός φθορισμός, τα οποία εμποδίζουν τις ευρείες εφαρμογές τους [87]. Το μικρό βάθος διείσδυσης στους ιστούς περιορίζει το πλήρες δυναμικό τους ως φωτοευαισθητοποιητές [88]. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να τροποποιηθούν οι ιδιότητες φθορισμού τους, προκειμένου να επεκταθεί το φάσμα των εφαρμογών τους.

Δύο επιτυχημένες στρατηγικές για τη βελτίωση της απόδοσης της φωτοφωταύγειας των κβαντικών τελειών άνθρακα είναι η λειτουργικοποίηση της επιφάνειας και η πρόσμιξη ετεροατόμων. Η εισαγωγή επιφανειακών λειτουργικών ομάδων, μέσω είτε ομοιοπολικής είτε μη ομοιοπολικής τροποποίησης, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη κβαντική απόδοση φωτοφωταύγειας των κβαντικών τελειών άνθρακα, την ικανότητα σβέσης τους και το χρώμα φωτοφωταύγειας [89]. Όλα τα οφέλη της επιφανειακής λειτουργικοποίησης των κβαντικών τελειών άνθρακα, καθώς και οι επακόλουθες κρίσιμες προκλήσεις, έχουν αναλυθεί λεπτομερώς στα πλαίσια άλλων ερευνών [84,90-91]. Από την άλλη πλευρά, η πρόσμιξη με ετερο-άτομα έχει ως αποτέλεσμα την εισαγωγή ιόντων μετάλλου ή μη μεταλλικών ατόμων, στη δομή των κβαντικών τελειών άνθρακα, που αποτελείται κυρίως από C, O και H. Το εισαγόμενο ετεροάτομο αλλάζει την ηλεκτρονιακή δομή των κβαντικών τελειών άνθρακα, επηρεάζοντας το ενεργειακό τους διάκενο. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα παρουσιάζουν ηλεκτρονιακές

μεταβάσεις $\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ και $n \rightarrow \sigma^*$, που σχετίζονται με τις οπτικές τους ιδιότητες, όπως τη φωτοφωταύγεια και την απορρόφηση [92]. Εκτιμάται ότι τα ετεροάτομα έχουν αντίκτυπο στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ π και n καταστάσεων στις κβαντικές τελείες άνθρακα, λόγω της έκτασης της επικάλυψης των τροχιακών και της ικανότητας του εκάστοτε ετεροατόμου να δέχεται ή να δίνει ηλεκτρόνια [93].

Η εισαγωγή μεταλλικών ιόντων στις κβαντικές τελείες άνθρακα βελτιώνει σημαντικά τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, ιδιαίτερα τις φωτοθερμικές και φωτοδυναμικές (Εικόνα 3.4) [94].



Εικόνα 3. 4. Φωτοδυναμική και φωτοθερμική θεραπεία που προκαλείται από τελείες άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλων ή/και υβριδικές τελείες άνθρακα [94].

Η παρουσία μη κατειλημμένων τροχιακών στα ιόντα μετάλλων και η ιδιότητά τους να αποτελούν δότες ηλεκτρονίων, μεταβάλλουν την πυκνότητα φορτίου και τις μορφές μετάπτωσης φορτίου μεταξύ των μεταλλικών ιόντων και του πλέγματος άνθρακα των κβαντικών τελειών άνθρακα κατά την πρόσμιξη [93]. Ως αποτέλεσμα, η τροποποίηση της ηλεκτρονιακής δομής των κβαντικών τελειών άνθρακα, μεταβάλλει το ενεργειακό τους διάκενο μεταξύ του υψηλότερου κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (HOMO) και του χαμηλότερου μη κατειλημμένου μοριακού τροχιακού (LUMO), το οποίο, κατά συνέπεια, έχει αντίκτυπο στις οπτικές τους ιδιότητες. Σε σύγκριση με τις κβαντικές τελείες άνθρακα απουσία πρόσμιξης, οι κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλου παρουσιάζουν ενισχυμένη φωτοφωταύγεια και μεγαλύτερη κβαντική απόδοση, ενώ έχουν επίσης σημειωθεί βελτιωμένες καταλυτικές επιδόσεις και ιδιότητες χαλάρωσης [95]. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη συνήθως παρουσιάζουν τυπικές κορυφές απορρόφησης στην περιοχή του UV, οι οποίες αποδίδονται στις μεταβάσεις $\pi-\pi^*$ και $n-\pi^*$ που προέρχονται από το πλέγμα άνθρακα [96]. Λόγω της παρουσίας μεταλλικής πρόσμιξης, δημιουργείται μεταφορά φορτίου από το μεταλλικό ιόν στο πλέγμα άνθρακα, η οποία προκαλεί την ενισχυμένη απορρόφηση των κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη στην ορατή περιοχή [97]. Η εκπεμπόμενη φωτοφωταύγεια κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλου, υπό την επιβολή μήκους κύματος διέγερσης 365 nm, δύναται να είναι υπεριώδης [98], μπλε [99], μπλε-πράσινη [100], πράσινη [101] και κίτρινη [96] μεταξύ άλλων. Η πλειοψηφία των κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη εμφανίζει φωτοφωταύγεια εξαρτώμενη από το μήκος κύματος διέγερσης [102]. Πιο συγκεκριμένα, η πρόσμιξη των κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλων, προκαλεί μετατόπιση προς το κόκκινο της κορυφής εκπομπής φωτοφωταύγειας [96]. Η βελτίωση της κβαντικής απόδοσης φωτοφωταύγειας κατά την πρόσμιξη αποδίδεται στις δημιουργούμενες παγίδες εκπομπής ενέργειας, οι οποίες ενισχύουν τον ανασυνδυασμό ηλεκτρονίων (e^-)-οπών (h^+) [103] ή την παρουσία της επίδρασης επιφανειακού πλασματικού συντονισμού (Surface Plasmon Resonance-SPR) στα μεταλλικά νανοσωματίδια [104]. Στο πλαίσιο μιας μελέτης, παρατηρήθηκε μεταβολή στον φθορισμό κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη Mn, κατά την αλλαγή της πολικότητας του διαλύτη [105].

Από την άλλη πλευρά, δεδομένου ότι τα μέταλλα χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερες ατομικές ακτίνες από τον άνθρακα, η πρόσμιξη με μέταλλα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ανομοιόμορφη κατανομή τους στις κβαντικές τελείες άνθρακα [106]. Μια άλλη ανησυχία είναι η πιθανή τοξικότητα των μεταλλικών ιόντων, η οποία θα μπορούσε να εμποδίσει σε μεγάλο βαθμό τις βιολογικές εφαρμογές των κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλων [107]. Ωστόσο, κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη Gd, οι οποίες εγχύθηκαν ενδοφλεβίως σε ποντίκια, δεν προκάλεσαν παθολογική βλάβη στους ιστούς [108]. Επιπλέον, διάφορες κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλου παρουσίασαν χαμηλή τοξικότητα σε κύτταρα HO-8910 (κύτταρα ωοθηκών) [102], κύτταρα L929 (κύτταρα ινοβλαστών ποντικού)

[109], ανθρώπινα επιδερμοειδή καρκινικά κύτταρα [100], κύτταρα C6 (κύτταρα γλοιώματος εγκεφάλου) [101] και κύτταρα HepG2 (κύτταρα ηπατώματος) [108].

Η πρόσμιξη κβαντικών τελειών άνθρακα με αμέταλλα συνήθως περιλαμβάνει στοιχεία όπως N, S, P, F, Se και B [110-111]. Η ομοιότητα μεταξύ του μεγέθους τους (ατομική ακτίνα) και του μεγέθους του άνθρακα συνεπάγεται την ομοιόμορφη πρόσμιξη στις κβαντικές τελείες άνθρακα. Η πρόσμιξη αλλάζει την επιφανειακή δομή του πλέγματος άνθρακα των κβαντικών τελειών άνθρακα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων διεγερμένων ενεργειακών επιπέδων. Η ηλεκτροαρνητικότητα της εκάστοτε πρόσμιξης διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στις ιδιότητες φωτοφωταύγειας των κβαντικών τελειών άνθρακα παρουσία πρόσμιξης.

Κβαντικές τελείες άνθρακα παρουσία πρόσμιξης με εξαιρετικά ηλεκτροαρνητικά στοιχεία, όπως N και S, χαρακτηρίζονται από εκπομπές φωτοφωταύγειας μετατοπισμένες προς το μπλε, ενώ στοιχεία με χαμηλότερη ηλεκτροαρνητικότητα, όπως ο φώσφορος και το βόριο, χαρακτηρίζονται από εκπομπές με μετατόπιση προς το κόκκινο [106]. Το μέγεθος (ατομική ακτίνα) της πρόσμιξης επηρεάζει επίσης τις ιδιότητες των πρόσμικτων κβαντικών τελειών άνθρακα. Για παράδειγμα, τα άτομα αζώτου έχουν συγκρίσιμα μεγέθη με τα άτομα άνθρακα. Αυτό, σε συνδυασμό με την παρουσία πέντε ηλεκτρονίων σθένους αζώτου, θα μπορούσε να οδηγήσει σε αύξηση των επιφανειακών ελαττωμάτων των N-CQDs, τα οποία κατά συνέπεια αυξάνουν την κβαντική απόδοση φωτοφωταύγειας [112]. Το άζωτο στα N-CQDs μπορεί να εντοπιστεί είτε στα άκρα είτε στο εσωτερικό των κβαντικών τελειών άνθρακα [113]. Η ατομική ακτίνα του θείου είναι μεγαλύτερη από την ακτίνα του άνθρακα και η υπάρχουσα αναντιστοιχία μεταξύ των εξώτατων τροχιακών θείου και άνθρακα δημιουργεί μια ανομοιογενή κατανομή της πυκνότητας spin, η οποία αντανακλάται στις ιδιότητες των κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη θείου [114]. Ένα άλλο στοιχείο με ατομική ακτίνα μεγαλύτερη από τον άνθρακα είναι ο φώσφορος. Ο φώσφορος συμπεριφέρεται ως δότης τύπου n και η πρόσμιξη των κβαντικών τελειών άνθρακα με φώσφορο βελτιώνει τις φωτοηλεκτρικές τους ιδιότητες. Διαπιστώθηκε ότι η πρόσμιξη με φώσφορο τροποποιεί αποτελεσματικά τις ηλεκτρονικές ιδιότητες των κβαντικών τελειών άνθρακα δημιουργώντας μεγάλο αριθμό ενεργών θέσεων, γεγονός που ενισχύει τις ιδιότητες φθορισμού και τη σταθερότητά τους [115]. Ενώ όλες οι προαναφερθείσες προσμίξεις (N, S, και P) αυξάνουν τη συγκέντρωση ηλεκτρονίων των κβαντικών τελειών άνθρακα κατά την πρόσμιξη, το βόριο είναι ανεπαρκές σε ηλεκτρόνια, γεγονός που δημιουργεί ελαττώματα στις ενεργειακές καταστάσεις των CQDs και οδηγεί σε εκπομπές από τα επιφανειακά τους ελαττώματα [116].

Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την παρασκευή κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη είναι η διαλυτοθερμική ή η υδροθερμική μέθοδος [117]. Μια άλλη μέθοδος για τη λήψη κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη μετάλλου είναι η μέθοδος αναγωγής, όπου τα CQDs δρουν ως αναγωγικοί παράγοντες [118]. Αυτή η μέθοδος είναι απλή και οικονομικά αποδοτική, καθώς δεν περιλαμβάνει υψηλές θερμοκρασίες. Η μέθοδος ακτινοβολίας

μικροκυμάτων (MW) χρησιμοποιεί μικροκύματα για την επίτευξη υψηλών θερμοκρασιών για μικρό χρονικό διάστημα [119]. Η μέθοδος αυτή είναι πιο οικονομική. Στην ηχοχημική μέθοδο, εντοπισμένες υψηλές θερμοκρασίες και πιέσεις, απαραίτητες για την παρασκευή κβαντικών τελειών άνθρακα με πρόσμιξη, επιτυγχάνονται μέσω της επιβολής υπερηχητικών κυμάτων [120]. Εκτός από αυτές, αναφέρθηκαν και άλλες μέθοδοι παρασκευής κβαντικών τελειών άνθρακα, όπως η μέθοδος ακτινοβολίας με παλμικό λέιζερ [121] και η μέθοδος ενανθράκωσης [122].

3.2. Παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS)

Η παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου εξαρτάται από τον αριθμό και τη χωρική κατανομή των αρωματικών νησίδων άνθρακα, τον χρησιμοποιούμενο διαλύτη και τον τύπο του πολυμερούς, που χρησιμοποιείται για την παραγωγή νανοσύνθετων, ενώ η απενεργοποίησή τους εξαρτάται κυρίως από τον τύπο, τον αριθμό και τη χωρική κατανομή των λειτουργικών ομάδων. Η παραγωγή ROS εξελίσσεται κυρίως μέσω της αλληλεπίδρασης των αρωματικών ηλεκτρονίων των κβαντικών τελειών, που συγκρούονται με τα ηλεκτρόνια οξυγόνου. Ως αποτέλεσμα, η εσωτερική ενέργεια του μορίου οξυγόνου αυξάνεται και το spin αλλάζει. Οι κβαντικές τελείες έχουν παρόμοιες ιδιότητες με άλλες ενώσεις άνθρακα, όπως τα φουλλερένια και οι πορφυρίνες, που είναι πολύ ισχυροί φωτοευαισθητοποιητές [123].

Μία από τις πιο άφθονες λειτουργικές ομάδες των υδατοδιαλυτών κβαντικών τελειών είναι η ομάδα υδροξυλίου. Με βάση τη διάρκεια ζωής του μονήρους οξυγόνου σε μια ποικιλία διαλυτών, οι Hurst και Schuster υπολόγισαν τις σταθερές ρυθμού απόσβεσης του μονήρους οξυγόνου για διαφορετικούς δεσμούς X-Y και βρήκαν ότι ο δεσμός -O-H θα πρέπει να αποσβένει το μονήρες οξυγόνο πιο αποτελεσματικά (σταθερά ρυθμού 10^3 L/Ms) [124]. Η ικανότητα δέσμευσης $^1\text{O}_2$ των αλκοολών αυξάνεται εκθετικά με τον αριθμό των ομάδων -OH (σταθερές ρυθμού 10^3 , 10^6 και 10^9 L/Ms για ορισμένες μονοϋδροξυ-, διυδροξυ- και τριυδροξυ-αλκοόλες, αντίστοιχα). Ομοίως, η ικανότητα απενεργοποίησης $^1\text{O}_2$ του μηλονικού οξέος [$\text{CH}_2(\text{COOH})_2$, σταθερά ρυθμού 10^4 L/Ms] είναι μία τάξη μεγέθους υψηλότερη από εκείνη του οξικού οξέος (CH_3COOH , σταθερά ρυθμού 10^3 L/Ms), το οποίο καταδεικνύει τις ιδιότητες απόσβεσης της καρβοξυλικής ομάδας [125]. Ως εκ τούτου, προτείνεται ότι ένας τόσο ασυνήθιστα υψηλός ρυθμός αύξησης της ικανότητας απόσβεσης μονήρους οξυγόνου μπορεί επίσης να λάβει χώρα μέσω της αύξησης της λειτουργικοποίησης των κβαντικών τελειών, παρέχοντας έτσι στις υψηλά λειτουργικοποιημένες κβαντικές τελείες την εξαιρετική ικανότητα απενεργοποίησης του $^1\text{O}_2$.

- Η ηλεκτροχημική απόξεση ηλεκτροδίων γραφενίου οδηγεί στο σχηματισμό κβαντικών τελειών γραφενίου λειτουργικοποιημένων με ομάδες -OH (που σχηματίζονται στην κάθοδο) και κβαντικών τελειών γραφενίου λειτουργικοποιημένων με ομάδες -CH (που

σχηματίζονται στην άνοδο) [1]. Ο πρώτος τύπος είναι υδατοδιαλυτός, ενώ ο δεύτερος είναι διαλυτός σε ακετόνη και τολουόλιο. Παρόλο που η περιεκτικότητα σε αρωματικούς sp^2 δεσμούς είναι σχετικά μεγάλη, οι ομάδες -OH και -COOH αποσβένουν το μονήρες οξυγόνο σε υδατικά διαλύματα πολύ αποτελεσματικά. Οι κβαντικές τελείες γραφενίου που είναι διαλυτές σε ακετόνη, και ιδιαίτερα αυτές που είναι διαλυτές σε τολουόλιο, παράγουν μια σημαντικά υψηλότερη ποσότητα μονήρους οξυγόνου.

- Οι κβαντικές τελείες άνθρακα είναι διαλυτές σε υδατικούς διαλύτες και έχουν πολλές λειτουργικές ομάδες, οι οποίες αποσβένουν το μονήρες οξυγόνο. Ορισμένα είδη κβαντικών τελειών άνθρακα παρουσιάζουν εξαιρετικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες [126-132]. Ως πρώτη ύλη, χρησιμοποιούνται συνήθως φρούτα και λαχανικά, με γνωστές αντιοξειδωτικές ιδιότητες.
- Οι νανοτελείες άνθρακα διαθέτουν μάλλον παρόμοιες ιδιότητες παραγωγής και απόσβεσης ROS με αυτές των κβαντικών τελειών άνθρακα.
- Η περιεκτικότητα σε πολυμερή των CPDs παρέχει εξαιρετική διαλυτότητα σε ποικίλους διαλύτες, καθώς και χαμηλή ικανότητα απόσβεσης του μονήρους οξυγόνου [133]. Η απόσβεση είναι ιδιαίτερα χαμηλή εάν χρησιμοποιούνται συμπολυμερή για σύνθεση, με υδρόφοβα μέρη πλούσια σε μεθυλομάδες [72]. Η αρχιτεκτονική του πυρήνα του άνθρακα και το μέγεθος της π-συζευγμένης περιοχής είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή μονήρους οξυγόνου.

Η ενανθράκωση είναι πολύ σημαντική για το σχηματισμό και τις ιδιότητες των CPDs [134]. Συνήθως, ο βαθμός ενανθράκωσης αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της θερμικής επεξεργασίας και του χρόνου αντίδρασης. Η μετάβαση από τη μοριακή κατάσταση σε έναν στερεό πυρήνα άνθρακα επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα παραγωγής μονήρους οξυγόνου.

Οι μέθοδοι για την ανίχνευση του μονήρους οξυγόνου που παράγεται από τις κβαντικές τελείες ταξινομούνται σε άμεσες και έμμεσες. Η πιο αξιόπιστη άμεση μέθοδος μετρά τη φωταύγεια του μονήρους οξυγόνου στα 1270 nm. Οι έμμεσες μέθοδοι βασίζονται στον ηλεκτρονικό παραμαγνητικό συντονισμό (Electron Paramagnetic Resonance-EPR), την ορατή φωτοφωταύγεια ή το UV-Vis. Αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούν ανιχνευτές (TMP, ABDA, DBPF), οι οποίοι αντιδρούν με το μονήρες οξυγόνο και ακολούθως μετράται η οπτική απόκριση των προϊόντων. Δεδομένου ότι οι κβαντικές τελείες είναι στην πλειονότητά τους φωταυγή στο ορατό φάσμα, η ανίχνευση μονήρους οξυγόνου στα 1270 nm είναι απλή. Η μέτρηση ανιχνευτών με ορατή φωτοφωταύγεια ή UV-Vis μπορεί να είναι προβληματική, λόγω της επικάλυψης των φασμάτων των κβαντικών τελειών και των φωτοευαίσθητων ανιχνευτών.

3.3. Μέθοδοι σύνθεσης

Όπως προαναφέρθηκε, οι τεχνικές σύνθεσης κβαντικών τελειών άνθρακα και κβαντικών τελειών γραφενίου ταξινομούνται σε δύο κύριες ομάδες: (α) top-down («από πάνω προς τα κάτω») και (β) bottom-up («από κάτω προς τα πάνω») [135-139]. Μέσω της πρώτης συνθετικής προσέγγισης, οι κβαντικές τελείες παρασκευάζονται με διάσπαση ανθρακούχων υλικών, όπως οι νανοσωλήνες άνθρακα, το οξείδιο του γραφενίου (GO), το γραφένιο, η σκόνη γραφενίου, το κάρβουνο, κλπ., μέσω φυσικών, χημικών ή ηλεκτροχημικών μεθόδων [135,137-139]. Σε ότι αφορά τη δεύτερη συνθετική προσέγγιση, οι τεχνικές έγκεινται στη χημική σύνθεση και χρησιμοποιούν πυρόλυση και ορισμένες χημικές αντιδράσεις για την ενανθράκωση μικρών οργανικών μορίων [135,137-139]. Η χρήση έντονων συνθηκών, όπως η καύση, η θερμική επεξεργασία, η χημική ενανθράκωση και οι αντιδράσεις οξείδωσης με τη βοήθεια αλκαλίων/οξέων για την έναρξη της διαδικασίας είναι απαραίτητη σε αυτές τις μεθόδους [138].

Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους έχει ορισμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και επιλέγονται ανάλογα με την επιθυμητή εφαρμογή. Συνολικά, η σύνθεση των κβαντικών τελειών συναντά τρία κύρια εμπόδια, τα οποία είναι: i) η συσσωμάτωση κατά την ενανθράκωση, ii) ο έλεγχος της κατανομής μεγέθους και iii) οι επιφανειακές ιδιότητες, που είναι επισφαλείς για τη διαλυτότητα για συγκεκριμένες εφαρμογές [135]. Αυτά τα ζητήματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με ρύθμιση της διαδικασίας σύνθεσης ή με επακόλουθη επεξεργασία [136].

Στο πλαίσιο της παρούσας διπλωματικής επεξεργασίας, παρουσιάζονται μερικές από τις πλέον συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους λεπτομερώς, ενώ ο Πίνακας 3.2 συνοψίζει διαγραμματικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα αυτών των μεθόδων.

Πίνακας 3. 2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των κυριότερων μεθόδων σύνθεσης κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα.

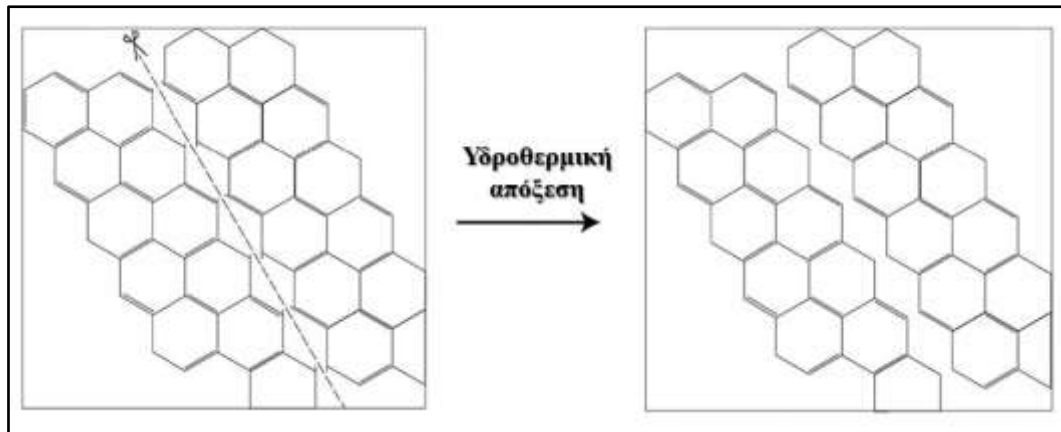
Μέθοδος σύνθεσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Υδροθερμική/διαλυτοθερμική	<ul style="list-style-type: none">Χαμηλό κόστος.Φιλική προς το περιβάλλον.Μη τοξική.Υψηλή κβαντική απόδοση.	<ul style="list-style-type: none">Περιορισμένος έλεγχος μεγέθους.Χαμηλή απόδοση παραγωγής.
Ηλεκτροχημική οξείδωση	<ul style="list-style-type: none">Διάφοροι τύποι πρόδρομων ενώσεων.Ελεγχόμενο μέγεθος.Προϊόντα υψηλής καθαρότητας και σταθερότητας.Υψηλή απόδοση παραγωγής	<ul style="list-style-type: none">Απαιτητικές διεργασίες καθαρισμού.Περίπλοκη διαδικασία.
Αφαίρεση με λέιζερ	<ul style="list-style-type: none">Εύκολη και γρήγορη σύνθεση.	<ul style="list-style-type: none">Περιορισμένος έλεγχος μεγέθους.

	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλό κόστος. • Φιλική προς το περιβάλλον. • Ομοιόμορφη κατανομή μεγέθους. • Δυνατότητα scale-up εφαρμογής. 	
Σύνθεση μέσω μικροκυμάτων	<ul style="list-style-type: none"> • Γρήγορη και αποτελεσματική. • Δυνατότητα ρύθμισης παραμέτρων. 	<ul style="list-style-type: none"> • Χαμηλή κβαντική απόδοση. • Περιορισμένος έλεγχος μεγέθους. • Απαιτείται μεταγενέστερη τροποποίηση. • Υψηλό κόστος. • Υψηλή κατανάλωση ενέργειας.

3.3.1. Υδροθερμική (hydrothermal) / διαλυτοθερμική (solvothermal)

Η υδροθερμική ενανθράκωση (HTC) είναι μια εύκολη τεχνική, που χρησιμοποιείται ευρέως για την κατασκευή νανοϋλικών με βάση τον άνθρακα, συμπεριλαμβανομένων των κβαντικών τελειών άνθρακα και των κβαντικών τελειών γραφενίου. Είναι μια φθηνή, φιλική προς το περιβάλλον και μη τοξική μέθοδος [136], η οποία πραγματοποιείται με τη χρήση διαφόρων πρόδρομων ενώσεων, όπως η γλυκόζη [140], η σακχαρόζη [140], η μαλτόζη [140], η χιτοζάνη [62], το κιτρικό οξύ [60] και επίσης ο χυμός μπανάνας [63] και ο χυμός πορτοκαλιού [141]. Παρόλα αυτά, υπάρχει ανεπαρκής έλεγχος του μεγέθους των σωματιδίων σε αυτή τη μέθοδο [136]. Σε γενικές γραμμές, ένα υδατικό διάλυμα μιας οργανικής πρόδρομης ένωσης τοποθετείται σε έναν υδροθερμικό αντιδραστήρα και αντιδρά σε υψηλή θερμοκρασία [136]. Η θερμοκρασία και ο χρόνος αντίδρασης είναι οι πιο σημαντικές παράμετροι, οι οποίες επηρεάζουν άμεσα τις οπτικές ιδιότητες και την απόδοση φωταύγειας των παραγόμενων κβαντικών τελειών [136].

Οι Pan et al. (2010) [9] εισήγαγαν τη σύνθεση φθοριζουσών κβαντικών τελειών γραφενίου μέσω υδροθερμικής οδού για πρώτη φορά. Χρησιμοποίησαν θερμικά ανηγμένο οξείδιο του γραφενίου (rGO) ως πρόδρομη ένωση και στη συνέχεια, τις επεξεργάστηκαν με έναν οξειδωτικό παράγοντα, όπως το HNO_3 σε διάλυμα H_2SO_4 υπό την επίδραση υπερήχων για να προκαλέσουν την παραγωγή εποξειδικών ομάδων στα στρώματα άνθρακα ως θέσεις διάσπασης. Τελικά, οι κβαντικές τελείες γραφενίου ελήφθησαν με χημική απόξεση στους 200°C για 10 h σε ασθενώς αλκαλικό μέσο ($\text{pH} = 8$) [9]. Η Εικόνα 3.5 αντιπροσωπεύει τον μηχανισμό υδροθερμικής απόξεσης του ανηγμένου οξειδίου του γραφενίου προς το σχηματισμό κβαντικών τελειών γραφενίου.



Εικόνα 3. 5. Προτεινόμενος μηχανισμός υδροθερμικής σύνθεσης GQDs από rGO [9].

Στη διαλυτοθερμική μέθοδο, αντί για νερό χρησιμοποιούνται άλλοι οργανικοί διαλύτες με υψηλότερα σημεία βρασμού (π.χ. βενζόλιο, DMF και DMSO). Τυπικά, οι πηγές άνθρακα διαλύονται σε τέτοιους διαλύτες, και στη συνέχεια υποβάλλονται σε θερμική επεξεργασία σε υψηλές θερμοκρασίες, μετά από εκχύλιση και συμπύκνωση [142].

3.3.2. Ηλεκτροχημική οξείδωση

Η ηλεκτροχημική συνθετική προσέγγιση είναι μία από τις ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για την απόκτηση κβαντικών τελειών άνθρακα και κβαντικών τελειών γραφενίου, χρησιμοποιώντας ίνες άνθρακα, γραφένιο και γραφενίου ως πρόδρομες ενώσεις [135]. Γενικά, δύο ηλεκτρόδια με βάση τον άνθρακα βυθίζονται σε έναν ηλεκτρολύτη με βάση το νερό. Εφαρμόζοντας δυναμικό οξειδοαναγωγής, η ηλεκτρόλυση νερού και οι ρίζες $\bullet\text{H}$ και $\bullet\text{OH}$ ξεκινούν στα άκρα, ενώ τα ελαττώματα των ηλεκτροδίων λειτουργούν ως ηλεκτροχημικά «ψαλίδια» για το σχηματισμό κβαντικών τελειών άνθρακα και κβαντικών τελειών γραφενίου [137,143]. Το χαμηλό κόστος, η μαζική παραγωγή, η απουσία εξαιρετικά επικίνδυνων χημικών και η ευκολία στη λειτουργία είναι μερικά από τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής [135,143]. Αν και ο έλεγχος μεγέθους των κβαντικών τελειών είναι δύσκολος στην παραδοσιακή ηλεκτροχημική σύνθεση, ο περαιτέρω διαχωρισμός μέσω διήθησης ή χρωματογραφίας έχει προταθεί, προκειμένου να επιτευχθεί μια στενή κατανομή μεγέθους των κβαντικών τελειών [144]. Ωστόσο, είναι επίσης δυνατή η παραγωγή μονο-δισπαρμένων νανοϋλικών με βάση τον άνθρακα μέσω αυτής της μεθόδου, ρυθμίζοντας παραμέτρους, όπως το εφαρμοζόμενο δυναμικό ή η πρόδρομη ένωση. Οι Bao et al. (2011) [144] συνέθεσαν φωταυγείς κβαντικές τελείες με στενή κατανομή μεγέθους μέσω συντονισμού των εφαρμοζόμενων δυναμικών, γεγονός που εξαλείφει την ανάγκη για περαιτέρω διαχωρισμό. Ακόμη, απέδειξαν ότι η αύξηση της τάσης οδηγεί σε κβαντικές τελείες με στενή κατανομή μεγέθους.

Σε άλλη μελέτη, οι Deng et al. (2014) [145] παρασκεύασαν μονο-δισπαρμένες κβαντικές τελείες απευθείας από αλκοόλες χαμηλού μοριακού βάρους ως πρόδρομες ενώσεις της

ηλεκτροχημικής μεθόδου, για πρώτη φορά. Το μόνο σημαντικό μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ύπαρξη πολλών ομάδων, οι οποίες περιέχουν οξυγόνο, στην επιφάνεια των τελειών λόγω ηλεκτροχημικής οξείδωσης, η οποία απαιτεί περαιτέρω απαιτητική επεξεργασία καθαρισμού [146].

3.3.3. Αφαίρεση με λέιζερ (laser ablation)

Η αφαίρεση με λέιζερ είναι μια από τις πιο δημοφιλείς τεχνικές σύνθεσης νανοϋλικών που προέρχονται από άνθρακα, χρησιμοποιώντας λέιζερ ως πηγή ενέργειας για την αφαίρεση στερεών υλικών-στόχων. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, μια σημαντική ποσότητα ενέργειας συγκεντρώνεται σε ένα συγκεκριμένο σημείο σε μια στερεά επιφάνεια για να εξατμιστεί το υλικό. Λόγω του γεγονότος ότι η καθαρότητα του τελικού προϊόντος εξαρτάται βασικά από την καθαρότητα του στόχου και των μέσων περιβάλλοντος (είτε υγρού είτε ατμού), μπορούν να παραχθούν πολύ καθαρά σωματίδια χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο. Οι Cao et al. (2007) [147] χρησιμοποίησαν τη μέθοδο αυτή για την παρασκευή κβαντικών τελειών άνθρακα. Η αφαίρεση με λέιζερ στόχου άνθρακα πραγματοποιήθηκε παρουσία υδρατμών και φέροντος αερίου (Ar) στους 900°C και 75 kPa. Μετά από αναρροή σε HNO₃ για 12 h και επιφανειακή παθητικοποίηση από οργανικά πολυμερή, ελήφθησαν κβαντικές τελείες άνθρακα με φωτεινή φωταύγεια. Οι Hu et al. (2011) [148] διαπίστωσαν ότι ο συντονισμός του πλάτους παλμού του λέιζερ μεταβάλλει τις διεργασίες πυρήνωσης και ανάπτυξης και έχει ως αποτέλεσμα διαφορετική κατανομή μεγέθους. Πιο συγκεκριμένα, απέδειξαν ότι το λέιζερ μεγάλου πλάτους αποτελεί την ιδανικότερη επιλογή για τη σύνθεση διαφόρων νανοδομών. Παρατήρησαν ότι όταν το πλάτος του παλμού λέιζερ αυξήθηκε, το μέγεθος των κβαντικών τελειών και οι κρυσταλλικοί κόκκοι αυξήθηκαν.

Σε άλλη μελέτη, αναφέρθηκε ότι κβαντικές τελείες άνθρακα με διαφορετικές επιφανειακές τροποποιήσεις και ρυθμιζόμενη εκπομπή φωτός μπορούσαν να ληφθούν με την επιλογή κατάλληλων διαλυτών [149]. Οι Santiago et al. (2017) [150] ανέπτυξαν μια μέθοδο για την πρόσμιξη αζώτου σε κβαντικές τελείες γραφενίου μέσω παλμικής αφαίρεσης με λέιζερ, η οποία αύξησε την ένταση φωτοφωταύγειας των κβαντικών τελειών γραφενίου. Μία από τις προκλήσεις αυτής της μεθόδου είναι η ποσότητα ενέργειας, η οποία χάνεται μέσω της σκέδασης και της απορρόφησης, καθώς και η ανομοιόμορφη κατανομή της στην επιφάνεια των δειγμάτων. Παρατηρήθηκε ότι με τη χρήση πίδακα συνεχούς ροής, θα παράγονταν κβαντικές τελείες άνθρακα με μικρότερο μέγεθος, ενώ αυτή η στρατηγική ελαχιστοποιεί τις απώλειες ενέργειας [151].

3.3.4. Σύνθεση με τη βοήθεια μικροκυμάτων

Οι περισσότερες προσεγγίσεις για τη σύνθεση κβαντικών τελειών είναι ως επί το πλείστον χρονοβόρες και απαιτούν εξειδικευμένες διατάξεις [152]. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να αναπτυχθεί μια απλή, γρήγορη και επιλεκτική μέθοδος με ομοιογενή θέρμανση, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για σύνθεση μεγάλης κλίμακας. Η μέθοδος με τη βοήθεια μικροκυμάτων εκπληρώνει όλους αυτούς τους στόχους, επιτρέποντας την ταχεία παραγωγή, καθώς και την παραγωγή σε μεγάλες ποσότητες. Ένας από τους περιορισμούς της χρήσης αυτής της μεθόδου είναι το μικρό βάθος διείσδυσης της ακτινοβολίας μικροκυμάτων σε ορισμένες ουσίες, ενώ τα υλικά με βάση τον άνθρακα θα μπορούσαν εύκολα να αλληλεπιδράσουν με την ακτινοβολία μικροκυμάτων, η οποία προκαλεί εστιασμένη θέρμανση με γρήγορο ρυθμό [153]. Οι Zhu et al. (2009) [154] αρχικά παρουσίασαν μια οικονομική και εύκολη προσέγγιση πυρόλυσης με τη βοήθεια μικροκυμάτων, η οποία χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση φωτεινών και σταθερής φωταύγειας κβαντικών τελειών άνθρακα. Αργότερα, πληθώρα ερευνών επικεντρώθηκαν στην προσπάθεια βελτίωσης αυτής της μεθόδου.

Για παράδειγμα, οι Li et al. (2018) [155] ανέπτυξαν μια εξαιρετικά γρήγορη στρατηγική, η οποία οδήγησε στην παραγωγή κβαντικών τελειών γραφενίου με υψηλή κβαντική απόδοση (έως 35%) σε μόλις 3 min υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων. Επιπλέον, οι Nguyen et al. (2019) [156] εισήγαγαν μια μέθοδο παρασκευής κβαντικών τελειών γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου (N-GQDs), χρησιμοποιώντας μικροκύματα σε συνδυασμό με υδροθερμικές διεργασίες. Παρασκεύασαν επιτυχώς κβαντικές τελείες γραφενίου και κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου από κιτρικό οξύ (πρόδρομη ένωση), μέσω υδροθερμικής πυρόλυσης με τη βοήθεια μικροκυμάτων σε αναγωγικό μέσο.

3.4. Τρέχοντες περιορισμοί κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα

3.4.1. Τοξικότητα

Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη βιολογική εφαρμογή για την οποία προορίζονται τα νανοϋλικά με βάση τον άνθρακα, όπως η αντικαρκινική θεραπεία, η μελέτη της τοξικότητάς τους είναι εξαιρετικά σημαντική. Η σημασία της οδηγεί σε βαθύτερη έρευνα σε αυτό το κομμάτι και στη διερεύνηση διαφορετικών αποτελεσματικών παραμέτρων για τη μείωση αυτής της συμπεριφοράς, σε σύγκριση με άλλα νανοϋλικά. Σε αυτή την παράγραφο, παρουσιάζονται ορισμένες επίκαιρες έρευνες, οι οποίες επικεντρώθηκαν στη μελέτη της τοξικότητας των κβαντικών τελειών άνθρακα και γραφενίου.

Οι δοκιμές *in vitro* τοξικότητας μετρούν τη βιωσιμότητα των κυττάρων και πραγματοποιούνται μέσω ορισμένων ειδικών δοκιμών, όπως η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), το άλας τετραζολίου (MTT) και η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP). Η *in vitro* τοξικότητα εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους, όπως ο τύπος ή η δοσολογία των κυττάρων

[157-160]. Οι Wu et al. (2013) [159] έδειξαν ότι η κυτταροτοξικότητα των κβαντικών τελειών γραφενίου είχε καλύτερη απόδοση σε κύτταρα MGC-803 (κύτταρα υποβλεννογόνιου γαστρικού καρκίνου) και MCF-7 (ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μαστού), σε σύγκριση με το οξείδιο του γραφενίου. Απέδειξαν ότι στον ίδιο χρόνο και περιβάλλον καλλιέργειας, αυξάνοντας τη συγκέντρωση των κβαντικών τελειών γραφενίου, η βιωσιμότητα των κυττάρων MCF-7 και MGC-803 φτάνει το 70%. Ενώ αντίθετα, σημαντική μείωση στη βιωσιμότητα των κυττάρων παρατηρήθηκε για το οξείδιο του γραφενίου, ειδικά στην περίπτωση των κυττάρων MGC-803 έφτασε στο 40%. Οι Senel et al. (2019) [160] απέδειξαν ότι οι κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου είχαν ποικίλες επιπτώσεις σε διαφορετικά κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, τα κύτταρα NIH-3T3 (κύτταρα ινοβλαστών) επηρεάστηκαν σε μεγάλο βαθμό, σε σύγκριση με τα κύτταρα A549 (καρκινικά κύτταρα πνεύμονα) και MDA (καρκινικά κύτταρα μαστού), όταν η συγκέντρωση των κβαντικών τελειών γραφενίου αυξήθηκε. Οι Ko et al. (2017) [157], ανέπτυξαν νανοφορείς κβαντικών τελειών γραφενίου, που περιλάμβαναν Herceptin (HER), η οποία ενίσχυσε τη στόχευση και τη συσσώρευση σε καρκινικά κύτταρα μαστού, καθώς και β-κυκλοδεξτρίνη, παρέχοντας ένα κατάλληλο χημικό περιβάλλον για τη φόρτωση δοξορουβικίνης (DOX), ως υδρόφοβο αντικαρκινικό φάρμακο. Η μελέτη τους αποκάλυψε ότι τόσο η βιωσιμότητα των κυττάρων, όσο και η χημική απελευθέρωση ήταν δοσο-εξαρτώμενες και στις περισσότερες περιπτώσεις, η βιωσιμότητα κυττάρων BT-474 (καρκινικά κύτταρα μαστού) μειώθηκε, ενώ η χημική απελευθέρωση αυξήθηκε, αυξάνοντας τη συγκέντρωση κβαντικών τελειών γραφενίου. Ακολούθως, οι Bagheri et al. (2018) [158] επίσης επιβεβαίωσαν τη δοσο-εξαρτώμενη τοξικότητα κβαντικών τελειών άνθρακα. Διερεύνησαν την επίδραση της συγκέντρωσης κβαντικών τελειών άνθρακα σε κύτταρα ζυμομύκητα και παρατήρησαν ότι η αύξηση της συγκέντρωσης οδήγησε σε υψηλότερη τοξικότητα.

Είναι γνωστό ότι η αλληλεπίδραση κυττάρων και τελειών και η συρρίκνωση των κυττάρων και των οπών στην επιφάνειά τους είναι οι κύριοι λόγοι τοξικότητας. Επομένως, το επιφανειακό φορτίο είναι απαραίτητη παράμετρος στις αξιολογήσεις τοξικότητας. Η έρευνα των Yuan et al. (2014) [161] αποκάλυψε ότι οι κβαντικές τελείες γραφενίου με διαφορετικές εκτεθειμένες στην επιφάνεια ομάδες [-COOH, -NH₂ και -CO-N(CH₃)₂] είχαν μικρή επίδραση σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα πνεύμονα (A549). Η επικάλυψη με πολυμερικά υλικά μπορεί επίσης να τροποποιήσει την τοξικότητα των κβαντικών τελειών. Επιπλέον, η παραγωγή ROS είναι ένα από τα κύρια μειονεκτήματα αυτών των νανοϋλικών, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβες στη σηματοδότηση των κυττάρων, αλλά και του DNA, να προκαλέσουν τοξικότητα και ακόμη και να προάγουν τον καρκίνο. Η μεγάλη ειδική επιφάνεια των νανοϋλικών οδηγεί σε υψηλό ρυθμό παραγωγής ROS, ενώ η χημική φύση τους δείχνει το επίπεδο παραγωγής αυτών των ειδών. Παράμετροι, όπως το μέγεθος των κβαντικών τελειών, η μορφολογία, η διαλυτότητα, οι επιφανειακές λειτουργικές ομάδες, η αλληλεπίδραση με τα κύτταρα και το pH, καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το φως, επηρεάζουν έντονα το ρυθμό παραγωγής και την

ποσότητα των ROS. Τα νανοσωματίδια μικρότερου μεγέθους μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα πιο εύκολα, αλλά είναι και πιο τοξικά. Ωστόσο, η μορφολογία των νανοσωματιδίων δεν είναι τόσο σημαντική όσο το μέγεθος, καθώς όσο η περιοχή επαφής αυξάνεται, ενισχύεται και η βιοσυμβατότητα [162-163]. Οι Hoskins et al. (2012) [164] απέδειξαν ότι η επικάλυψη των νανοσωματιδίων επηρέασε την παραγωγή ROS. Συγκεκριμένα, η επικάλυψη ουδέτερα φορτισμένης πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) οδήγησε σε χαμηλότερο επίπεδο παραγωγής ROS, σε σύγκριση με την θετικά φορτισμένη πολυαιθυλενιμίνη (PEI).

Σε έρευνά τους, οι Nurunnabi et al. (2013) [165] διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα στόχευσης, την κατανομή, την *in vivo* τοξικότητα και την αλληλεπίδραση κβαντικών τελειών γραφενίου σε βιολογικά συστήματα. Αρχικά, οι κβαντικές τελείες γραφενίου επωάστηκαν με τρία διαφορετικά είδη καρκινικών κυτταρικών σειρών, KB (ανθρώπινα επιδερμικά καρκινικά κύτταρα), MDA-MB231 (κύτταρα καρκίνου του μαστού) και A549, προκειμένου να απεικονίσουν τον προσδιορισμό MTT και το προφίλ απελευθέρωσης LDH. Αυτή η έρευνα έδειξε ότι η απελευθέρωση LDH και η κυτταρική θνησιμότητα των κυττάρων KB ήταν πολύ υψηλότερες από τα καρκινικά κύτταρα MDA-MB231 και A549, καθώς και από τα φυσιολογικά κύτταρα MDCK, γεγονός που έδειξε ότι τα A549 και MDA-MB231 κύτταρα χαρακτηρίζονταν από μικρότερη ευαισθησία, σε σύγκριση με τα KB κύτταρα. Σε άλλη εργασία, οι Goreham et al. (2018) [166] έκαναν μια έρευνα σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ κβαντικών τελειών οξειδίου του γραφενίου και κυττάρων J774A.1 (μακροφάγα κύτταρα ποντικού) και διερεύνησαν την τοξικότητα μέσω της ανάλυσης LDH, η οποία βοηθά στην καλύτερη κατανόηση της *in vivo* κυτταροτοξικότητας αυτών των νανοϋλικών.

3.4.2. Βιοκατανομή και χρόνος κυκλοφορίας

Η βιοκατανομή των τελειών άνθρακα αποτελεί κρίσιμη παράμετρο, καθώς βοηθά στον προσδιορισμό του χρόνου κυκλοφορίας των νανοσωματιδίων *in vivo*. Υπάρχουν δύο ζωτικά συστήματα στο σώμα μας που καθαρίζουν τα νανοσωματίδια από το αίμα. Πρώτον, το σύστημα μονοπύρηνων φαγοκυττάρων (MPS), το οποίο επιτίθεται και εξαλείφει τα νανοσωματίδια καλύπτοντάς τα με πρωτεΐνες, καθιστώντας τα έτσι εύκολα ορατά από τα μακροφάγα. Η γρήγορη εκκαθάριση των νανοσωματιδίων από αυτό το σύστημα οδηγεί στην εξαφάνισή τους σε λίγες ώρες. Ωστόσο, η αξιολόγηση MPS χρειάζεται περισσότερη έρευνα σχετικά με την πρόσληψη από τα μακροφάγα. Δεύτερον, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (RES), που μπορεί να διερευνηθεί μετρώντας τον χρόνο ημι-ζωής των νανοσωματιδίων και παρατηρώντας τη βιοκατανομή τους στον ιστό-στόχο και στα όργανα του συστήματος αυτού. Αυτό το σύστημα αποτελεί εμπόδιο στη συγκέντρωση ξένων σωματιδίων στο σώμα και προάγει την εξάλειψή τους [167].

Το μέγεθος των νανοσωματιδίων θα ήταν ένα σημαντικό χαρακτηριστικό σε ό,τι αφορά την βιοκατανομή. Οι Zhang et al. (2009) [168] απέδειξαν ότι τα μικρότερα νανοσωματίδια ήταν

πιο σταθερά στο σώμα και ο χρόνος κυκλοφορίας τους ήταν μεγαλύτερος. Συνέκριναν νανοσωματίδια Au με διαμέτρους 20, 40 και 80 nm και διαπίστωσαν ότι τα νανοσωματίδια διαμέτρου 20 nm είχαν μικρότερη πρόσληψη από το ήπαρ και τον σπλήνα, επομένως η σταθερότητά τους ήταν υψηλότερη στο σώμα. Ακόμη, οι Licciardello et al. (2018) [169] αξιολόγησαν τη βιοκατανομή νανοσωματιδίων πυριτίου και κβαντικών τελειών άνθρακα με μέσο μέγεθος <5 nm. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, τα περισσότερα νανοσωματίδια εξαφανίστηκαν μέσω της νεφρικής οδού, με πολύ μικρή ηπατική πρόσληψη.

Από την άλλη πλευρά, το επιφανειακό φορτίο των νανοσωματιδίων μπορεί να επηρεάσει τη βιοκατανομή τους. Τα αρνητικά και θετικά φορτισμένα νανοσωματίδια είναι πιο ικανά στην προσρόφηση πρωτεϊνών (φαινόμενο κορώνας), επομένως συσσωρεύονται σε όργανα, όπως το συκώτι. Αντίθετα, τα ουδέτερα και αμφοτεριονικά νανοσωματίδια παρουσιάζουν σχεδόν μηδενική προσρόφηση πρωτεϊνών και ως επί το πλείστον, συσσωρεύονται στα νεφρά και απομακρύνονται μέσω της νεφρικής διήθησης. Ως αποτέλεσμα, οι κβαντικές τελείες άνθρακα έχουν μικρό χρόνο κυκλοφορίας, λόγω του μικρού τους μεγέθους και του επιφανειακού τους φορτίου, επομένως η εύρεση λύσης για την αύξηση του χρόνου κυκλοφορίας τους είναι απαραίτητη [169].

3.4.3. Φωτολεύκανση

Μία από τις πιο σημαντικές ιδιότητες των κβαντικών τελειών γραφενίου και των κβαντικών τελειών άνθρακα είναι η εξαιρετική φωτοσταθερότητά τους. Η σταθερή δομική μορφολογία των τελειών άνθρακα οδηγεί σε αντίσταση στη φωτολεύκανση, η οποία έχει αρνητικές επιπτώσεις στις οπτικές ιδιότητες με την πάροδο του χρόνου και είναι ένα ουσιαστικό μειονέκτημα των νανοϋλικών για βιο-απεικονιστικές εφαρμογές [170].

Οι Malina et al. (2019) [171] εξέτασαν τεταρτοταγείς τελείες άνθρακα (QCDs) με ομοεστιακή μικροσκοπία. Διαπίστωσαν ότι οι τελείες αυτές είχαν σταθερή φωτοφωταύγεια για ακόμη και δύο εβδομάδες. Στη συνέχεια, παρατηρήθηκε η φωτολεύκανσή τους και αναφέρθηκε ότι η κόκκινη φωτοφωταύγεια μειώθηκε μόνο $\approx 4.2\%$. Επιπλέον, οι Hu et al. (2016) [172] απέδειξαν στην έρευνά τους ότι οι κβαντικές τελείες άνθρακα είχαν σταθερό φθορισμό σε διαφορετικές τιμές pH. Μετέβαλαν την τιμή του pH από 1 έως 13 και παρατήρησαν ότι οι τελείες ήταν ανθεκτικές στη φωτολεύκανση.

Υπάρχουν ωστόσο ορισμένοι παράγοντες, οι οποίοι έχουν επιπτώσεις στη φωτολεύκανση των κβαντικών τελειών άνθρακα. Οι Wang et al. (2016) [173] διερεύνησαν τη φωτολεύκανση κβαντικών τελειών άνθρακα που συντέθηκαν με bottom-up μέθοδο. Παρατήρησαν ότι ο χρόνος έκθεσης στο φως, η συγκέντρωση των κβαντικών τελειών άνθρακα και η παρουσία οξυγόνου ήταν οι παράμετροι που επηρέασαν τη φωτολεύκανσή τους.

Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 3^ο)

- [1]. Ristic, B.Z.; Milenkovic, M.M.; Dakic, I.R.; Todorovic-Markovic, B.M.; Milosavljevic, M.S.; Budimir, M.D.; Paunovic, V.G.; Dramicanin, M.D.; Markovic, Z.M.; Trajkovic, V.S. Photodynamic antibacterial effect of graphene quantum dots. *Biomaterials* 2014, 35, 4428-4435. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.014>
- [2]. Jovanovic, S.P.; Syrgiannis, Z.; Markovic, Z.M.; Bonasera, A.; Kepic, D.P.; Budimir, M.D.; Milivojevic, D.D.; Spasojevic, V.D.; Dramicanin, M.D.; Pavlovic, V.B.; et al. Modification of structural and luminescence properties of graphene quantum dots by gamma irradiation and their application in a photodynamic therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 25865–25874. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b08226>
- [3]. Markovic, Z.M.; Jovanovic, S.P.; Maskovic, P.Z.; Danko, M.; Micusik, M.; Pavlovic, V.B.; Milivojevic, D.D.; Kleinova, A.; Spitalsky, Z.; Markovic, B.M.T. Photo-induced antibacterial activity of four graphene-based nanomaterials on a wide range of bacteria. *RSC Adv.* 2018, 8, 31337–31347. <https://doi.org/10.1039/C8RA04664F>
- [4]. Marković, Z.M.; Jovanović, S.P.; Mašković, P.Z.; Mojsin, M.M.; Stevanović, M.J.; Danko, M.; Mičušík, M.; Jovanović, D.J.; Kleinová, A.; Špitalský, Z.; et al. Graphene oxide size and structure pro-oxidant and antioxidant activity and photoinduced cytotoxicity relation on three cancer cell lines. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2019, 200, 111647. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111647>
- [5]. Stanković, N.K.; Todorović Marković, B.M.; Marković, Z.M. Self-assembly of carbon-based nanoparticles films by Langmuir-Blodgett method-review. *J. Serb. Chem. Soc.* 2020, 85, 1095–1127. <https://doi.org/10.2298/JSC191225008S>
- [6]. Xia, C.; Zhu, S.; Feng, T.; Yang, M.; Yang, B. Evolution and synthesis of carbon dots: from carbon dots to carbonized polymer dots. *Adv. Sci.* 2019, 6, 1901316. <https://doi.org/10.1002/advs.201901316>
- [7]. Ponomarenko, L.A.; Schedin, F.; Katsnelson, M.I.; Yang, R.; Hill, E.W.; Novoselov, K.S.; Geim, A.K. Chaotic Dirac billiard in graphene quantum dots. *Science* 2008, 320, 356–358. <https://doi.org/10.1126/science.1154663>
- [8]. Novoselov, K.S.; Jiang, D.; Schedin, F.; Booth, T.J.; Khotkevich, V.V.; Morozov, S.V.; Geim, A.K. Two-dimensional atomic crystals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 10451–10453. <https://doi.org/10.1073/pnas.050284810>

- [9]. Pan, D.Y.; Zhang, J.C.; Li, Z.; Wu, M.H. Hydrothermal Route for Cutting Graphene Sheets into Blue-Luminescent Graphene Quantum Dots. *Adv. Mater.* 2010, 22, 734–738. <https://doi.org/10.1002/adma.200902825>
- [10]. Novoselov, K.S.; Geim, A.K.; Morozov, S.V.; Jiang, D.; Katsnelson, M.I.; Grigorieva, I.V.; Dubonos, S.V.; Firsov, A.A. Two-dimensional gas of massless Dirac fermions in graphene. *Nature* 2005, 438, 197–200. <https://doi.org/10.1038/nature04233>
- [11]. Ritter, K.A.; Lyding, J.W. The influence of edge structure on the electronic properties of graphene quantum dots and nanoribbons. *Nat. Mater.* 2009, 8, 235–242. <https://doi.org/10.1038/nmat2378>
- [12]. Kim, S.; Hwang, S.W.; Kim, M.-K.; Shin, D.Y.; Shin, D.H.; Kim, C.O.; Yang, S.B.; Park, J.H.; Hwang, E.; Choi, S.-H.; et al. Anomalous behaviors of visible luminescence from graphene quantum dots: interplay between size and shape. *ACS Nano* 2012, 6, 8203–8208. <https://doi.org/10.1021/nn302878r>
- [13]. Song, Y.; Wang, J.; Wan, H.; Zhang, Y.; Ningcong, Y.; Yang, B. Photoluminescence mechanism in graphene quantum dots: Quantum confinement effect and surface/edge state. *Nano Today* 2016, 13, 10–14.
- [14]. Dong, Y.; Shao, J.; Chen, C.; Li, H.; Wang, R.; Chi, Y.; Lin, X.; Chen, G. Blue luminescent graphene quantum dots and graphene oxide prepared by tuning the carbonization degree of citric acid. *Carbon* 2012, 50, 4738–4743. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2012.06.002>
- [15]. Zhu, S.; Wang, L.; Li, B.; Song, Y.; Zhao, X.; Zhang, G.; Zhang, S.; Lu, S.; Zhang, J.; Wang, H.; et al. Investigation of photoluminescence mechanism of graphene quantum dots and evaluation of their assembly into polymer dots. *Carbon* 2014, 77, 462–472. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2014.05.051>
- [16]. He, S.J.; Turnbull, M.J.; Nie, Y.T.; Sun, X.H.; Ding, Z.F. Band structures of blue luminescent nitrogen-doped graphene quantum dots by synchrotron-based XPS. *Surf. Sci.* 2018, 676, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.susc.2018.01.013>
- [17]. Guin, J.P.; Guin, S.K.; Debnath, T.; Ghosh, H.N. Chemically clean single-step oxidative reductive synthesis of green luminescent graphene quantum dots as impending electrocatalyst. *Carbon* 2016, 109, 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2016.08.039>
- [18]. Wang, Z.; Chen, D.; Gu, B.; Gao, B.; Liu, Z.; Yang, Y.; Guo, Q.; Zheng, X.; Wang, G. Yellow emissive nitrogen-doped graphene quantum dots as a label-free fluorescent probe for Fe³⁺ sensing and bioimaging. *Diam. Relat. Mater.* 2020, 104, 107749. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2020.107749>

- [19]. Lin, L.P.; Song, X.H.; Chen, Y.Y.; Rong, M.C.; Zhao, T.T.; Jiang, Y.Q.; Wang, Y.R.; Chen, X. One-pot synthesis of highly greenish-yellow fluorescent nitrogen-doped graphene quantum dots for pyrophosphate sensing via competitive coordination with Eu^{3+} ions. *Nanoscale* 2015, 7, 15427–15433. <https://doi.org/10.1039/C5NR04005A>
- [20]. Zhu, S.; Shao, J.; Song, Y.; Zhao, X.; Du, J.; Wang, L.; Wang, H.; Zhang, K.; Zhang, J.; Yang, B. Investigating the surface state of graphene quantum dots. *Nanoscale* 2015, 7, 7927–7933. <https://doi.org/10.1039/C5NR01178G>
- [21]. Yan, Y.; Chen, J.; Li, N.; Tian, J.; Li, K.; Jiang, J.; Liu, J.; Tian, Q.; Chen, P. Systematic bandgap engineering of graphene quantum dots and applications for photocatalytic water splitting and CO_2 reduction. *ACS Nano* 2018, 12, 3523–3532. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00498>
- [22]. Jin, S.H.; Kim, D.H.; Jun, G.H.; Hong, S.H.; Jeon, S. Tuning the photoluminescence of graphene quantum dots through the charge transfer effect of functional groups. *ACS Nano* 2013, 7, 1239–1245. <https://doi.org/10.1021/nm304675g>
- [23]. Cui, P.; Xue, Y. Influence of edge and center oxidation configurations on non-radiative relaxation in graphene quantum dots. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* 2022, 33, 5024–5036. <https://doi.org/10.1007/s10854-021-07691-8>
- [24]. Tang, S.; Chen, D.; Yang, Y.; Wang, C.; Li, X.; Wang, Y.; Gu, C.; Cao, Z. Mechanisms behind multicolor tunable Near-Infrared triple emission in graphene quantum dots and ratio fluorescent probe for water detection. *J. Colloid Interface Sci.* 2022, 617, 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.02.116>
- [25]. Zhu, W.; Feng, X.; Zhao, M.; Wei, Z.; Liu, Z.; Wang, G.; Guo, Q.; Chen, D. Scalable and atom economic preparation of red-near-infrared emitted N-doped graphene quantum dots with a high quantum yield. *Diam. Relat. Mater.* 2021, 116, 108395. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2021.108395>
- [26]. Ge, J.; Lan, M.; Zhou, B.; Liu, W.; Guo, L.; Wang, H.; Jia, Q.; Niu, G.; Huang, X.; Zhou, H.; et al. A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation. *Nat. Commun.* 2014, 5, 4596. <https://doi.org/10.1038/ncomms5596>
- [27]. Tan, X.; Li, Y.; Li, X.; Zhou, S.; Fan, L.; Yang, S. Electrochemical synthesis of small-sized red fluorescent graphene quantum dots as a bioimaging platform. *Chem. Commun.* 2015, 51, 2544–2546. <https://doi.org/10.1039/C4CC09332A>
- [28]. Wu, X.; Tian, F.; Wang, W.; Chen, J.; Wu, M.; Zhao, J.X. Fabrication of highly fluorescent graphene quantum dots using L-glutamic acid for in vitro/in vivo imaging and sensing. *J. Mater. Chem. C* 2013, 1, 4676–4684. <https://doi.org/10.1039/C3TC30820K>

- [29]. Juang, R.S.; Hsieh, C.T.; Kao, C.P.; Gandomi, Y.A.; Fu, C.C.; Liu, S.H.; Gu, S. Highly fluorescent green and red emissions from boron-doped graphene quantum dots under blue light illumination. *Carbon* 2021, 176, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2021.01.019>
- [30]. Cao, H.; Qi, W.; Gao, X.; Wu, Q.; Tian, L.; Wu, W. Graphene quantum dots prepared by electron beam irradiation for safe fluorescence imaging of tumor. *Nanotheranostics* 2022, 6, 205–214. <https://doi.org/10.7150/ntno.67070>
- [31]. Yang, Y.; Tang, S.; Chen, D.; Wang, C.; Gu, B.; Li, X.; Xie, F.; Wang, G.; Guo, Q. Multifunctional red-emission graphene quantum dots with tunable light emissions for trace water sensing, WLEDs and information encryption. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2021, 622, 126593. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.126593>
- [32]. Wang, C.; Chen, D.; Tang, S.; Yang, Y.; Li, X.; Xie, F.; Guo, Q. PVDF-triggered multicolor fluorine-doped graphene quantum dots for water detection and anti-counterfeiting. *Microchim. Acta* 2021, 189, 6. <https://doi.org/10.1007/s00604-021-05108-1>
- [33]. Zhao, J.; Zheng, Y.; Pang, Y.; Chen, J.; Zhang, Z.; Xi, F.; Chen, P. Graphene quantum dots as full-color and stimulus responsive fluorescence ink for information encryption. *J. Colloid Interf. Sci.* 2020, 579, 307–314. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.06.077>
- [34]. Kadian, S.; Manik, G. Sulfur doped graphene quantum dots as a potential sensitive fluorescent probe for the detection of quercetin. *Food Chem.* 2020, 317, 126457. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126457>
- [35]. Ye, R.; Peng, Z.; Metzger, A.; Lin, J.; Mann, J.A.; Huang, K.; Xiang, C.; Fan, X.; Samuel, E.L.G.; Alemany, L.B.; et al. Bandgap engineering of coal-derived graphene quantum dots. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 7041–7048. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b01419>
- [36]. Gao, T.; Wang, X.; Yang, L.-Y.; He, H.; Ba, X.-X.; Zhao, J.; Jiang, F.-L.; Liu, Y. Red, yellow, and blue luminescence by graphene quantum dots: syntheses, mechanism, and cellular imaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2017, 9, 24846–24856. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b05569>
- [37]. Yang, G.; Wu, C.; Luo, X.; Liu, X.; Gao, Y.; Wu, P.; Cai, C.; Scott Saavedra, S. Exploring the emissive states of heteroatom-doped graphene quantum dots. *J. Phys. Chem. C* 2018, 122, 6483–6492. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b01385>
- [38]. Wang, R.; Fan, H.; Jiang, W.; Ni, G.; Qu, S. Amino-functionalized graphene quantum dots prepared using high-softening point asphalt and their application in

- Fe³⁺ detection. *Appl. Surf. Sci.* 2019, 467–468, 446–455. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.10.104>
- [39]. Sivaselvam, S.; Viswanathan, C.; Ponpandian, N. One-step preparation of N-doped grapheme quantum dots with high quantum yield for bioimaging and highly sensitive electrochemical detection of isoniazid. *Biomater. Adv.* 2022, 135, 212731. <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212731>
- [40]. Wang, H.; Qi, C.; Yang, A.; Wang, X.; Xu, J. One-pot synthesis of bright blue luminescent N-doped GQDs: Optical properties and cell imaging. *Nanomaterials* 2021, 11, 2798. <https://doi.org/10.3390/nano11112798>
- [41]. Selvakumar, T.; Rajaram, M.; Natarajan, A.; Harikrishnan, L.; Alwar, K.; Rajaram, A. Highly efficient sulfur and nitrogen codoped graphene quantum dots as a metal-free green photocatalyst for photocatalysis and fluorescent ink applications. *ACS Omega* 2022, 7, 12825–12834. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00092>
- [42]. Cunci, L.; González-Colón, V.; Lee Vargas-Pérez, B.; Ortiz-Santiago, J.; Pagán, M.; Carrion, P.; Cruz, J.; Molina-Ontoria, A.; Martinez, N.; Silva, W.; et al. Multicolor fluorescent graphene oxide quantum dots for sensing cancer cell biomarkers. *ACS Appl. Nano Mater.* 2021, 4, 211–219. <https://doi.org/10.1021/acsanm.0c02526>
- [43]. Ngoc Anh, N.T.; Chang, P.-Y.; Doong, R.-A. Sulfur-doped graphene quantum dot-based paper sensor for highly sensitive and selective detection of 4-nitrophenol in contaminated water and wastewater. *RSC Adv.* 2019, 9, 26588–26597. <https://doi.org/10.1039/C9RA04414K>
- [44]. Cui, P.; Xue, Y. Tuning nonradiative recombination loss by selective oxidation patterns of epoxy groups bound to different sites of graphene quantum dots. *J. Chem. Eng.* 2021, 431, 134052. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.134052>
- [45]. Shen, J.; Zhu, Y.; Yang, X.; Zong, J.; Zhang, J.; Li, C. One-Pot Hydrothermal synthesis of graphene quantum dots surface-passivated by polyethylene glycol and their photoelectric conversion under near-infrared light. *New J. Chem.* 2011, 36, 97–101. <https://doi.org/10.1039/C1NJ20658C>
- [46]. Tetsuka, H.; Asahi, R.; Nagoya, A.; Okamoto, K.; Tajima, I.; Ohta, R.; Okamoto, A. Optically tunable amino-functionalized graphene quantum dots. *Adv. Mater.* 2012, 24, 5333–5338. <https://doi.org/10.1002/adma.201201930>
- [47]. Kong, W.; Wang, Y.; Wang, L.; Li, Y.; Li, Y.; Xue, W. Investigation of photoluminescence behavior of reduced graphene quantum dots. *Inorg. Chem. Commun.* 2019, 99, 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.10.019>
- [48]. Jovanović, S.; Marković, Z.; Budimir, M.; Spitalsky, Z.; Vidoeski, B.; Todorović Marković, B. Effects of low gamma irradiation dose on the photoluminescence

- properties of graphene quantum dots. *Opt. Quantum. Electron.* 2016, 48, 259. <https://doi.org/10.1007/s11082-016-0516-z>
- [49]. Jovanović, S.; Dorontić, S.; Jovanović, D.; Ciasca, G.; Budimir, M.; Bonasera, A.; Scopelliti, M.; Marković, O.; Todorović Marković, B. Gamma irradiation of graphene quantum dots with ethylenediamine: Antioxidant for ion sensing. *Ceram. Int.* 2020, 46, 23611–23622. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.06.133>
- [50]. Xie, M.; Su, Y.; Lu, X.; Zhang, Y.; Yang, Z.; Zhang, Y. Blue and green photoluminescence graphene quantum dots synthesized from carbon fibers. *Mater. Lett.* 2013, 93, 161–164. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.11.029>
- [51]. Zhang, M.; Bai, L.; Shang, W.; Xie, W.; Ma, H.; Fu, Y.; Fang, D.; Sun, H.; Fan, L.; Han, M.; et al. Facile synthesis of water-soluble, highly fluorescent graphene quantum dots as a robust biological label for stem cells. *J. Mater. Chem.* 2012, 22, 7461–7467. <https://doi.org/10.1039/C2JM16835A>
- [52]. Tang, L.; Ji, R.; Cao, X.; Lin, J.; Jiang, H.; Li, X.; Teng, K.S.; Luk, C.M.; Zeng, S.; Hao, J.; et al. Deep ultraviolet photoluminescence of water-soluble self-passivated graphene quantum dots. *ACS Nano* 2012, 6, 5102–5110. <https://doi.org/10.1021/nm300760g>
- [53]. Ding, Z.; Hao, Z.; Meng, B.; Xie, Z.; Liu, J.; Dai, L. Few-layered graphene quantum dots as efficient hole-extraction layer for high-performance polymer solar cells. *Nano Energy* 2015, 15, 186–192. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2015.04.019>
- [54]. Wolk, A.; Rosenthal, M.; Neuhaus, S.; Huber, K.; Brassat, K.; Lindner, J.K.N.; Grothe, R.; Grundmeier, G.; Bremser, W.; Wilhelm, R. A Novel lubricant based on covalent functionalized graphene oxide quantum dots. *Sci. Rep.* 2018, 8, 5843. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24062-2>
- [55]. Wang, Y.; Hu, A. Carbon quantum dots: Synthesis, properties and applications. *J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 6921–6939. <https://doi.org/10.1039/C4TC00988F>
- [56]. Marković, Z.; Todorović-Marković, B. Treating of aquatic pollution by carbon quantum dots. in nanostructured materials for treating aquatic pollution; Gonçalves, G.A.B., Marques, P., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019; pp. 121–145.
- [57]. Lim, S.Y.; Shen, W.; Gao, Z. Carbon quantum dots and their applications. *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 362–381. <https://doi.org/10.1039/C4CS00269E>
- [58]. Travlou, N.A.; Giannakoudakis, D.A.; Algarra, M.; Labella, A.M.; Rodríguez-Castellón, E.; Badosz, T.J. S- and N-doped carbon quantum dots: Surface chemistry dependent antibacterial activity. *Carbon* 2018, 135, 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2018.04.018>

- [59]. Dong, Y.; Wang, R.; Li, H.; Shao, J.; Chi, Y.; Lin, X.; Chen, G. Polyamine-functionalized carbon quantum dots for chemical sensing. *Carbon* 2012, 50, 2810–2815. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2012.02.046>
- [60]. Zhu, S.; Meng, Q.; Wang, L.; Zhang, J.; Song, Y.; Jin, H.; Zhang, K.; Sun, H.; Wang, H.; Yang, B. Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning, sensors, and bioimaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 3953–3957. <https://doi.org/10.1002/anie.201300519>
- [61]. Yang, Z.-C.; Wang, M.; Yong, A.M.; Wong, S.Y.; Zhang, X.-H.; Tan, H.; Chang, A.Y.; Li, X.; Wang, J. Intrinsically fluorescent carbon dots with tunable emission derived from hydrothermal treatment of glucose in the presence of monopotassium phosphate. *Chem. Commun.* 2011, 47, 11615–11617. <https://doi.org/10.1039/C1CC14860E>
- [62]. Yang, Y.; Cui, J.; Zheng, M.; Hu, C.; Tan, S.; Xiao, Y.; Yang, Q.; Liu, Y. One-step synthesis of amino-functionalized fluorescent carbon nanoparticles by hydrothermal carbonization of chitosan. *Chem. Commun.* 2012, 48, 380–382. <https://doi.org/10.1039/C1CC15678K>
- [63]. De, B.; Karak, N. A green and facile approach for the synthesis of water-soluble fluorescent carbon dots from banana juice. *RSC Adv.* 2013, 3, 8286–8290. <https://doi.org/10.1039/C3RA00088E>
- [64]. Alam, A.-M.; Park, B.-Y.; Ghouri, Z.K.; Park, M.; Kim, H.-Y. Synthesis of carbon quantum dots from cabbage with down- and up-conversion photoluminescence properties: Excellent imaging agent for biomedical applications. *Green Chem.* 2015, 17, 3791–3797. <https://doi.org/10.1039/C5GC00686D>
- [65]. Arumugam, N.; Kim, J. Synthesis of carbon quantum dots from Broccoli and their ability to detect silver ions. *Mater. Lett.* 2018, 219, 37–40. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.02.043>
- [66]. Liu, Y.; Xiao, N.; Gong, N.; Wang, H.; Shi, X.; Gu, W.; Ye, L. One-step microwave-assisted polyol synthesis of green luminescent carbon dots as optical nanoprobes. *Carbon* 2014, 68, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2013.10.086>
- [67]. Chae, A.; Choi, Y.; Jo, S.; Nur'aeni; Paoprasert, P.; Park, S.Y.; In, I. Microwave-assisted synthesis of fluorescent carbon quantum dots from an A2/B3 monomer set. *RSC Adv.* 2017, 7, 12663–12669. <https://doi.org/10.1039/C6RA28176A>
- [68]. Wang, J.; Cheng, C.; Huang, Y.; Zheng, B.; Yuan, H.; Bo, L.; Zheng, M.-W.; Yang, S.-Y.; Guo, Y.; Xiao, D. A facile large-scale microwave synthesis of highly fluorescent carbon dots from benzenediol isomers. *J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 5028–5035. <https://doi.org/10.1039/C3TC32131B>

- [69]. 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. <https://doi.org/10.1038/srep01473>
- [70]. Zhao, P.; Zhu, L. Dispersibility of carbon dots in aqueous and/or organic solvents. *Chem. Commun.* 2018, 54, 5401–5406. <https://doi.org/10.1039/C8CC02279H>
- [71]. Mao, Q.-X.; Wang, W.-J.; Hai, X.; Shu, Y.; Chen, X.-W.; Wang, J.-H. The regulation of hydrophilicity and hydrophobicity of carbon dots via a one-pot approach. *J. Mater. Chem. B* 2015, 3, 6013–6018. <https://doi.org/10.1039/C5TB00963D>
- [72]. Stanković, N.K.; Bodik, M.; Šiffalovič, P.; Kotlar, M.; Mičušík, M.; Špitalsky, Z.; Danko, M.; Milivojević, D.D.; Kleinova, A.; Kubat, P.; et al. Antibacterial and antibiofouling properties of light triggered fluorescent hydrophobic carbon quantum dots langmuir–blodgett thin films. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018, 6, 4154–4163. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b04566>
- [73]. Pan, D.; Zhang, J.; Li, Z.; Zhang, Z.; Guo, L.; Wu, M. Blue fluorescent carbon thin films fabricated from dodecylamine-capped carbon nanoparticles. *J. Mater. Chem.* 2011, 21, 3565–3567. <https://doi.org/10.1039/C0JM03763J>
- [74]. Mitra, S.; Chandra, S.; Kundu, T.; Banerjee, R.; Pramanik, P.; Goswami, A. Rapid microwave synthesis of fluorescent hydrophobic carbon dots. *RSC Adv.* 2012, 2, 12129–12131. <https://doi.org/10.1039/C2RA21048G>
- [75]. Kováčová, M.; Marković, Z.M.; Humpolíček, P.; Mičušík, M.; Švajdlenková, H.; Kleinová, A.; Danko, M.; Kubát, P.; Vajdák, J.; Capáková, Z.; et al. Carbon quantum dots modified polyurethane nanocomposite as effective photocatalytic and antibacterial agents. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2018, 4, 3983–3993. <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.8b00582>
- [76]. Marković, Z.M.; Kováčová, M.; Humpolíček, P.; Budimir, M.D.; Vajdák, J.; Kubát, P.; Mičušík, M.; Švajdlenková, H.; Danko, M.; Capáková, Z.; et al. Antibacterial photodynamic activity of carbon quantum dots/polydimethylsiloxane nanocomposites against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2019, 26, 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.019>
- [77]. Budimir, M.; Marković, Z.; Vajdak, J.; Jovanović, S.; Kubat, P.; Humpolíček, P.; Mičušík, M.; Danko, M.; Barras, A.; Milivojević, D.; et al. Enhanced visible light-triggered antibacterial activity of carbon quantum dots/polyurethane nanocomposites by gamma rays induced pre-treatment. *Radiat. Phys. Chem.* 2021, 185, 109499. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2021.109499>

- [78]. Kováčová, M.; Bodík, M.; Mičušík, M.; Humpolíček, P.; Šiffalovič, P.; Špitálský, Z. Increasing the effectivity of the antimicrobial surface of carbon quantum dots-based nanocomposite by atmospheric pressure plasma. *Clin. Plasma Med.* 2020, 19–20, 100111. <https://doi.org/10.1016/j.cpme.2020.100111>
- [79]. Langer, M.; Paloncýová, M.; Medved', M.; Pykal, M.; Nachtigallová, D.; Shi, B.; Aquino, A.J.A.; Lischka, H.; Otyepka, M. Progress and challenges in understanding of photoluminescence properties of carbon dots based on theoretical computations. *Appl. Mater. Today* 2021, 22, 100924. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100924>
- [80]. Zhu, S.; Song, Y.; Zhao, X.; Shao, J.; Zhang, J.; Yang, B. The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): Current state and future perspective. *Nano Res.* 2015, 8, 355–381. <https://doi.org/10.1007/s12274-014-0644-3>
- [81]. Xu, Y.; Yu, H.; Chudal, L.; Pandey, N.K.; Amador, E.H.; Bui, B.; Wang, L.; Ma, X.; Deng, S.; Zhu, X.; et al. Striking luminescence phenomena of carbon dots and their applications as a double ratiometric fluorescence probes for H₂S detection. *Mater. Today Phys.* 2021, 17, 100328. <https://doi.org/10.1016/j.mtphys.2020.100328>
- [82]. Tang, X.-D.; Yu, H.-M.; Nguyen, W.; Amador, E.; Cui, S.-P.; Ma, K.; Chen, M.-L.; Wang, S.-Y.; Hu, Z.-Z.; Chen, W. New observations on concentration-regulated carbon dots. *Adv. Photonics Res.* 2023, 4, 2200314. <https://doi.org/10.1002/adpr.202200314>
- [83]. Kundelev, E.V.; Tepliakov, N.V.; Leonov, M.Y.; Maslov, V.G.; Baranov, A.V.; Fedorov, A.V.; Rukhlenko, I.D.; Rogach, A.L. Amino functionalization of carbon dots leads to red emission enhancement. *J. Phys. Chem. Lett.* 2019, 10, 5111–5116. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcllett.9b01724>
- [84]. Janus, Ł.; Radwan-Pragłowska, J.; Piątkowski, M.; Bogdał, D. Facile synthesis of surface-modified carbon quantum dots (CQDs) for biosensing and bioimaging. *Materials* 2020, 13, 3313. <https://doi.org/10.3390/ma13153313>
- [85]. Wang, H.-y.; Zhou, L.; Yu, H.; Tang, X.; Xing, C.; Nie, G.; Akafzade, H.; Wang, S.; Chen, W. Exploration of room-temperature phosphorescence and new mechanism on carbon dots in a polyacrylamide platform and their applications for anti-counterfeiting and information encryption. *Adv. Opt. Mater.* 2022, 10, 2200678. <https://doi.org/10.1002/adom.202200678>
- [86]. Yoon, H.; Chang, Y.H.; Song, S.H.; Lee, E.-S.; Jin, S.H.; Park, C.; Lee, J.; Kim, B.H.; Kang, H.J.; Kim, Y.-H.; et al. Intrinsic photoluminescence emission from subdomained graphene quantum dots. *Adv. Mater.* 2016, 28, 5255–5261. <https://doi.org/10.1002/adma.201600616>

- [87]. Kandasamy, G. Recent advancements in doped/co-doped carbon quantum dots for multi-potential applications. *C* 2019, 5, 24. <https://doi.org/10.3390/c5020024>
- [88]. Ge, J.; Jia, Q.; Liu, W.; Guo, L.; Liu, Q.; Lan, M.; Zhang, H.; Meng, X.; Wang, P. Red-emissive carbon dots for fluorescent, photoacoustic, and thermal theranostics in living mice. *Adv. Mater.* 2015, 27, 4169–4177. <https://doi.org/10.1002/adma.201500323>
- [89]. Yan, F.; Jiang, Y.; Sun, X.; Bai, Z.; Zhang, Y.; Zhou, X. Surface modification and chemical functionalization of carbon dots: A review. *Microchim. Acta* 2018, 185, 424. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-2953-9>
- [90]. Dimos, K. Carbon quantum dots: Surface passivation and functionalization. *Curr. Org. Chem.* 2015, 19, 682–695. <https://doi.org/10.2174/1385272819666150730220948>
- [91]. Alaghmandfard, A.; Sedighi, O.; Tabatabaei Rezaei, N.; Abedini, A.A.; Malek Khachatourian, A.; Toprak, M.S.; Seifalian, A. Recent advances in the modification of carbon-based quantum dots for biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. C* 2021, 120, 111756. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111756>
- [92]. Park, Y.; Yoo, J.; Lim, B.; Kwon, W.; Rhee, S.W. Improving the functionality of carbon nanodots: Doping and surface functionalization. *J. Mater. Chem. A* 2016, 4, 11582–11603. <https://doi.org/10.1039/C6TA04813G>
- [93]. Lin, L.; Luo, Y.; Tsai, P.; Wang, J.; Chen, X. Metal ions doped carbon quantum dots: Synthesis, physicochemical properties, and their applications. *TrAC Trends Anal. Chem.* 2018, 103, 87–101. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.03.015>
- [94]. Tejwan, N.; Saini, A.K.; Sharma, A.; Singh, T.A.; Kumar, N.; Das, J. Metal-doped and hybrid carbon dots: A comprehensive review on their synthesis and biomedical applications. *J. Control. Release* 2021, 330, 132–150. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.12.023>
- [95]. Yuan, F.; Li, S.; Fan, Z.; Meng, X.; Fan, L.; Yang, S. Shining carbon dots: Synthesis and biomedical and optoelectronic applications. *Nano Today* 2016, 11, 565–586. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2016.08.006>
- [96]. Lin, L.; Song, X.; Chen, Y.; Rong, M.; Wang, Y.; Zhao, L.; Zhao, T.; Chen, X. Europium-decorated graphene quantum dots as a fluorescent probe for label-free, rapid and sensitive detection of Cu²⁺ and l-cysteine. *Anal. Chim. Acta* 2015, 891, 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.08.011>
- [97]. Wu, W.; Zhan, L.; Fan, W.; Song, J.; Li, X.; Li, Z.; Wang, R.; Zhang, J.; Zheng, J.; Wu, M.; et al. Cu–N dopants boost electron transfer and photooxidation reactions of

- carbon dots. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2015, 54, 6540–6544. <https://doi.org/10.1002/anie.201501912>
- [98]. Zhu, C.; Yang, S.; Sun, J.; He, P.; Yuan, N.; Ding, J.; Mo, R.; Wang, G.; Ding, G.; Xie, X. Deep ultraviolet emission photoluminescence and high luminescence efficiency of ferric passivated graphene quantum dots: Strong negative inductive effect of Fe. *Synth. Met.* 2015, 209, 468–472. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2015.08.025>
- [99]. Ma, Y.; Cen, Y.; Sohail, M.; Xu, G.; Wei, F.; Shi, M.; Xu, X.; Song, Y.; Ma, Y.; Hu, Q. A ratiometric fluorescence universal platform based on N, Cu codoped carbon dots to detect metabolites participating in H₂O₂-generation reactions. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2017, 9, 33011–33019. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b10548>
- [100]. Yuan, Y.H.; Li, R.S.; Wang, Q.; Wu, Z.L.; Wang, J.; Liu, H.; Huang, C.Z. Germanium-doped carbon dots as a new type of fluorescent probe for visualizing the dynamic invasions of mercury(II) ions into cancer cells. *Nanoscale* 2015, 7, 16841–16847. <https://doi.org/10.1039/C5NR05326A>
- [101]. Gong, N.; Wang, H.; Li, S.; Deng, Y.; Chen, X.a.; Ye, L.; Gu, W. Microwave-assisted polyol synthesis of gadolinium-doped green luminescent carbon dots as a bimodal nanoprobe. *Langmuir* 2014, 30, 10933–10939. <https://doi.org/10.1021/la502705g>
- [102]. Han, C.; Xu, H.; Wang, R.; Wang, K.; Dai, Y.; Liu, Q.; Guo, M.; Li, J.; Xu, K. Synthesis of a multifunctional manganese(II)–carbon dots hybrid and its application as an efficient magnetic-fluorescent imaging probe for ovarian cancer cell imaging. *J. Mater. Chem. B* 2016, 4, 5798–5802. <https://doi.org/10.1039/C6TB01250G>
- [103]. Yu, C.; Xuan, T.; Chen, Y.; Zhao, Z.; Liu, X.; Lian, G.; Li, H. Gadolinium-doped carbon dots with high quantum yield as an effective fluorescence and magnetic resonance bimodal imaging probe. *J. Alloys Compd.* 2016, 688, 611–619. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2016.07.226>
- [104]. Sajid, P.A.; Chetty, S.S.; Praneetha, S.; Murugan, A.V.; Kumar, Y.; Periyasamy, L. One-pot microwave-assisted in situ reduction of Ag⁺ and Au³⁺ ions by Citrus limon extract and their carbon-dots based nanohybrids: A potential nano-bioprobe for cancer cellular imaging. *RSC Adv.* 2016, 6, 103482–103490. <https://doi.org/10.1039/C6RA24033J>
- [105]. Wang, Y.; Meng, H.; Jia, M.; Zhang, Y.; Li, H.; Feng, L. Intraparticle FRET of Mn(II)-doped carbon dots and its application in discrimination of volatile organic compounds. *Nanoscale* 2016, 8, 17190–17195. <https://doi.org/10.1039/C6NR05927A>

- [106]. Kou, X.; Jiang, S.; Park, S.-J.; Meng, L.-Y. A review: Recent advances in preparations and applications of heteroatom-doped carbon quantum dots. *Dalton Trans.* 2020, 49, 6915–6938. <https://doi.org/10.1039/D0DT01004A>
- [107]. Ren, X.; Liu, L.; Li, Y.; Dai, Q.; Zhang, M.; Jing, X. Facile preparation of gadolinium(iii) chelates functionalized carbon quantum dot-based contrast agent for magnetic resonance/fluorescence multimodal imaging. *J. Mater. Chem. B* 2014, 2, 5541–5549. <https://doi.org/10.1039/C4TB00709C>
- [108]. Xu, Y.; Jia, X.-H.; Yin, X.-B.; He, X.-W.; Zhang, Y.-K. Carbon quantum dot stabilized gadolinium nanoprobe prepared via a one-pot hydrothermal approach for magnetic resonance and fluorescence dual-modality bioimaging. *Anal. Chem.* 2014, 86, 12122–12129. <https://doi.org/10.1021/ac503002c>
- [109]. Li, F.; Liu, C.; Yang, J.; Wang, Z.; Liu, W.; Tian, F. Mg/N double doping strategy to fabricate extremely high luminescent carbon dots for bioimaging. *RSC Adv.* 2014, 4, 3201–3205. <https://doi.org/10.1039/C3RA43826K>
- [110]. Qi, H.; Teng, M.; Liu, M.; Liu, S.; Li, J.; Yu, H.; Teng, C.; Huang, Z.; Liu, H.; Shao, Q.; et al. Biomass-derived nitrogen-doped carbon quantum dots: Highly selective fluorescent probe for detecting Fe³⁺ ions and tetracyclines. *J. Colloid. Interface Sci.* 2019, 539, 332–341. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.12.047>
- [111]. Yang, X.; Guo, Y.; Liang, S.; Hou, S.; Chu, T.; Ma, J.; Chen, X.; Zhou, J.; Sun, R. Preparation of sulfur-doped carbon quantum dots from lignin as a sensor to detect Sudan I in an acidic environment. *J. Mater. Chem. B* 2020, 8, 10788–10796. <https://doi.org/10.1039/D0TB00125B>
- [112]. Atchudan, R.; Edison, T.N.J.I.; Perumal, S.; Clament Sagaya Selvam, N.; Lee, Y.R. Green synthesized multiple fluorescent nitrogen-doped carbon quantum dots as an efficient label-free optical nanoprobe for in vivo live-cell imaging. *J. Photochem. Photobiol. A* 2019, 372, 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.12.011>
- [113]. Luo, X.; Zhang, W.; Han, Y.; Chen, X.; Zhu, L.; Tang, W.; Wang, J.; Yue, T.; Li, Z. N,S co-doped carbon dots based fluorescent “on-off-on” sensor for determination of ascorbic acid in common fruits. *Food Chem.* 2018, 258, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.032>
- [114]. Bian, S.; Shen, C.; Qian, Y.; Liu, J.; Xi, F.; Dong, X. Facile synthesis of sulfur-doped graphene quantum dots as fluorescent sensing probes for Ag⁺ ions detection. *Sens. Actuators B Chem.* 2017, 242, 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.11.044>
- [115]. Zhou, J.; Shan, X.; Ma, J.; Gu, Y.; Qian, Z.; Chen, J.; Feng, H. Facile synthesis of P-doped carbon quantum dots with highly efficient photoluminescence. *RSC Adv.* 2014, 4, 5465–5468. <https://doi.org/10.1039/C3RA45294H>

- [116]. Van Tam, T.; Kang, S.G.; Babu, K.F.; Oh, E.-S.; Lee, S.G.; Choi, W.M. Synthesis of B-doped graphene quantum dots as a metal-free electrocatalyst for the oxygen reduction reaction. *J. Mater. Chem. A* 2017, 5, 10537–10543. <https://doi.org/10.1039/C7TA01485F>
- [117]. Wang, H.; Mu, Q.; Revia, R.; Wang, K.; Tian, B.; Lin, G.; Lee, W.; Hong, Y.-K.; Zhang, M. Iron oxide-carbon core-shell nanoparticles for dual-modal imaging-guided photothermal therapy. *J. Control. Release* 2018, 289, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.09.022>
- [118]. Raina, S.; Thakur, A.; Sharma, A.; Pooja, D.; Minhas, A.P. Bactericidal activity of *Cannabis sativa* phytochemicals from leaf extract and their derived carbon dots and Ag@carbon dots. *Mater. Lett.* 2020, 262, 127122. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127122>
- [119]. Prekodravac, J.; Vasiljević, B.; Marković, Z.; Jovanović, D.; Kleut, D.; Špitalský, Z.; Mičušik, M.; Danko, M.; Bajuk–Bogdanović, D.; Todorović–Marković, B. Green and facile microwave assisted synthesis of (metal-free) N-doped carbon quantum dots for catalytic applications. *Ceram. Int.* 2019, 45, 17006–17013. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.05.250>
- [120]. Maruthapandi, M.; Nagvenkar, A.P.; Perelshtein, I.; Gedanken, A. Carbon-dot initiated synthesis of polypyrrole and polypyrrole@CuO micro/nanoparticles with enhanced antibacterial activity. *ACS Appl. Polym. Mater.* 2019, 1, 1181–1186. <https://doi.org/10.1021/acsapm.9b00194>
- [121]. Habiba, K.; Bracho-Rincon, D.P.; Gonzalez-Feliciano, J.A.; Villalobos-Santos, J.C.; Makarov, V.I.; Ortiz, D.; Avalos, J.A.; Gonzalez, C.I.; Weiner, B.R.; Morell, G. Synergistic antibacterial activity of PEGylated silver–graphene quantum dots nanocomposites. *Appl. Mater. Today* 2015, 1, 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2015.10.001>
- [122]. Wang, J.; Hu, S.; Nie, S.; Yu, Q.; Xie, M. Reviews on mechanisms of in vitro antioxidant activity of polysaccharides. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016, 2016, 5692852. <https://doi.org/10.1155/2016/5692852>
- [123]. Yokoi, T.; Goto, T.; Hara, M.; Sekino, T.; Seki, T.; Kamitakahara, M.; Ohtsuki, C.; Kitaoka, S.; Takahashi, S.; Kawashita, M. Incorporation of tetracarboxylate ions into octacalcium phosphate for the development of next-generation biofriendly materials. *Commun. Chem.* 2021, 4, 4. <https://doi.org/10.1038/s42004-020-00443-5>
- [124]. Chou, P.-T.; Wei, G.-T.; Lin, C.-H.; Wei, C.-Y.; Chang, C.-H. Direct spectroscopic evidence of photosensitized O₂ 765 nm ($^1\Sigma_g^+ \rightarrow ^3\Sigma_g^-$) and O₂ Dimol 634 and 703 nm

- $((^1\Delta_g)_2 \rightarrow (^3\Sigma^-_g)_2)$ vibronic emission in solution. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3031–3032. <https://doi.org/10.1021/ja952352p>
- [125]. Markovic, Z.; Trajkovic, V. Biomedical potential of the reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C60). *Biomaterials* 2008, 29, 3561–3573. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.05.005>
- [126]. Son, M.H.; Park, S.W.; Jung, Y.K. Antioxidant and anti-aging carbon quantum dots using tannic acid. *Nanotechnology* 2021, 32, 415102. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac027b>
- [127]. Rajamanikandan, S.; Biruntha, M.; Ramalingam, G. Blue emissive carbon quantum dots (CQDs) from bio-waste peels and its antioxidant activity. *J. Clust. Sci.* 2022, 33, 1045–1053. <https://doi.org/10.1007/s10876-021-02029-0>
- [128]. Rosenkrans, Z.T.; Sun, T.; Jiang, D.; Chen, W.; Barnhart, T.E.; Zhang, Z.; Ferreira, C.A.; Wang, X.; Engle, J.W.; Huang, P.; et al. Selenium-doped carbon quantum dots act as broad-spectrum antioxidants for acute kidney injury management. *Adv. Sci.* 2020, 7, 2000420. <https://doi.org/10.1002/advs.202000420>
- [129]. Ruiz, V.; Yate, L.; García, I.; Cabanero, G.; Grande, H.-J. Tuning the antioxidant activity of graphene quantum dots: Protective nanomaterials against dye decoloration. *Carbon* 2017, 116, 366–374. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2017.01.090>
- [130]. Marković, Z.M.; Labudová, M.; Danko, M.; Matijašević, D.; Mičušík, M.; Nádaždy, V.; Kováčová, M.; Kleinová, A.; Špitalský, Z.; Pavlović, V.; et al. Highly efficient antioxidant F- and Cl-doped carbon quantum dots for bioimaging. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2020, 8, 16327–16338. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c06260>
- [131]. Rodríguez-Varillas, S.; Fontanil, T.; Obaya, Á.J.; Fernández-González, A.; Murru, C.; Badía-Laiño, R. Biocompatibility and antioxidant capabilities of carbon dots obtained from tomato (*Solanum lycopersicum*). *Appl. Sci.* 2022, 12, 773. <https://doi.org/10.3390/app12020773>
- [132]. Shen, J.; Shang, S.; Chen, X.; Wang, D.; Cai, Y. Highly fluorescent N, S-co-doped carbon dots and their potential applications as antioxidants and sensitive probes for Cr (VI) detection. *Sens. Actuators B Chem.* 2017, 248, 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.03.123>
- [133]. Lanzilotto, A.; Kyropoulou, M.; Constable, E.C.; Housecroft, C.E.; Meier, W.P.; Palivan, C.G. Porphyrin-polymer nanocompartments: Singlet oxygen generation and antimicrobial activity. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2018, 23, 109–122. <https://doi.org/10.1007/s00775-017-1514-8>

- [134]. Xia, C.; Zhu, S.; Zhang, S.-T.; Zeng, Q.; Tao, S.; Tian, X.; Li, Y.; Yang, B. Carbonized polymer dots with tunable room-temperature phosphorescence lifetime and wavelength. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2020, 12, 38593–38601. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c11867>
- [135]. Wang, R.; Lu, K.Q.; Tang, Z.R.; Xu, Y.J. Recent progress in carbon quantum dots: synthesis, properties and applications in photocatalysis. *J. Mater. Chem. A* 2017, 5, 3717-3734. <https://doi.org/10.1039/C6TA08660H>
- [136]. Namdari, P.; Negahdari, B.; Eatemadi, A. Synthesis, properties and biomedical applications of carbon-based quantum dots: An updated review. *Biomed. Pharmacother.* 2017, 87, 209-222. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.108>
- [137]. Zheng, X.T.; Ananthanarayanan, A.; Luo, K.Q.; Chen, P. Glowing graphene quantum dots and carbon dots: properties, syntheses, and biological applications. *Small* 2015, 11, 1620-1636. <https://doi.org/10.1002/sml.201402648>
- [138]. Choi, Y.; Thongsai, N.; Chae, A.; Jo, S.; Kang, A.B.; Paoprasert, P.; Park, S.Y.; In, I. Microwave-assisted synthesis of luminescent and biocompatible lysine-based carbon quantum dots. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 2017, 47, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.12.002>
- [139]. Wang, Z.; Zeng, H.; Sun, L. Graphene quantum dots: versatile photoluminescence for energy, biomedical, and environmental applications. *J. Mater. Chem. C* 2015, 3 (6), 1157-1165. <https://doi.org/10.1039/C4TC02536A>
- [140]. Tang, Q.; Zhu, W.; He, B.; Yang, P. Rapid conversion from carbohydrates to large-scale carbon quantum dots for all-weather solar cells. *ACS Nano* 2017, 11 (2), 1540-1547. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.6b06867>
- [141]. Sahu, S.; Beher, 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. <https://doi.org/10.1039/C2CC33796G>
- [142]. Xu, M.; Li, Z.; Zhu, X.; Hu, N.; Wei, H.; Yang, Z.; Zhang, Y. Hydrothermal/solvothermal synthesis of graphene quantum dots and their biological applications. *Nano Biomedicine & Engineering* 2013, 5 (2), 65-71.
- [143]. Li, H.; He, X.; Kang, Z.; Huang, H.; Liu, Y.; Liu, J.; Lian, S.; Tsang, C.; Yang, X.; Lee, S.-T. Water-soluble fluorescent carbon quantum dots and photocatalyst design. *Angewandte Chemie International Edition* 2010, 49: 4430-4434. <https://doi.org/10.1002/anie.200906154>
- [144]. 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, 5801-5806. <https://doi.org/10.1002/adma.201102866>
- [145]. Deng, J.; Lu, Q.; Mi, N.; Li, H.; Liu, M.; Xu, M.; Tan, L.; Xie, Q.; Zhang, Y.; Yao, S. Electrochemical synthesis of carbon nanodots directly from alcohols. *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 4993-4999. <https://doi.org/10.1002/chem.201304869>
- [146]. Farshbaf, M.; Davaran, S.; Rahimi, F.; Annabi, N.; Salehi, R.; Akbarzadeh, A. Carbon quantum dots: recent progresses on synthesis, surface modification and applications, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 2018, 46 (7), 1331-1348. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1377725>
- [147]. 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 (37), 11318-11319. <https://doi.org/10.1021/ja0735271>
- [148]. Hu, S.; Liu, J.; Yang, J. et al. Laser synthesis and size tailor of carbon quantum dots. *J Nanopart Res* 2011, 13, 7247-7252. <https://doi.org/10.1007/s11051-011-0638-y>
- [149]. Hu, S.L.; Niu, K.Y.; Sun, J.; Yang, J.; Zhao, N.-Q.; Du, X.W. One-step synthesis of fluorescent carbon nanoparticles by laser irradiation. *J. Mater. Chem.* 2009, 19, 484-488. <https://doi.org/10.1039/B812943F>
- [150]. Santiago, S.R.M.; Lin, T.N.; Chang, C.H.; Wong, Y.A.; Lin, C.A.J.; Yuan, C.T.; Shen, J.L. Synthesis of N-doped graphene quantum dots by pulsed laser ablation with diethylenetriamine (DETA) and their photoluminescence. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2017, 19, 22395-22400. <https://doi.org/10.1039/C7CP03993J>
- [151]. Doñate-Buendia, C.; Torres-Mendieta, R.; Pyatenko, A.; Falomir, E.; Fernández-Alonso, M.; Mínguez-Vega, G. Fabrication by laser irradiation in a continuous flow jet of carbon quantum dots for fluorescence imaging. *ACS Omega* 2018, 3 (3), 2735-2742. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b02082>
- [152]. Dey, S.; Chithaiah, P.; Belawadi, S. et al. New methods of synthesis and varied properties of carbon quantum dots with high nitrogen content. *Journal of Materials Research* 2014, 29, 383–391. <https://doi.org/10.1557/jmr.2013.295>
- [153]. Singh, R.K.; Kumar, R.; Singh, D.P.; Savu, R.; Moshkalev, S.A. Progress in microwave-assisted synthesis of quantum dots (graphene/carbon/semiconducting) for bio-applications: a review. *Materials Today Chemistry* 2019, 12, 282-314. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2019.03.001>
- [154]. Zhu, H.; Wang, X.; Li, Y.; Wang, Z.; Yang, F.; Yang, X. Microwave synthesis of fluorescent carbon nanoparticles with electrochemiluminescence properties. *Chem. Commun.* 2009, 5118-5120. <https://doi.org/10.1039/B907612C>

- [155]. Li, W.; Li, M.; Liu, Y.; Pan, D.; Li, Z.; Wang, L.; Wu, M. Three minute ultrarapid microwave-assisted synthesis of bright fluorescent graphene quantum dots for live cell staining and white LEDs. *ACS Applied Nano Materials* 2018, 1 (4), 1623-1630. <https://doi.org/10.1021/acsanm.8b00114>
- [156]. Nguyen, H.Y.; Le, H.H.; Dao, N.T.; Pham, N.T.; Vu, T.H.H.; Nguyen, N.H.; Pham, N.T. Microwave-assisted synthesis of graphene quantum dots and nitrogen-doped graphene quantum dots: Raman characterization and their optical properties. *Adv. Nat. Sci. Nanosci. Nanotechnol.* 2019, 10 (2), 025005. <https://doi.org/10.1088/2043-6254/ab1b73>
- [157]. Ko, N.R.; Nafiujjaman, M.; Lee, J.S.; Lim, H.N.; Lee, Y.K.; Kwon, I.K. Graphene quantum dot-based theranostic agents for active targeting of breast cancer. *Rsc Advances* 2017, 7 (19), 11420-11427. <https://doi.org/10.1039/C6RA25949A>
- [158]. Bagheri, Z.; Ehtesabi, H.; Hallaji, Z.; Latifi, H.; Behroodi, E. Investigation the cytotoxicity and photo-induced toxicity of carbon dot on yeast cell. *Ecotoxicology and environmental safety* 2018, 161, 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.05.071>
- [159]. Wu, C.; Wang, C.; Han, T.; Zhou, X.; Guo, S.; Zhang, J. Insight into the cellular internalization and cytotoxicity of graphene quantum dots. *Advanced Healthcare Materials* 2013, 2, 1613-1619. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300066>
- [160]. Şenel, B.; Demir, N.; Büyükköroğlu, G.; Yıldız, M. Graphene quantum dots: Synthesis, characterization, cell viability, genotoxicity for biomedical applications. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2019, 27 (6), 846-858. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.05.006>
- [161]. Yuan, X.; Liu, Z.; Guo, Z. et al. Cellular distribution and cytotoxicity of graphene quantum dots with different functional groups. *Nanoscale Res Lett* 2014, 9, 108. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-9-108>
- [162]. Fu, P.P.; Xia, Q.; Hwang, H.M.; Ray, P.C.; Yu, H. Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. *Journal of food and drug analysis* 2014, 22 (1), 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.01.005>
- [163]. Meziani, M.J.; Dong, X.; Zhu, L.; Jones, L.P.; LeCroy, G.E.; Yang, F.; Sun, Y.P. Visible-light-activated bactericidal functions of carbon “quantum” dots. *ACS applied materials & interfaces* 2016, 8 (17), 10761-10766. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b01765>
- [164]. Hoskins, C.; Cuschieri, A.; Wang, L. The cytotoxicity of polycationic iron oxide nanoparticles: common endpoint assays and alternative approaches for improved

- understanding of cellular response mechanism. *Journal of nanobiotechnology* 2012, 10, 1-11. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-10-15>
- [165]. Nurunnabi, M.; Khatun, Z.; Huh, K.M.; Park, S.Y.; Lee, D.Y.; Cho, K.J.; Lee, Y.K. In vivo biodistribution and toxicology of carboxylated graphene quantum dots. *ACS nano* 2013, 7 (8), 6858-6867. <https://doi.org/10.1021/nm402043c>
- [166]. Goreham, R.V.; Schroeder, K.L.; Holmes, A.; Bradley, S.J.; Nann, T. Demonstration of the lack of cytotoxicity of unmodified and folic acid modified graphene oxide quantum dots, and their application to fluorescence lifetime imaging of HaCaT cells. *Microchimica Acta* 2018, 185, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s00604-018-2679-8>
- [167]. Hoshyar, N.; Gray, S.; Han, H.; Bao, G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine* 2016, 11 (6), 673-692. <https://doi.org/10.2217/nmm.16.5>
- [168]. Zhang, G.; Yang, Z.; Lu, W.; Zhang, R.; Huang, Q.; Tian, M.; Li, C. Influence of anchoring ligands and particle size on the colloidal stability and in vivo biodistribution of polyethylene glycol-coated gold nanoparticles in tumor-xenografted mice. *Biomaterials* 2019, 30 (10), 1928-1936. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.12.038>
- [169]. Licciardello, N.; Hunoldt, S.; Bergmann, R.; Singh, G.; Mamat, C.; Faramus, A.; Stephan, H. Biodistribution studies of ultrasmall silicon nanoparticles and carbon dots in experimental rats and tumor mice. *Nanoscale* 2018, 10 (21), 9880-9891. <https://doi.org/10.1039/C8NR01063C>
- [170]. Roy, P.; Periasamy, A.P.; Chuang, C.; Liou, Y.R.; Chen, Y.F.; Joly, J.; Chang, H.T. Plant leaf-derived graphene quantum dots and applications for white LEDs. *New Journal of Chemistry* 2014, 38 (10), 4946-4951. <https://doi.org/10.1039/C4NJ01185F>
- [171]. Malina, T.; Poláková, K.; Skopalík, J.; Milotová, V.; Holá, K.; Havrdová, M.; Zbořil, R. Carbon dots for in vivo fluorescence imaging of adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Carbon* 2019, 152, 434-443. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.05.061>
- [172]. Hu, X.; An, X.; Li, L. Easy synthesis of highly fluorescent carbon dots from albumin and their photoluminescent mechanism and biological imaging applications. *Materials Science and Engineering: C* 2016, 58, 730-736. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.066>
- [173]. Wang, W.; Damm, C.; Walter, J.; Nacken, T.J.; Peukert, W. Photobleaching and stabilization of carbon nanodots produced by solvothermal synthesis. *Physical*

Chemistry Chemical Physics 2016, 18 (1), 466-475.
<https://doi.org/10.1039/C5CP04942C>

Κεφάλαιο 4^ο:

Αντικαρκινική φωτοδυναμική θεραπεία με κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα

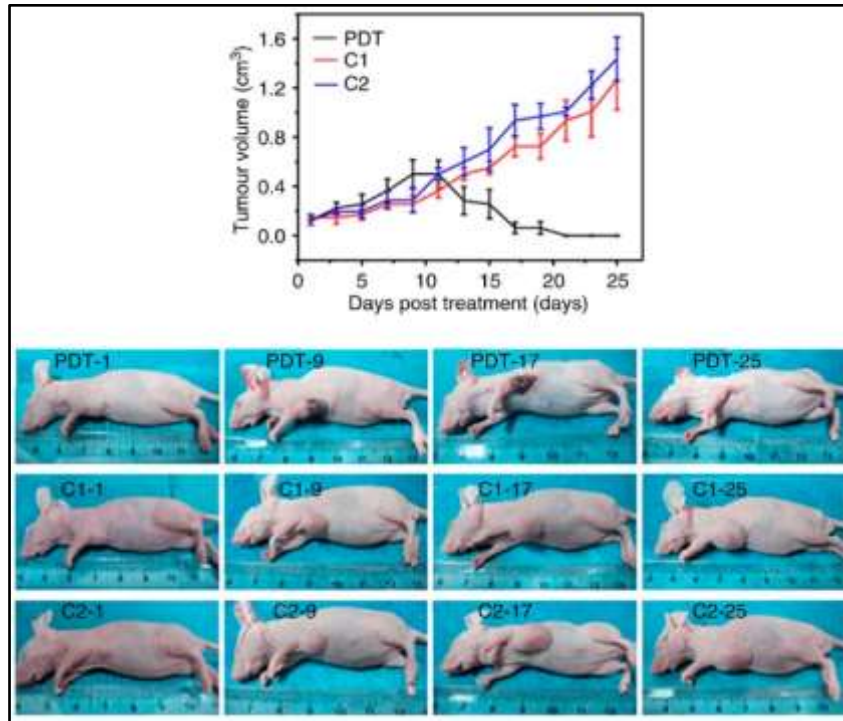
4.1. Φωτοδυναμική θεραπεία με κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs)

Μια πρωτοποριακή μελέτη στον τομέα της εφαρμογής των κβαντικών τελειών γραφενίου ως φωτοευαίσθητοποιητών διεξήχθη από την ομάδα των Markovic et al. (2012) [1]. Για πρώτη φορά, ανθρώπινα κύτταρα γλοιώματος U251 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη χρήση κβαντικών τελειών γραφενίου. Τα κύτταρα U251 υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με 200 µg/mL κβαντικών τελειών γραφενίου και μπλε φως (470 nm) και παρατηρήθηκε βιωσιμότητα των κυττάρων ίση με περίπου 40%. Η συγκεκριμένη μελέτη απέδειξε ότι η φωτοτοξικότητα των κβαντικών τελειών γραφενίου σχετίζεται με την παραγωγή ROS.

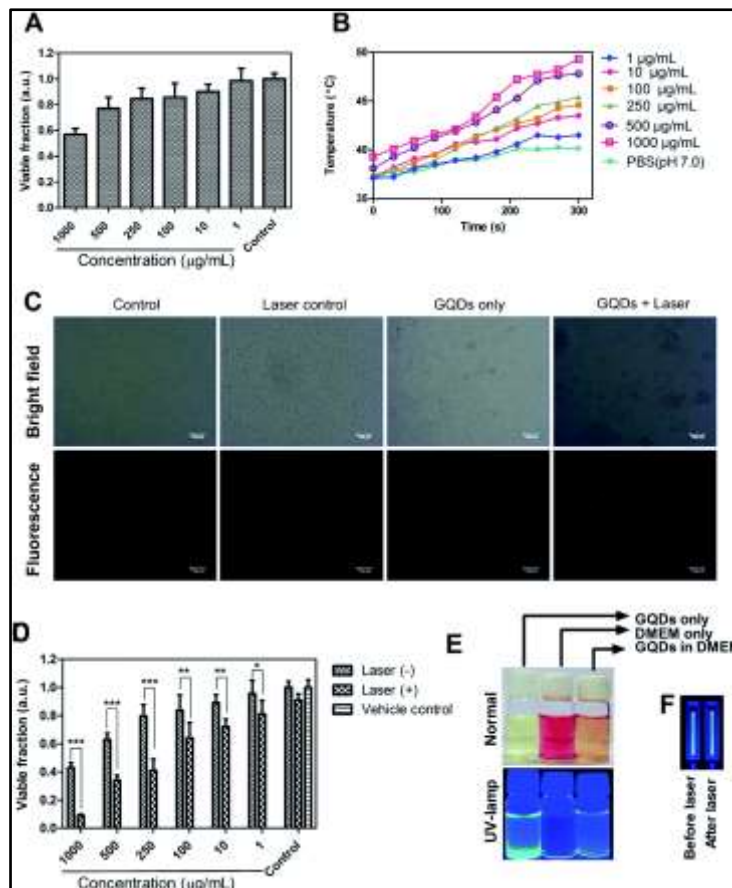
Η υψηλότερη παραγωγή μονήρους οξυγόνου ($^1\text{O}_2$) από ακτινοβολούμενες κβαντικές τελείες γραφενίου μετρήθηκε από τους Ge et al. (2014) [2]. Οι κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη θείου και αζώτου (S,N) παρουσίασαν εκπομπή φωτοφωταύγειας στα 680 nm και κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου ίση με 1.3. Αυτή η εξαιρετικά υψηλή φωτο-παραγωγή $^1\text{O}_2$ εξηγήθηκε από τη διαδικασία ευαίσθητοποίησης πολλαπλών καταστάσεων. Υπολόγισαν ότι το ενεργειακό χάσμα (ΔE_{ST}) μεταξύ της μονήρους διεγερμένης κατάστασης (S1) και της τριπλής διεγερμένης κατάστασης (T1) είναι υψηλότερη από την ενέργεια που απαιτείται για το σχηματισμό του μονήρους οξυγόνου (22.5 kcal/mol). Μια επιπλέον ενεργειακή διαφορά είναι αρκετά μεγάλη, ώστε να παρέχει ενέργεια για την παραγωγή $^1\text{O}_2$, και αυτή είναι η μετάβαση από την τριπλή στη θεμελιώδη κατάσταση (ΔE_{TG}). Και οι δύο αυτές μεταβάσεις οδηγούν στην παραγωγή μονήρους οξυγόνου. Στην Εικόνα 4.1 παρουσιάζεται η *in vivo* φωτοδυναμική θεραπεία με τη χρήση κβαντικών τελειών γραφενίου, η οποία αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας θηλυκά ποντίκια BALB/nu με υποδόρια ξενομοσχεύματα καρκίνου του μαστού ως ζωικό μοντέλο. Παρατηρήθηκε ότι η συγκεκριμένη θεραπεία δεν επέτρεψε την εκ νέου ανάπτυξη των όγκων σε διάστημα 50 ημερών.

Ακολούθως, η επεξεργασία κβαντικών τελειών γραφενίου με ακτινοβολία γάμμα αύξησε την φωτοεπαγόμενη παραγωγή μονήρους οξυγόνου [3]. Πιο συγκεκριμένα, οι Jovanovic et al. (2015) διαπίστωσαν ότι η ακτινοβολία γάμμα, παρουσία 2-προπανόλης, οδήγησε στην παραγωγή κβαντικών τελειών γραφενίου, οι οποίες διέθεταν τέσσερις φορές μεγαλύτερη ικανότητα παραγωγής μονήρους οξυγόνου [3]. Ακόμη, σύμφωνα με τη μελέτη των Thakur et al. (2017), κβαντικές τελείες γραφενίου που παρήχθησαν από βιομάζα, ήταν σε θέση να σκοτώσουν το 90% των κυττάρων μετά από ακτινοβολία με λέιζερ 808 nm, ενώ η θερμοκρασία αυξήθηκε στους 49°C (Εικόνα 4.2) [4]. Επιπροσθέτως, κβαντικές τελείες γραφενίου οδήγησαν στην παραγωγή τόσο ριζών μονήρους οξυγόνου όσο και ριζών ανιόντος υπεροξειδίου, όταν εκτέθηκαν σε επίδραση ακτινοβολίας σύμφωνα με τη μελέτη των Tabish et

al. (2018) [5], ενώ μια διαφορετική μελέτη από τους Zhang et al. (2018), έδειξε ότι η χημική αναγωγή των κβαντικών τελειών γραφενίου βελτιώνει την ικανότητά τους να παράγουν ROS [6].



Εικόνα 4. 1. In vivo PDT. Χρονοεξαρτώμενες καμπύλες ανάπτυξης όγκου ($n = 5$) μετά από διαφορετικές θεραπείες. $p < 0.05$ για κάθε ομάδα. Φωτογραφίες ποντικών μετά από διάφορες θεραπείες την 1^η, 9^η, 17^η και 25^η ημέρα. (PDT: GQDs και ακτινοβολία φωτός, C1: μόνο GQDs, C2: μόνο ακτινοβολία φωτός) [2].



Εικόνα 4. 2. Βιοσυμβατότητα και φωτοθερμική δραστηριότητα των GQDs. (A) Ανάλυση κυτταρικής βιωσιμότητας κυττάρων L929 χρησιμοποιώντας διαφορετική συγκέντρωση GQDs ($n = 3$). (B) *In vitro* αύξηση της θερμοκρασίας των GQDs (1-1000 $\mu\text{g/mL}$) μετά από ακτινοβολία με λέιζερ NIR (808 nm, 0.5 W) για 5 min. (C) Ποιοτική κυτταροτοξικότητα των κυττάρων με χρώση PI καρκινικών κυττάρων του μαστού MDA-MB-231. (D) Φωτοθερμική επίδραση των GQDs σε κύτταρα MDA-MB-231 μετά από επεξεργασία με λέιζερ για 5 min ($n = 3$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). (E) Δυνατότητα διασποράς σε μέσο και σταθερότητα των GQDs σε μέσο κυτταροκαλλιέργειας DMEM. (F) Φθορισμός των GQDs υπό διέγερση με υπεριώδη ακτινοβολία (375 nm) πριν και μετά την έκθεση σε λέιζερ για 5 min χωρίς εμφανή αλλαγή στον φθορισμό [4].

Οι κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη φθορίου (F-GQDs) διερευνήθηκαν από τους Li et al. (2020) ως φωτοευαίσθητοποιητικός παράγοντας στην φωτοδυναμική θεραπεία και παρουσίασαν υψηλή ικανότητα παραγωγής μονήρους οξυγόνου υπό την επίδραση ορατής ακτινοβολίας, με κβαντική απόδοση ίση με 0.49 [7]. Συγκεκριμένα, όταν καρκινικά κύτταρα HepG2 υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία για 12 min παρουσία 200 $\mu\text{g/mL}$ F-GQDs, το 70% των καρκινικών κυττάρων ήταν νεκρά.

Αντίθετα, μια μελέτη των Chen et al. (2020), υποστήριξε ότι τα μονοστρωματικές κβαντικές τελείες γραφενίου με διάμετρο 5 και 20 nm, δεν ήταν σε θέση να παράγουν ROS όταν διεγείρονταν με λέιζερ μήκους κύματος 660 nm ή φως αλογόνου (400-700 nm) [8]. Έδειξαν ότι το DPBF (1,3-Diphenylisobenzofuran - $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}$) είναι αδιάλυτο στο νερό και οδηγεί σε

ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ενώ η φωτοφωταύγεια του SOSG (Singlet Oxygen Sensor Green) αποσβένει μόνο με την προσθήκη κβαντικών τελειών γραφενίου. Αν και το ADMA (9,10-anthracenediyl-bis(methylene)dimalonic acid) και το RNO (N,N-dimethyl-4-nitrosoaniline) είναι διαλυτά σε υδατικά μέσα, η ένταση των χαρακτηριστικών ζωνών δεν άλλαξε σημαντικά με την ακτινοβολήση. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ακόμη και το EPR με TEMP (2,2,6,6-tetramethylpiperidine) δεν βελτίωσε την παραγωγή μονήρους οξυγόνου. Οι ερευνητές πρότειναν ότι η έλλειψη αζώτου στις κβαντικές τελείες γραφενίου ήταν ο λόγος για την αδυναμία φωτοπαραγωγής ROS.

Στο πλαίσιο της μελέτης των Li et al. (2021), λειτουργικοποιημένες κβαντικές τελείες γραφενίου με πεπτίδια παρουσίασαν εξαιρετική ικανότητα παραγωγής μονήρους οξυγόνου, με κβαντική απόδοση ίση με 0.95 [9]. Με 15 min ακτινοβολήσης στα 450 nm, τα ποντίκια με κακοήθες μελάνωμα, στα οποία έγινε ένεση (GQDs) δόσης 4 mg/kg, εμφάνισαν σημαντική μείωση στο μέγεθος των όγκων. Οι κβαντικές τελείες γραφενίου ήταν διακοσμημένα με ευρώπιο, άργυρο και σελήνιο και επίσης χαρακτηρίζονταν από την ικανότητα φωτο-παραγωγής μονήρους οξυγόνου [10].

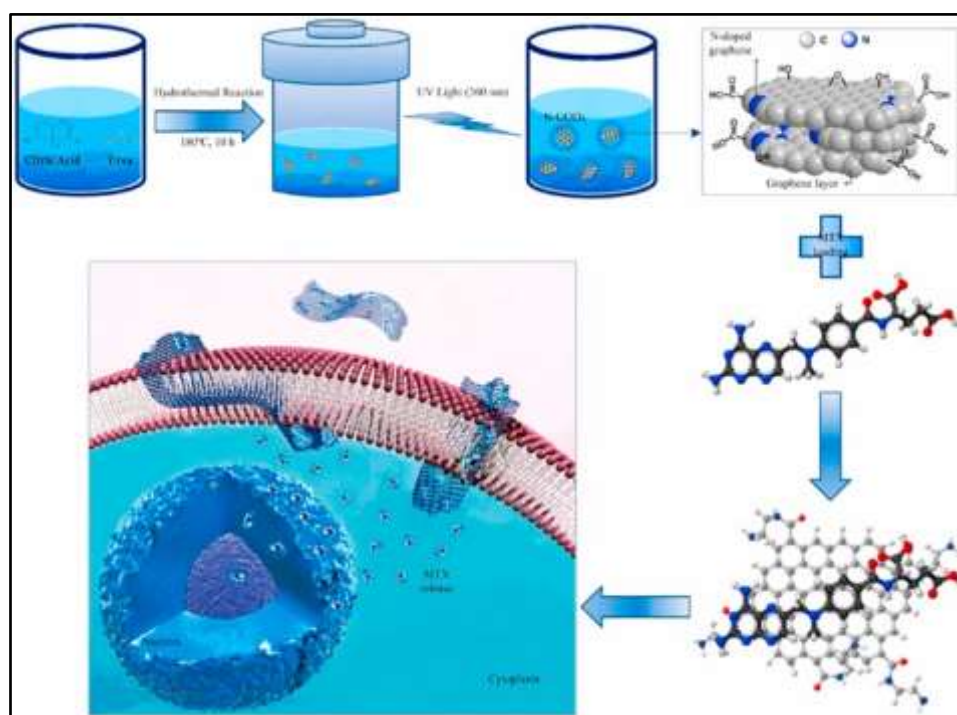
Σε ορισμένες άλλες μελέτες, η συνεργιστική επίδραση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με γνωστούς φωτοευαισθητοποιητές εξετάστηκε για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Στην έρευνα των Matshitse et al. (2020) [11], κβαντικές τελείες άνθρακα και κβαντικές τελείες γραφενίου συζεύχθηκαν με μια μεταλλοφθαλοκυανίνη (ZnTPPcQ). Η σύνθεση των επιθυμητών νανοϋλικών διεξήχθη μέσω χημικής οξειδωσίας φύλλων οξειδίου του γραφενίου με υπερμαγγανικό κάλιο και θειικό οξύ. Τόσο οι κβαντικές τελείες άνθρακα όσο και οι κβαντικές τελείες γραφενίου συνδέθηκαν με μη ομοιοπολικούς δεσμούς με τη μεταλλοφθαλοκυανίνη, ενώ τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη φωτοδυναμική θεραπεία, συγκρίθηκαν με αυτά των αντίστοιχων σύνθετων υλικών της μεταλλοφθαλοκυανίνης (ZnTPPcQ) με νανοδιαμάντια. Η ύπαρξη κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στα σύνθετα ενίσχυσε την κυτταροτοξικότητα στα κύτταρα MCF-7 υπό την επίδραση ακτινοβολίας μήκους κύματος 686 nm, σε σύγκριση με τη σκέτη μεταλλοφθαλοκυανίνη. Η σύζευξη της μεταλλοφθαλοκυανίνης με κβαντικές τελείες άνθρακα και νανοδιαμάντια οδήγησε σε υψηλότερη κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου, σε σύγκριση με τη σκέτη μεταλλοφθαλοκυανίνη, ενώ οι κβαντικές τελείες γραφενίου διατήρησαν την κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου της μεταλλοφθαλοκυανίνης.

Ομοίως, οι Nene et al. (2019) [12] διερεύνησαν την επίδραση στη φωτοδυναμική θεραπεία συζευγμένων κβαντικών τελειών γραφενίου με ουδέτερες και κατιονικές φθαλοκυανίνες υποκατεστημένες με μορφολίνη (C₄H₉NO). Τα σύνθετα υλικά παρουσίασαν μειωμένη αποτελεσματικότητα ως προς τη φωτοδυναμική θεραπεία, σε σύγκριση με τις σκέτες φθαλοκυανίνες. Αυτή η παρατήρηση είναι συμπληρωματική της μειωμένης κβαντικής απόδοσης μονήρους οξυγόνου των συζευγμένων φθαλοκυανινών, σε σύγκριση με τις σκέτες.

Παρατηρήθηκε επίσης ότι όταν τα σύνθετα υλικά συνδέθηκαν με βιοτίνη, η κυτταρική πρόσληψη ενισχύθηκε και τα επίπεδα βιωσιμότητας των κυττάρων φάνηκαν να είναι χαμηλότερα, σε σύγκριση με τις σκέτες φθαλοκυανίνες. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την αφθονία των υποδοχέων βιοτίνης στα καρκινικά κύτταρα. Τα σύνθετα με κατιονική φθαλοκυανίνη εμφάνισαν υψηλότερη απόδοση στη φωτοδυναμική θεραπεία, λόγω της ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης με την ανιονική κυτταρική μεμβράνη.

Εκτός από τις φθαλοκυανίνες, τα παράγωγα πορφυρίνης έχουν επίσης δοκιμαστεί ως πιθανοί φωτοευαίσθητοποιητές, σε συνδυασμό με κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα από τους Managa et al. (2019) [13]. Συγκεκριμένα, τα παράγωγα πορφυρίνης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν TMPP ($C_{52}H_{36}N_4O_8$), ZnTMPP ($C_{52}H_{36}N_4O_8Zn$), GaCITMPP ($C_{52}H_{36}N_4O_8Ga$) και τα σύνθετά τους με κβαντικές τελείες γραφενίου ήταν βιοσυμβατά με τα κύτταρα και σταθερά λόγω της ισχυρής αλληλεπίδρασης της π-π στοιβάξης. Παρουσία των κβαντικών τελειών γραφενίου, τα παράγωγα πορφυρίνης έδειξαν βελτιωμένη κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου. Συγκεκριμένα, οι κβαντικές τελείες άνθρακα προσφέρουν ομάδες δοτών ηλεκτρονίων. Ως αποτέλεσμα, οι κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs) βελτίωσαν την αποτελεσματικότητα των πορφυρινών στη φωτοδυναμική θεραπεία, ενώ το σύνθετο GaCITMPP/GQDs παρουσίασε τη χαμηλότερη κυτταρική βιωσιμότητα (15%) σε συγκέντρωση 120 $\mu\text{g/mL}$, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα σύνθετα.

Σε μελέτη που αναφέρεται από τους Khodadadei et al. (2017) [14], το χημειοθεραπευτικό φάρμακο μεθοτρεξάτη (MTX) απελευθερώθηκε με επιτυχία σε καρκινικά κύτταρα MCF-7 χρησιμοποιώντας κβαντικές τελείες γραφενίου (Εικόνα 4.3).



Εικόνα 4. 3. Παροχή φαρμάκου MTX σε καρκινικά κύτταρα όγκου με τη βοήθεια N-GQDs [14].

Σε αυτή τη μελέτη, κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου (N-GQDs) παρασκευάστηκαν υδροθερμικά με κιτρικό οξύ και ουρία και ακολούθως η μεθοτρεξάτη φορτώθηκε σε αυτές μέσω της αλληλεπίδρασης π-π στοιβάζισης. Η αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας του συστήματος χορήγησης φαρμάκου N-GQDs/MTX διαπιστώθηκε ότι παρουσίαζε εξάρτηση από τον χρόνο επώασης. Για παράδειγμα, η MTX έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερη κυτταρική βιωσιμότητα μετά από 12 ώρες επώασης σε σχέση με το σύνθετο N-GQDs/MTX, ενώ μετά από 24 ώρες επώασης το σύνθετο βρέθηκε πιο αποτελεσματικό σε σύγκριση με τη σκέτη μεθοτρεξάτη. Το γεγονός αυτό οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το σύνθετο N-GQDs/MTX απαιτεί περισσότερο χρόνο για να διαχυθεί στα κύτταρα, σε σύγκριση με τη σκέτη MTX.

Πολλές έρευνες έχουν γίνει για την εξάλειψη των κυττάρων 4T1, που αντιπροσωπεύουν την κυτταρική σειρά του καρκίνου του μαστού ενός ποντικίου. Upconversion νανοσωματίδια με πρόσμιξη σπάνιων γαιών (UCNPs) συζευγμένα με κβαντικές τελείες γραφενίου χρησιμοποιήθηκαν ως φωτοευαισθητοποιητικοί παράγοντες έναντι καρκινικών κυττάρων 4T1 από τους Zhang et al. (2018) [15]. Τα νανοσωματίδια αυτά επιλέχθηκαν λόγω της ικανότητάς τους να εκπέμπουν UV φως, όταν διεγείρονται από ακτινοβολία NIR. Ο συγκεκριμένος φωτοευαισθητοποιητής στόχευσε τα μιτοχόνδρια μέσω τροποποίησης με τον φθορίζοντα ανιχνευτή ισοθειοκυανική τετραμεθυλ-ροδαμίνη (TRITC), προκειμένου να εξασφαλιστεί η ταχεία απόπτωση των κυττάρων, η οποία ήταν ο εξέχων μηχανισμός κυτταρικού θανάτου. Η παραγωγή κυτταροτοξικού μονήρους οξυγόνου, ειδικά στα μιτοχόνδρια, οδήγησε σε στιγμιαία μιτοχονδριακή βλάβη, ενεργοποίηση της κασπάσης και, τέλος, στην έναρξη της κυτταρικής οδού θανάτου μέσω απόπτωσης. Το κιτρικό οξύ και η ουρία ήταν οι πρόδρομες ενώσεις για την υδροθερμική σύνθεση των κβαντικών τελειών γραφενίου, οι οποίες συζεύχθηκαν μέσω αμιδικών δεσμών με τα συγκεκριμένα νανοσωματίδια. Μετά την επίδραση ακτινοβολίας μήκος κύματος 980 nm, το σύνθετο UCNP-GQDs/TRITC που στοχεύει τα μιτοχόνδρια έδειξε ενισχυμένη βιοσυμβατότητα και αποτελεσματικότητα στη φωτοδυναμική θεραπεία. Πειράματα *in vivo* απέδειξαν ότι τα νανοϋλικά κατά προτίμηση συσσωρεύονται μακροπρόθεσμα σε θέσεις όγκου παρά σε κύρια όργανα, λόγω του φαινομένου EPR. Επίσης, μελέτες κυκλοφορίας του αίματος αποκάλυψαν ότι η ομοιοπολική σύζευξη νανοσωματιδίων με άλλα συστατικά βελτίωσε τη σταθερότητα της κυκλοφορίας του αίματος. Η παθολογική προσβολή σε κύρια όργανα δεν ήταν εμφανής με τη χρήση της προτεινόμενης νανοπλατφόρμας και η ομάδα ποντικών που υποβλήθηκε σε θεραπεία με τη νανοπλατφόρμα παρουσίασε περισσότερα αποπτωτικά κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα ήταν πυκνωτικά με συμπυκνωμένους πυρήνες.

Σε μια άλλη μελέτη που αναφέρθηκε από τους Yang et al. (2018) [16], κβαντικές τελείες γραφενίου φορτώθηκαν στις κοιλότητες κοίλων μεσοπορωδών νανοσωματιδίων πυριτίας (hMSN), προκειμένου να αναστείλουν την ταχεία κάθαρση των κβαντικών τελειών γραφενίου

από το νεφρικό σύστημα. Το πολυθειοφαίνιο (PT2) ήταν η πρόδρομη ένωση που χρησιμοποιήθηκε για την υδροθερμική σύνθεση των κβαντικών τελείων γραφενίου, ενώ τα νανοσωματίδια λειτουργικοποιήθηκαν περαιτέρω με PEG. Το νανοσύστημα επέδειξε μεγάλη βιοσυμβατότητα και μειωμένη βιοσιμότητα των κυττάρων 4T1 μετά την ακτινοβολήση. Η κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου για τις κβαντικές τελείες γραφενίου και το GQDs@hMSN-PEG υπολογίστηκε ίση με 1.2 και 0.9, αντίστοιχα. Διεξήχθησαν επίσης πειράματα *in vivo*, που απέδειξαν ότι τα κύρια όργανα, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, του ήπατος και της καρδιάς, δεν παρουσίασαν σημαντικές αλλαγές ακόμη και μετά την πάροδο 30 ημερών από την ένεση. Πραγματοποιήθηκαν βιοχημικές αναλύσεις και αναλύσεις αίματος, με αποτέλεσμα το συμπέρασμα ότι οι προτεινόμενοι φωτοευαισθητοποιητές δεν προκάλεσαν εμφανή τοξικότητα. Επιπλέον, το GrQDs@hMSN-PEG παρουσίασε υψηλή ικανότητα φόρτωσης του φαρμάκου DOX, το οποίο απελευθερωνόταν με τρόπο εξαρτώμενο από το pH.

Η υποξία του όγκου συνιστά περιορισμό στην αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας και διάφορες μελέτες ερευνούν τα χαρακτηριστικά του μικροπεριβάλλοντος του όγκου για την ανάπτυξη φωτοευαισθητοποιητών που είναι ικανοί να αυξήσουν τα επίπεδα οξυγόνου. Οι Chen et al. (2021) [17] παρουσίασαν τη χρήση του ενζύμου καταλάση για την παραγωγή οξυγόνου από το άφθονο H_2O_2 στα καρκινικά κύτταρα. Το ένζυμο ακινητοποιήθηκε σε νανοσφαιρίδια, τα οποία περιείχαν κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου και PPIX (Protoporphyrin IX) (N-GQDs/PPIX) και ήταν επικαλυμμένα με τη μεμβράνη των κυττάρων 4T1. Αυτό το σύστημα παρείχε ενισχυμένη εκλεκτικότητα, λόγω της επικάλυψης της κυτταρικής μεμβράνης, βελτιωμένη παροχή οξυγόνου στον όγκο και επαρκές οξυγόνο για την ενεργοποίηση των υδροθερμικά παραγμένων N-GQDs/PPIX, ώστε να δρουν ως φωτοευαισθητοποιητές κατά την ακτινοβολήση με λέιζερ μήκους κύματος 630 nm. Η αιμοσυμβατότητα του προτεινόμενου φωτοευαισθητοποιητή επίσης αξιολογήθηκε και βρέθηκε χαμηλότερη από 5% σε διάφορες συγκεντρώσεις του φωτοευαισθητοποιητή. Το γεγονός αυτό απέδειξε ότι το προτεινόμενο νανοϋλικό είναι ασφαλές για χρήση σε βιοϊατρικές εφαρμογές. Η εκλεκτική συσσώρευση σε ιστό όγκου επιβεβαιώθηκε μέσω *ex vivo* απεικόνισης φθορισμού, ενώ δεν αναφέρθηκαν ανωμαλίες οργάνων.

Σε έρευνα που αναφέρεται από τους Zhang et al. (2020) [18], νιτρίδιο του άνθρακα (C_3N_4) χρησιμοποιήθηκε για την επίστρωση νανοσφαιρών πυριτίου, που περιείχαν κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου και λειτουργικοποιήθηκαν περαιτέρω με P-PEG-RGD (P : φωτοφρίνη-παράγωγο αιματοπορφυρίνης, PEG: πολυαιθυλενογλυκόλη και RGD: arginylglycylaspartic acid-πεπτίδιο). Αυτός ο φωτοευαισθητοποιητής δοκιμάστηκε σε κύτταρα 4T1 υπό ακτινοβολήση 630 nm και έδειξε σημαντική παραγωγή ROS και οξυγόνωση του όγκου. Επιπλέον, αναφέρθηκε προτιμώμενη συσσώρευση σε όγκους, ενώ το σήμα φθορισμού που παρατηρήθηκε στα νεφρά μπορεί να αποδοθεί στη νεφρική απέκκριση του φωτοευαισθητοποιητή. Σε αυτή την περίπτωση, η απόπτωση και η νέκρωση είναι οι οδοί

κυτταρικού θανάτου που ακολουθήθηκαν, ενώ η ιστολογική ανάλυση των κύριων οργάνων δεν αποκάλυψε καμία ανωμαλία.

Η αποτελεσματικότητα των κβαντικών τελειών γραφενίου ως προς τη φωτοδυναμική θεραπεία αξιολογήθηκε επίσης σε κυτταρική σειρά MDA-MB-231 καρκίνου του μαστού από τους Ju et al. (2019) [19]. Σε αυτή την περίπτωση, οι κβαντικές τελείες γραφενίου με πρόσμιξη αζώτου παρασκευάστηκαν υδροθερμικά με κιτρικό οξύ και δικυανοδιαμίδιο ($C_2H_4N_4$) και στη συνέχεια συζεύχθηκε με APTES [(3-aminopropyl)triethoxysilane]. Το νανοσύστημα χρησιμοποιήθηκε για την μεταφορά του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου DOX, ενώ το APTES εξασφάλισε την αυξημένη στόχευση των πυρήνων και γενικά συνέβαλε στην ενίσχυση της σταθερότητας του φαρμάκου. Όταν η συγκέντρωση του προτεινόμενου φωτοευαισθητοποιητή (N-GQDs/DOX/APTES) ήταν μεγαλύτερη από 5 $\mu\text{g/mL}$, ήταν πιο αποτελεσματικός στη φωτοδυναμική θεραπεία από το ίδιο το φάρμακο (DOX) υπό την επίδραση ακτινοβολίας μήκους κύματος ίσου με 622 nm.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Mangalath et al. (2021) [20], κβαντικές τελείες γραφενίου συζεύχθηκαν με BDPA [1,3-bis(diphenylene)-2-phenylallyl] για να σχηματίσουν έναν φωτοευαισθητοποιητικό παράγοντα για την καταστροφή καρκινικών κυττάρων MDA-MB-231. Η χημική οξείδωση του οξειδίου του γραφενίου με νιτρικό οξύ ήταν η οδός σύνθεσης των κβαντικών τελειών γραφενίου, τα οποία ακολούθως συζεύχθηκαν με το BDPA. Η κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου των BDPA και GQDs/BDPA βρέθηκε 85% και 91%, αντίστοιχα. Η ικανότητα παραγωγής μονήρους οξυγόνου του GQDs/BDPA αποδόθηκε στο BDPA, καθώς οι κβαντικές τελείες γραφενίου δεν παράγουν μονήρες οξυγόνο υπό παρόμοιες πειραματικές συνθήκες. Το σύνθετο GQDs/BDPA παρουσίασε βελτιωμένη υδατοδιαλυτότητα, παραγωγή μονήρους οξυγόνου και απόδοση κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία, σε σύγκριση με το σκέτο BDPA. Επιπλέον, το σύνθετο αυτό ξεκίνησε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο σε υψηλότερο βαθμό, σε σχέση με τα σκέτα GQDs και BDPA.

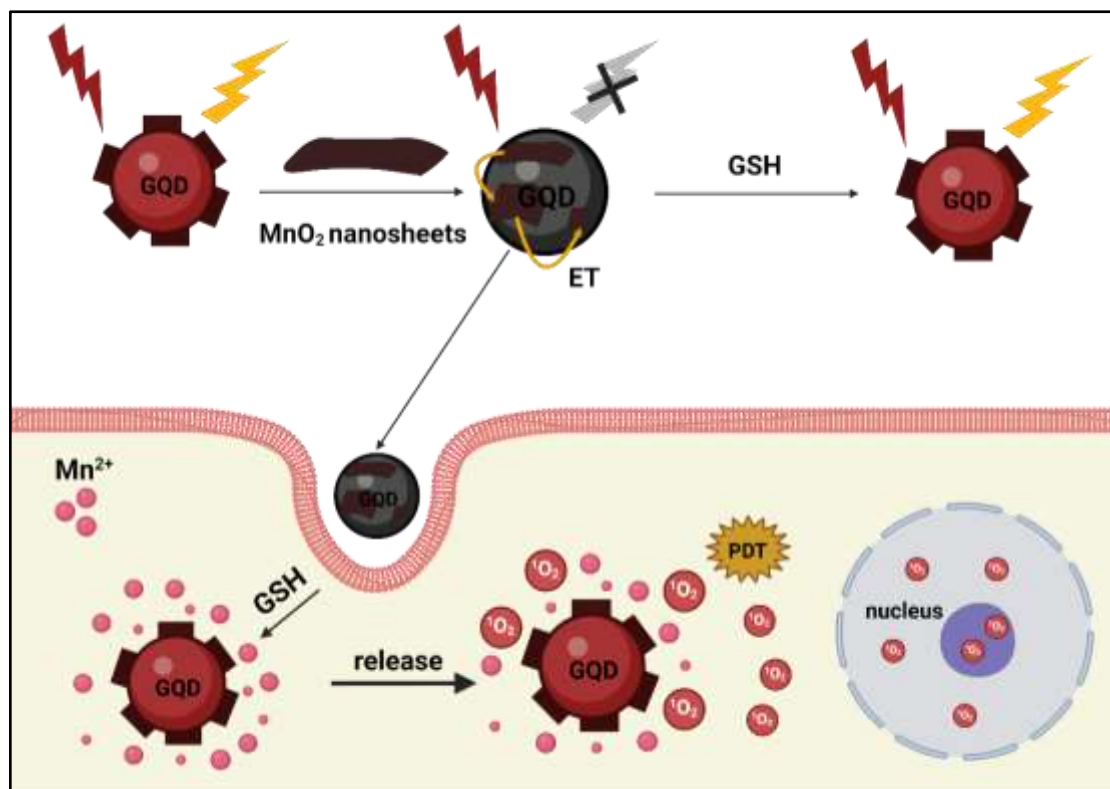
Επιπροσθέτως, οι Jovanovic et al. (2020) [21] συνέθεσαν N-GQDs και N,S-GQDs ηλεκτροχημικά, χρησιμοποιώντας ηλεκτρόδια γραφενίου, καθώς και ουρία και θειουρία ως πρόδρομες ενώσεις για την τροποποίηση/πρόσμιξη. Η φασματοσκοπία EPR αποκάλυψε ότι οι N,S-GQDs δεν ήταν σε θέση να παράγουν μονήρες οξυγόνο, ενώ οι N-GQDs βελτίωσαν την παραγωγή 1O_2 , σε σχέση με τις καθαρές GQDs. Οι κβαντικές τελείες γραφενίου με συν-πρόσμιξη αζώτου και θείου έδειξαν σημαντική αντιοξειδωτική δράση με απόσβεση 86% $\cdot\text{OH}$ σε συγκέντρωση 10 $\mu\text{g/mL}$. Τόσο οι καθαρές GQDs, όσο και οι N-GQDs δεν ήταν τοξικές για τη φυσιολογική κυτταρική σειρά MRC-4, ενώ οι καθαρές GQDs έδειξαν αμελητέα τοξικότητα έναντι των κυττάρων HeLa σε συγκέντρωση έως και 300 $\mu\text{g/mL}$. Σε αντίθεση με τις καθαρές GQDs, οι N-GQDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φωτοευαισθητοποιητικοί παράγοντες στη θεραπεία κυττάρων HeLa σε συγκέντρωση μέχρι 100 $\mu\text{g/mL}$.

Οι Milenkovic et al. (2021) [22] εφάρμοσαν ακτινοβολία γάμμα για να τροποποιήσουν κβαντικές τελείες γραφενίου με συν-πρόσμμιξη N και S, με εφαρμογή διάφορων δόσεων ακτινοβολίας και εν συνεχεία τα χρησιμοποίησαν ως πιθανούς φωτοευαισθητοποιητικούς παράγοντες σε κύτταρα HeLa. Οι κβαντικές τελείες γραφενίου συντέθηκαν μέσω ηλεκτροχημικής οξειδωσης γραφενίου και λειτουργικοποιήθηκαν με ισοπροπυλική αλκοόλη και 1-κυστεΐνη (πρόδρομη ένωση συν-πρόσμμιξης N, S), με τη βοήθεια ακτινοβολίας γάμμα. Η χρήση της ακτινοβολίας γάμμα βελτίωσε την κβαντική απόδοση των κβαντικών τελειών γραφενίου, σε σύγκριση με τις καθαρές και τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με μικροσκοπία φθορισμού. Οι GQDs με δόση ακτινοβολίας ίση με 25 kGy έδειξαν μεγάλη ορατότητα των κυττάρων HeLa, είχαν την υψηλότερη κβαντική απόδοση και την ικανότητα να παράγουν μονήρες οξυγόνο, με βάση τη φασματοσκοπία EPR.

Η διακύμανση των επιπέδων GSH σε όγκους και φυσιολογικά κύτταρα έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη ενός φωτοευαισθητοποιητή για κύτταρα HeLa με υψηλή εκλεκτικότητα. Πιο συγκεκριμένα, οι Li et al. (2016) [23], ανέπτυξαν έναν φωτοευαισθητοποιητή που βασιζόταν σε ένα συζευγμένο σύστημα GQDs-Ce6 και παρουσίαζε τη δυνατότητα εκλεκτικής ενεργοποίησης σε κύτταρα όγκου. Στο πλαίσιο αυτής της έρευνας, οι GQDs συντέθηκαν με χημική οξειδωση του γραφενίου και λειτουργικοποιήθηκαν με PEG μέσω δισουλφιδικού δεσμού, προκειμένου να αναστείλουν την απόσβεση. Στην περίπτωση ενός καρκινικού κυττάρου, ο δισουλφιδικός δεσμός διασπάται και το Ce6 απελευθερώνεται για να καταστρέψει το κύτταρο. Αυτός ο νανοφορέας είναι σημαντικά πιο τοξικός για τα κύτταρα HeLa από το ελεύθερο Ce6 υπό ακτινοβολία μήκους κύματος 650 nm και μπορεί να προστατεύσει τα φυσιολογικά κύτταρα, λόγω της εξάρτησης από την GSH. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε οπτική απεικόνιση *in vivo* και *ex vivo* για τη μελέτη του σύνθετου GQDs-PEG-Ce6, σε σύγκριση με το ευρέως χρησιμοποιούμενο GO-PEG-Ce6. Οι μελέτες αποκάλυψαν ότι το GQDs-PEG-Ce6 εμφάνισε υψηλότερη πρόσληψη σε περιοχές του όγκου και αυξημένο σήμα φθορισμού μετά από 1 ώρα από την πάροδο της ενδοφλέβιας ένεσης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το GQDs-PEG-Ce6 απεκκρίθηκε γρήγορα, καθώς το σήμα φθορισμού μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που επαληθεύεται από την κύρια συσσώρευση του σύνθετου GQDs-PEG-Ce6 στα νεφρά.

Σε μια άλλη μελέτη από τους Meng et al. (2018) [24], αρνητικά φορτισμένα νανοφύλλα MnO_2 χρησιμοποιήθηκαν ως ανιχνευτές GSH και προσροφήθηκαν στην επιφάνεια θετικά φορτισμένων κβαντικών τελειών γραφενίου (Εικόνα 4.4). Το PT2 ήταν η πρόδρομη ένωση άνθρακα για την υδροθερμική σύνθεση των κβαντικών τελειών γραφενίου. Λόγω της μεταφοράς ενέργειας, το MnO_2 αποσβένει τον φθορισμό των κβαντικών τελειών γραφενίου. Ωστόσο, τα νανοφύλλα MnO_2 αποσυντίθενται παρουσία GSH και έτσι ο φθορισμός των κβαντικών τελειών γραφενίου ενισχύεται. Αυτός ο μηχανισμός στόχευε στην κατανάλωση της GSH στα καρκινικά κύτταρα, μέσω της αναγωγής του MnO_2 σε Mn^{2+} , και επομένως οδήγησε

σε βελτίωση της αποτελεσματικότητας της φωτοδυναμικής θεραπείας, επειδή η GSH δε μείωσε τα παραγόμενα ROS.



Εικόνα 4. 4. Αρχή λειτουργίας των GQDs@MnO₂ για την ανίχνευση GSH [24].

Ακόμη, οι Dong et al. (2021) [25] παρουσίασαν μια νανοπλατφόρμα βασισμένη σε κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα για την μεταφορά του φαρμάκου DOX, οι οποίες ήταν ενθυλακωμένες σε κοίλα μεσοπορώδη νανοσωματίδια πυριτίδας (hMCN). Σε αυτή τη μελέτη, το PT2 ήταν η πρόδρομη ένωση άνθρακα για την υδροθερμική παρασκευή GQDs, ενώ το DOX φορτώθηκε επίσης στη νανοπλατφόρμα κατόπιν λειτουργικοποίησης με PEG. Η βιωσιμότητα των κυττάρων στην περίπτωση των σκέτων GQDs δεν διαφοροποιήθηκε από εκείνη των GQDs/hMCN και GQDs/hMCN-PEG. Η κβαντική απόδοση παραγωγής μονήρους οξυγόνου υπολογίστηκε ίση με 0.66 και 0.47 για τις GQDs και GQDs/hMSN, αντίστοιχα. Ωστόσο, η φόρτωση του DOX στο GQDs/hMCN-PEG οδήγησε σε σημαντική μείωση της βιωσιμότητας των κυττάρων. Όλα τα δείγματα που δοκιμάστηκαν έδειξαν βιωσιμότητα κυττάρων πάνω από 80% χωρίς την επίδραση ακτινοβολίας. Σημαντική καταστολή του όγκου καταγράφηκε στις περιπτώσεις των GQDs/hMSN-PEG και GQDs/hMSN (DOX)-PEG κατά την ακτινοβολία με λέιζερ.

Οι GQDs έχουν επίσης διερευνηθεί ως πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες για τον καρκίνο του πνεύμονα. Στη μελέτη των Nafijjaman et al. (2016) [26] παρουσιάστηκε η ανάπτυξη ενός φωτοευαίσθητοποιητή μέσω σύζευξης των GQDs με το Ce6 σε κυτταρική σειρά A549. Οι

GQDs συντέθηκαν με χημική οξείδωση ιών άνθρακα και το Ce6 συζεύχθηκε περαιτέρω με υαλουρονικό οξύ (HA), λόγω της υπερέκφρασης των ευαίσθητων σε HA υποδοχέων CD44 των καρκινικών κυττάρων. Υπό ακτινοβολία 670 nm, το σύνθετο GQDs-HA-Ce6 εμφάνισε ανώτερη αποτελεσματικότητα κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία σε κύτταρα A549 με ποσοστό κυτταρικού θανάτου 82%, σε σύγκριση με το ποσοστό 50% στην ίδια συγκέντρωση σκέτου Ce6.

Οι GQDs μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως φωτοευαισθητοποιητές στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα με συνδυασμό φωτοδυναμική και φωτοθερμική θεραπεία. Συγκεκριμένα, οι GQDs συντέθηκαν μέσω χημικής οξείδωσης οξειδίου του γραφενίου και τροποποιήθηκαν με PEG και απταμερή. Στη συνέχεια, οι GQDs συζεύχθηκαν με παράγωγα πορφυρίνης (P). Η κβαντική απόδοση παραγωγής μονήρους οξυγόνου για την πορφυρίνη και το σύνθετο GQDs-PEG-P υπολογίστηκε ίση με 1.27 και 1.08, αντίστοιχα. Αυτή η διαφορά δεν επηρέασε την τελική απόδοση της φωτοδυναμικής θεραπείας, καθώς η μεταφορά συντονισμού ενέργειας περιόρισε την επίδραση των GQDs στην πορφυρίνη. Διαπιστώθηκε ακόμη ότι ο συγκεκριμένος φωτοευαισθητοποιητής μπορούσε να λειτουργήσει ως ανιχνευτής του βιοδείκτη microRNA (miRNA), ο οποίος σχετίζεται με ενδοκυτταρικό καρκίνο. Η βιωσιμότητα των κυττάρων A549 μειώθηκε έως και 14% μετά την επίδραση συνδυασμένης ακτινοβολίας 635 και 980 nm, αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας PDT/PTT, σε σύγκριση με τη σκέτη PDT ή PTT θεραπεία. Και σε αυτή την περίπτωση, η απόπτωση ήταν ο εξέχων μηχανισμός κυτταρικού θανάτου [27].

Οι Zhang et al. (2020) [28] διερεύνησαν τη θεραπεία του στοματικού ακανθοκυτταρικού καρκινώματος μέσω της χρήσης GQDs συνδεδεμένων με PEG. Διεξήχθη in vitro μελέτη σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές SCC9 και SCC25 και ο προτεινόμενος φωτοευαισθητοποιητής δεν εμφάνισε σημαντική τοξικότητα υπό σκοτάδι, σε συγκέντρωση έως και 100 µg/mL. Με ακτινοβολία φωτός μήκους κύματος 560 nm, τα κύτταρα SCC9 και SCC25 παρουσίασαν βιωσιμότητα 30% και 70%, αντίστοιχα, κατά την επώασή τους με 100 µg/mL GQDs/PEG. Η απόπτωση και σε αυτή την περίπτωση αποτέλεσε την οδό κυτταρικού θανάτου. Επιπλέον, απελευθερώθηκαν ενδογενή αντιγόνα όγκου μετά την φωτοδυναμική θεραπεία, τα οποία ενεργοποίησαν CD8⁺ κυτταροτοξικά T κύτταρα, γεγονός που απέδειξε ότι το σύνθετο GQDs/PEG μπορεί να αποτελέσει συνδυασμό PDT και ανοσοθεραπείας. Η in vivo οπτική απεικόνιση αποκάλυψε τη συσσώρευση των GQDs/PEG στον ιστό του όγκου, ενώ ο αργός μεταβολισμός των GQDs/PEG αποδείχθηκε μέσω σημάτων φθορισμού που διήρκεσαν έως και 24 ώρες. Ο εξεταζόμενος φωτοευαισθητοποιητής δοκιμάστηκε επίσης in vivo, όπου αναφέρθηκε μείωση του μεγέθους του όγκου κατά 70%.

Το μελάνωμα είναι μια κακοήθης μορφή καρκίνου του δέρματος. Τα κύρια χαρακτηριστικά του μελανώματος είναι η αντοχή στα φάρμακα, τα υψηλά ποσοστά θανάτου και υποτροπών. Η θεραπεία του μελανώματος με φωτοδυναμική θεραπεία είναι μια πρόκληση, ειδικά σε

μεταστατικές περιπτώσεις, λόγω της περιορισμένης πρόσβασης της βλάβης στην ακτινοβολία φωτός και χρώση μελανίνης. Το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται στη σύνθεση φωτοευαίσθητοποιητών με υψηλή συγγένεια για τον καρκινικό ιστό-στόχο και ενισχυμένη ικανότητα να απορροφούν φως σε μεγαλύτερα μήκη κύματος για να δράσουν στο επιλεγμένο βάθος ιστών [29].

Οι Ahirwar et al. (2020) [30], πρότειναν την εφαρμογή των κβαντικών τελειών γραφενίου και κβαντικών τελειών οξειδίου του γραφενίου (GOQDs), ως δυνητικών φωτοευαίσθητοποιητών για τη φωτοδυναμική θεραπεία της κυτταρικής σειράς μελανώματος B16F10 και της κυτταρικής σειράς καρκίνου του μαστού MCF-7. Τόσο οι QDs όσο και οι GOQDs συντέθηκαν μέσω ηλεκτροχημικής οξειδωτικής ράβδων γραφενίου με διαφοροποίηση στο διάλυμα του ηλεκτρολύτη. Ως πηγή ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκε μία λάμπα UV, ενώ τόσο οι QDs όσο και οι GOQDs ήταν βιοσυμβατές με τις κυτταρικές σειρές. Στην περίπτωση των GOQDs, η αφθονία των λειτουργικών ομάδων προσέφερε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην παραγωγή μονήρους οξυγόνου. Γενικά, παρατηρήθηκε ότι λιγότερο από το 10% των κυττάρων ήταν ζωντανά μετά από τη θεραπεία με QDs και GOQDs σε 5 λεπτά ακτινοβολίας UV (Εικόνα ?). Ωστόσο, η χρήση της υπεριώδους ακτινοβολίας περιορίζει την εφαρμογή σε καρκίνο που σχετίζεται με το δέρμα, λόγω περιορισμένης διείσδυσης αυτής της ακτινοβολία σε βαθύτερους καρκινικούς ιστούς.

4.2. Φωτοδυναμική θεραπεία με κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs)

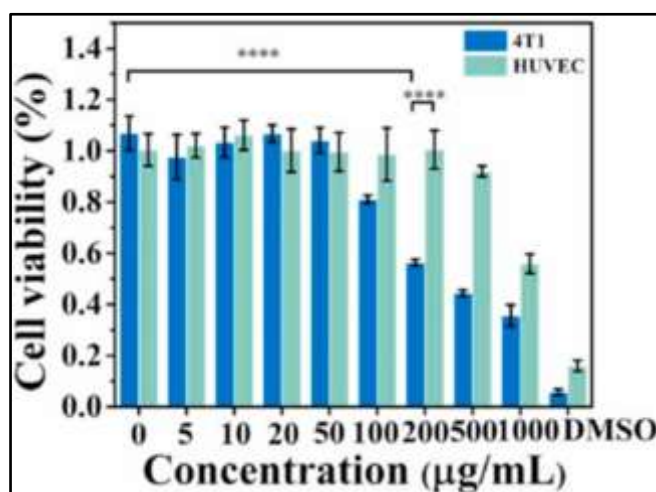
Οι Xu et al. (2021) [31] παρασκεύασαν τελείες άνθρακα με βάση παράγωγα κινολίνης (C_9H_7N). Αυτή η πηγή άνθρακα επιλέχθηκε προκειμένου να βελτιωθεί η εκλεκτικότητα του παραγόμενου φωτοευαίσθητοποιητή στοχεύοντας τα νουκλεϊκά οξέα των κυττάρων. Πειράματα φωτοδυναμικής θεραπείας *in vitro* διεξήχθησαν σε καρκινικά κύτταρα μαστού MCF-7 ακτινοβλούμενα στα 630 nm. Οι τελείες άνθρακα βρέθηκαν να είναι βιοσυμβατές και να έχουν επαρκή διείσδυση στα εξεταζόμενα κύτταρα. Η κβαντική απόδοση του μονήρους οξυγόνου υπολογίστηκε ότι ήταν 2.0%, 1.7% και 2.9%, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο παράγωγο κινολίνης. Οι συντιθέμενοι φωτοευαίσθητοποιητές δοκιμάστηκαν *in vivo* μετά τη σύζευξη με φολικό οξύ, προκειμένου να βελτιωθεί η εκλεκτικότητά τους ως προς τον ιστό του όγκου. Επιτεύχθηκε αναστολή της ανάπτυξης του όγκου, ενώ κύρια όργανα, όπως η καρδιά, το ήπαρ και τα νεφρά παρουσίασαν φυσιολογικές μορφολογικές ανωμαλίες.

Σε ορισμένες μελέτες, το ενδιαφέρον εστιάζεται στον συνδυασμό φωτοδυναμικής θεραπείας και χημειοθεραπείας σε καρκινικά κύτταρα MCF-7, και έτσι οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα έχουν δοκιμαστεί ως φορείς μεταφοράς χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι Yao et al. (2019) [32] κατέδειξαν τη νανοπλατφόρμα DOX/Met/BSA-HA-CD ως λύση στην υποξία του όγκου. Σε αυτήν την ερευνητική εργασία, οι τελείες άνθρακα συζεύχθηκαν με τον

αντιπεργλυκαιμικό παράγοντα μετορμίνη (Met) για την ενίσχυση της παροχής οξυγόνου και με το υαλουρονικό οξύ (HA) για τη στόχευση των κυττάρων MCF-7. Η αλβουμίνη ορού βοοειδών (BSA) χρησιμοποιήθηκε για τη διευκόλυνση της χορήγησης του φαρμάκου (DOX). Οι τελείες άνθρακα εμφάνισαν φθορισμό στην κόκκινη περιοχή του φάσματος, διευκολύνοντας τη βαθύτερη διείσδυση στους ιστούς, ενώ παρουσίασαν εξαιρετική βιοσυμβατότητα. Το προτεινόμενο υλικό βελτίωσε την απόδοση της φωτοδυναμικής θεραπείας κατά την επίδραση ακτινοβολίας μήκους κύματος 532 nm και είχε την ικανότητα σταδιακής απελευθέρωσης του φαρμάκου. Αρχικά, η μετορμίνη απελευθερώθηκε προκειμένου να εξασφαλίσει την απαιτούμενη ποσότητα οξυγόνου και στη συνέχεια το φάρμακο απελευθερωνόταν σταδιακά σύμφωνα με τις συνθήκες pH. Η απόδοση της νανοπλατφόρμας στη φωτοδυναμική θεραπεία αξιολογήθηκε επίσης *in vivo* και η καταστολή του όγκου επιτεύχθηκε σε ποντίκια με ασήμαντες παρενέργειες. Η απόπτωση ήταν ο κύριος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που παρατηρήθηκε σε αυτή την περίπτωση.

Η σημασία του μικροπεριβάλλοντος του όγκου στην εξέλιξη και τη μετάσταση του καρκίνου τονίστηκε στη μελέτη των Sun et al. (2020) [33]. Ο συντιθέμενος φωτοευαισθητοποιητής αποτελούνταν από τελείες άνθρακα, τον γνωστό φωτοευαισθητοποιητή Ce6 (Chlorin e6) και ιόντα χαλκού. Τα ιόντα επιλέγονται λόγω της ικανότητάς τους να καταναλώνουν γλουταθειόνη (GSH), που συλλέγει ROS και αναστέλλει την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας. Ο δεύτερος ρόλος των ιόντων χαλκού είναι να αντιδρούν με το H₂O₂, το οποίο είναι άφθονο στα καρκινικά κύτταρα και συμβάλλει στην ικανότητά τους να παράγουν ελεύθερες ρίζες. Οι τελείες άνθρακα παρήχθησαν σε μια διαλυτοθερμική διαδικασία από κιτρικό οξύ, πολυαιθυλενιμίνη (PEI) και φορμαμίδιο (HCONH₂). Το μικροπεριβάλλον του όγκου διέγειρε τη δράση των τελειών άνθρακα με πρόσμιξη χαλκού, ενώ ο συγκεκριμένος φωτοευαισθητοποιητής εξασφάλισε τη βαθιά διείσδυση και τη γρήγορη απομάκρυνση από το σώμα. Το σύμπλεγμα Cu-CDs/Ce6 μπορούσε επιλεκτικά να συσσωρευτεί και να δράσει στα καρκινικά κύτταρα περισσότερο από ό,τι στα κανονικά, ως αποτέλεσμα της ενισχυμένης παραγωγής ·OH μέσω αντιδράσεων τύπου Fenton και της εξάντλησης της γλουταθειόνης υπό τις ειδικές συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Η φωτοδυναμική δράση αυτού του συμπλόκου αξιολογήθηκε σε καρκινικά κύτταρα 4T1 υπό την επίδραση ακτινοβολίας μήκους κύματος 660 nm. Πραγματοποιήθηκε επίσης μια δοκιμασία αιμόλυσης, προκειμένου να εξεταστεί η ασφάλεια του συμπλέγματος. Ο προτεινόμενος φωτοευαισθητοποιητής βρέθηκε εξαιρετικά αιμοσυμβατός, καθώς δεν ήταν εμφανής χρωματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε διάφορες συγκεντρώσεις του φωτοευαισθητοποιητή. Τα πειράματα *in vivo* απέδειξαν επιτυχή καταστολή του όγκου και επιβεβαίωσαν την απουσία τοξικότητας σε κύρια όργανα. Επιπλέον, η κυτταρική νέκρωση και η απόπτωση είναι οι κύριοι μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου σε αυτή την περίπτωση.

Τα πλεονεκτήματα των ιόντων χαλκού στην φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιήθηκαν επίσης στη σύνθεση ενός συστήματος χορήγησης φαρμάκου από τους Han et al. (2021) [34], που βασιζόταν σε κβαντικές τελείες άνθρακα με συν-πρόσμιξη αργινίνης, αργύρου και χαλκού. Η προσθήκη πρόσμιξης αργύρου είναι επιθυμητή για τη βελτίωση των ιδιοτήτων φθορισμού των κβαντικών τελειών άνθρακα και την ενίσχυση της δημιουργίας δραστικών ειδών αζώτου (RNS). Αυτά τα χαρακτηριστικά οδηγούν στην αναστολή της εξέλιξης του όγκου. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα συντέθηκαν υδροθερμικά χρησιμοποιώντας 1-αργινίνη, νιτρικό άργυρο (AgNO_3) και νιτρικό χαλκό [$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$]. Η υδατοδιαλυτότητα και η βιοσυμβατότητα των κβαντικών τελειών άνθρακα είναι τα ιδανικά χαρακτηριστικά, που επιτρέπουν τη χρήση τους ως φορείς για το αντικαρκινικό φάρμακο DOX. Η εκλεκτικότητα του συντεθειμένου φωτοευαισθητοποιητή σε καρκινικά κύτταρα επιβεβαιώθηκε με σύγκριση με τη φυσιολογική κυτταρική σειρά HUVEC (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα από ομφάλια φλέβα). Η βιωσιμότητα των καρκινικών κυττάρων μειώθηκε κατά 50% για συγκέντρωση του φωτοευαισθητοποιητή ίση με 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα παρέμειναν σχεδόν ανέπαφα. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να εξηγηθεί από τη δημιουργία ROS και RNS στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η παραγωγή ROS δοκιμάστηκε περαιτέρω με ακτινοβόληση 660 nm. Ο φωτοευαισθητοποιητής οδήγησε σε απόπτωση των κυττάρων ως μηχανισμό κυτταρικού θανάτου με έκφραση της κασπάσης 3, ενώ η έκφραση των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 μειώθηκε, ως αποτέλεσμα αποτελεσματικής δράσης της φωτοδυναμικής θεραπείας. Στη συνέχεια, διεξήχθη ανάλυση αιμόλυσης, η οποία επιβεβαίωσε την εξαιρετική βιοσυμβατότητα των προτεινόμενων νανοϋλικών. Η απόδοση *in vivo* σε ποντίκια με μετάσταση του καρκίνου του μαστού στον πνεύμονα απέδειξε διπλή θεραπευτική δράση PDT/CDT (Complete Decongestive Therapy) με ελάχιστες παρενέργειες (Εικόνα 4.5), καθώς δεν αναφέρθηκε τοξικότητα σε κύρια όργανα.



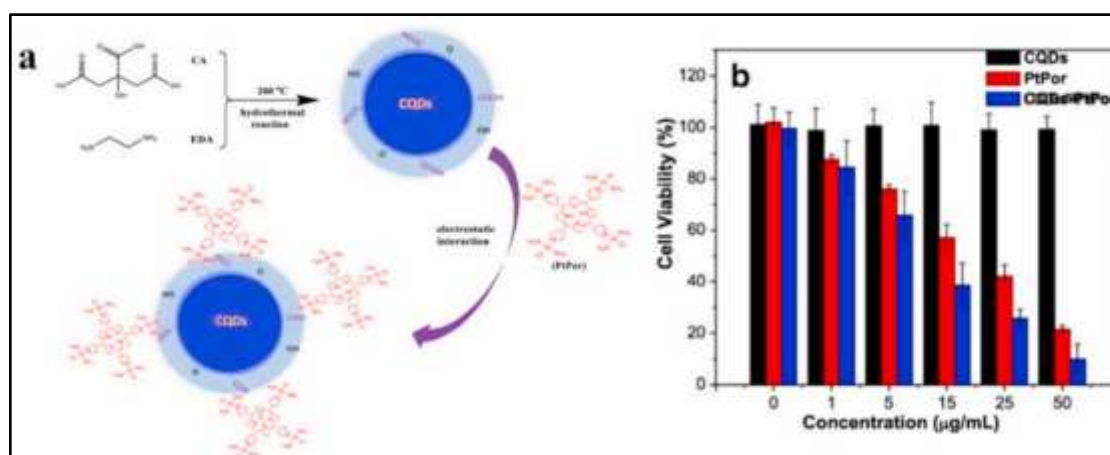
Εικόνα 4. 5. Εκτίμηση κυτταροτοξικότητας των CQDs με πρόσμιξη αργύρου και χαλκού σε καρκινική κυτταρική σειρά 4T1 και φυσιολογική κυτταρική σειρά HUVEC [34].

Δεδομένων των δυσκολιών που αναπτύσσονται στη φωτοδυναμική θεραπεία λόγω του φαινομένου της υποξίας των όγκων όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, οι Zheng et al. (2016) [35] ανέπτυξαν μια νανοπλατφόρμα διάσπασης νερού για την εξασφάλιση επαρκούς παροχής οξυγόνου, που βασιζόταν σε κβαντικές τελείες άνθρακα. Ειδικότερα, οι κβαντικές τελείες άνθρακα παρασκευάστηκαν υδροθερμικά με κιτρικό οξύ και ουρία, ενώ στη συνέχεια προσμίχθηκαν με νιτρίδιο του άνθρακα (C_3N_4). Ακολούθως, οι τελείες άνθρακα συζεύχθηκαν με ένα πολυμερές που περιείχε PPIX, PEG και μια αλληλουχία στόχευσης RGD (arginylglycylaspartic acid). Η νανοπλατφόρμα εμφάνισε παρόμοια αποτελεσματικότητα στη φωτοδυναμική θεραπεία σε κύτταρα 4T1 σε υποξικό και νορμοξικό μέσο, υποδεικνύοντας την ικανότητα παραγωγής αυξημένων ποσοτήτων ROS σε ένα μικροπεριβάλλον όγκου περιορισμένου οξυγόνου. Η αντικαρκινική θεραπεία *in vivo* αποκάλυψε ότι ο φωτοευαισθητοποιητής συσσωρεύθηκε κατά κύριο λόγο στον όγκο και προκάλεσε σημαντική καταστολή του.

Ένα σύστημα χορήγησης φαρμάκου για φωτοδυναμική θεραπεία, βασιζόμενο σε κβαντικές τελείες άνθρακα προτάθηκε από τους Pandey et al. (2017) [36]. Το επίκεντρο αυτής της ερευνητικής εργασίας ήταν η χορήγηση του θεραπευτικού παράγοντα MTX για τη θεραπεία βλαστοκυττάρων καρκίνου του μαστού (BCSC). Ένα χαρακτηριστικό αυτής της έρευνας ήταν η σύνθεση μεσοπορωδών κβαντικών τελειών άνθρακα, με ομοιόμορφο μέγεθος και σχήμα, ενώ σε σχέση με άλλα πορώδη υλικά ήταν μη υδρόφοβα. Το κιτρικό οξύ, η πολυ(αιθυλενογλυκολ)-2-αμινο-αιθυλαιθέρας και το βρωμιούχο κετυλοτριμεθυλαμμώνιο ήταν οι πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση των κβαντικών τελειών άνθρακα. Πρέπει να αναφερθεί ότι φολικό οξύ επίσης προστέθηκε για την ενίσχυση της εκλεκτικότητας των καρκινικών κυττάρων. Αυτό το σύστημα δοκιμάστηκε για τις φωτοδυναμικές και φωτοθερμικές του ικανότητες, με αποτέλεσμα την επιτυχή εκλεκτική παροχή του φαρμάκου MTX στον καρκινικό ιστό. Η ανάλυση αιμόλυσης αποκάλυψε μειωμένη δραστηριότητα αιμόλυσης της νανοπλατφόρμας, σε σύγκριση με τη σκέτη MTX ή τις απλές κβαντικές τελείες άνθρακα, ως αποτέλεσμα μειωμένων φορτισμένων λειτουργικών ομάδων, συνεπάγοντας την αναστολή της αλληλεπίδρασης με τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Μελετήθηκε επίσης η *in vivo* βιοκατανομή, δείχνοντας χαμηλότερα επίπεδα του προτεινόμενου νανοσυστήματος στον σπλήνα, το ήπαρ, το στομάχι και τον εγκέφαλο.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Wu et al. (2018) [37], κβαντικές τελείες άνθρακα μπορούν να συζευχθούν με Pt-μεταλλοπορφυρίνη (PtPor), αποτελώντας έναν εναλλακτικό φωτοευαισθητοποιητή για φωτοδυναμική θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, το σύμπλεγμα αυτό αναπτύχθηκε λόγω της ηλεκτροστατικής αντίδρασης της PtPor και των αρνητικά φορτισμένων τελειών άνθρακα (Εικόνα 4.6). Οι τελείες άνθρακα συντέθηκαν υδροθερμικά χρησιμοποιώντας κιτρικό οξύ και αιθυλενοδιαμίνη. Ο κύριος στόχος αυτού του θεραπευτικού παράγοντα ήταν να συνδυάσει τις οπτικές ιδιότητες των τελειών άνθρακα με τις αντικαρκινικές ιδιότητες της PtPor. Οι τελείες άνθρακα μετέφεραν ενέργεια στη PtPor μέσω της διαδικασίας FRET (Förster

Resonance Energy Transfer). Παράλληλα, το φαινόμενο EPR ενισχύθηκε, λόγω της ύπαρξης των τελειών άνθρακα, και έτσι αυτός ο καινοτόμος φωτοευαίσθητοποιητής είχε την ικανότητα προστασίας περισσότερων φυσιολογικών ιστών, καθώς αυτό το σύνθετο ήταν επίσης σταθερό στο κυτταρικό περιβάλλον. Επιπλέον, το σύμπλεγμα CQDs/PtPor εμφάνισε υψηλότερη αποτελεσματικότητα στη φωτοδυναμική θεραπεία, σε σύγκριση με τη σκέτη μεταλλοπορφυρίνη. Αυτό θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι οι τελείες άνθρακα ενίσχυσαν την παραγωγή δραστικών ειδών οξυγόνου. Η εφαρμογή αυτού του φωτοευαίσθητοποιητή για τη θεραπεία κυττάρων HeLa υπό την επίδραση ακτινοβολίας μήκους κύματος 405 nm οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το σύμπλεγμα τελειών άνθρακα-PtPor παρουσίασε αποτελεσματική μείωση της βιωσιμότητας των κυττάρων του όγκου.



Εικόνα 4. 6. α) Σύνθεση συμπλόκου CQDs/PtPor; β) Κυτταροτοξικότητα CQDs, PtPor και συμπλόκου CQDs/PtPor σε διάφορες συγκεντρώσεις σε καρκινικά κύτταρα HeLa.

Ένα άλλο παράδειγμα είναι η μεταφορά του υδρόφοβου BODIPY ($C_9H_7BF_2N_2$) στο υδρόφιλο κυτταρικό περιβάλλον με τη βοήθεια υδρόφιλων τελειών άνθρακα. Συγκεκριμένα, οι τελείες άνθρακα, οι οποίες παρασκευάστηκαν από ντοπαμίνη και ο-φαινυλενοδιαμίνη, συζεύχθηκαν με το BODIPY, προκειμένου να καταστρέψουν καρκινικά κύτταρα HeLa. Η απόδοση φωτοδυναμικής θεραπείας των CQDs/BODIPY συγκρίνεται με την αντίστοιχη απόδοση των σκέτων κβαντικών τελειών άνθρακα και των σκέτων νανοσωματιδίων BODIPY υπό την επίδραση ακτινοβολίας 625 nm. Το σύνολο των φωτοευαίσθητοποιητών που δοκιμάστηκαν δεν εμφάνισαν κυτταροτοξικότητα στο σκοτάδι, ενώ το προτεινόμενο σύνθετο υλικό παρουσίασε την υψηλότερη κυτταροτοξική δράση κατά την ακτινοβολία, όπως επιβεβαιώθηκε μέσω της μεθόδου MTT. Επίσης, η απόπτωση ήταν η εξέχουσα οδός κυτταρικού θανάτου [38].

Όπως αναφέρθηκε ήδη, η αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποσότητα οξυγόνου στον καρκινικό ιστό, και ως εκ τούτου, λόγω της υποξίας του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, οι ερευνητές είναι υποχρεωμένοι να αναπτύξουν

φωτοευαισθητοποιητές ικανούς να ξεπεράσουν αυτόν τον περιορισμό. Οι Yang et al. (2018) [39] πρότειναν ως λύση τη διάσπαση του νερού. Σε αυτή την περίπτωση, ο επιλεγμένος φωτοευαισθητοποιητής μπορεί να μετατρέψει το νερό σε H_2O_2 και στη συνέχεια σε διατομικό οξυγόνο. Οι σύνθετοι νανοσωλήνες κβαντικών τελειών/ TiO_2 εμφάνισαν αυτή τη δυνατότητα και η βιωσιμότητα των κυττάρων HeLa μειώθηκε έως και 20% υπό ακτινοβολία στα 650 nm. Το αυξανόμενο σήμα φθορισμού των κβαντικών τελειών με την αύξηση του χρόνου επώασης υποδήλωσε επαρκή ικανότητα πρόσληψης κυττάρων. Επίσης, έγινε ανάλυση αιμόλυσης και έδειξε μεγάλη σταθερότητα του εξεταζόμενου φωτοευαισθητοποιητή στο αίμα. Αυτό το αποτέλεσμα συνέβαλε στην *in vivo* εφαρμογή του νανوسύνθετου κβαντικών τελειών/ TiO_2 . Επιτεύχθηκε ανάπτυξη αναστολής του όγκου, ενώ το νανοσύνθετο συγκρατήθηκε στα κύρια όργανα του μεταβολικού συστήματος, υποδεικνύοντας την τάση του να απεκκρίνεται. Επιπλέον, ο προτεινόμενος φωτοευαισθητοποιητής απομακρύνθηκε σταδιακά από το σώμα, καθώς η ποσότητα του Ti στα όργανα του μεταβολικού συστήματος μειώθηκε σε διάστημα 1 εβδομάδας.

Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι ο σχεδιασμός φωτοευαισθητοποιητών ικανών να παράγουν οξυγόνο επί τόπου, κάνοντας χρήση υψηλών επιπέδων H_2O_2 στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η μελέτη των Jia et al. (2018) [40] ανέπτυξε έναν φωτοευαισθητοποιητή για την παραγωγή οξυγόνου *in situ*, βασισμένο στις τελείες άνθρακα με πρόσμιξη μαγγανίου (Mn-CDs). Η φθαλοκυανίνη μαγγανίου (Mn-Pc) ήταν η κύρια πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση των Mn-CDs, ενώ η επιφάνειά τους παθητικοποιήθηκε με DSPE-PEG. Ο ρόλος του μαγγανίου ήταν επίσης να λειτουργεί ως παράγοντας αντίθεσης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Η κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου υπολογίστηκε ίση με 0.4. Οι τελείες άνθρακα που παράχθηκαν ήταν βιοσυμβατές και τα *in vitro* πειράματα φωτοδυναμικής θεραπείας διεξήχθησαν σε κύτταρα HeLa υπό ακτινοβολία μήκους κύματος 635 nm και χορήγηση H_2O_2 στο μέσο καλλιέργειας, προκειμένου να προσομοιωθεί το μικροπεριβάλλον του όγκου. Οι Mn-CDs ήταν αποτελεσματικοί παράγοντες φωτοδυναμικής θεραπείας σε υποξικό, ήπια όξινο και άφθονο σε H_2O_2 μικροπεριβάλλον. Η *in vivo* κατανομή των Mn-CDs έδειξε ότι ο συγκεκριμένος φωτοευαισθητοποιητής συσσωρεύεται σε όγκους μετά από 6 ώρες από την ένεση και το ήπαρ και ο πνεύμονας έδειξαν σήματα υψηλού φθορισμού, ως αποτέλεσμα της πρόσληψης μακροφάγων στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Ο εξεταζόμενος φωτοευαισθητοποιητής απεκκρίθηκε πλήρως μετά από 14 ημέρες από την ένεση. Οι Mn-CDs υπό την επίδραση ακτινοβολίας κατόρθωσαν να θεραπεύσουν αποτελεσματικά τα ποντίκια που έφεραν όγκους, με ελάχιστες παρενέργειες, ξεπερνώντας την υποξία του όγκου.

Όπως και στη μελέτη των Jia et al. [40], το μαγγάνιο έχει χρησιμοποιηθεί επίσης από τους Itmania et al. (2020) [41] ως πρόσμιξη στην «πράσινη» σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα, χρησιμοποιώντας απόβλητα πράσινου τσαγιού. Σε αυτή την έρευνα, οι κβαντικές τελείες άνθρακα συντέθηκαν υδροθερμικά χρησιμοποιώντας απόβλητα πράσινου τσαγιού και $MnCl_2$

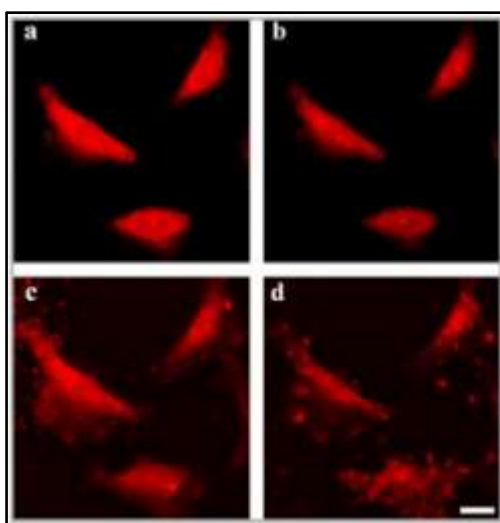
ως πρόδρομη ένωση για την πρόσμιξη μαγγανίου. Η επιλογή του μαγγανίου εξασφάλισε, όπως προηγουμένως, την ανάγκη για μαγνητική τομογραφία. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα λειτουργικοποιήθηκαν περαιτέρω με ομάδες αμίνης από αιθυλενοδιαμίνη (EDA). Η επίτευξη της φωτοδυναμικής θεραπείας πραγματοποιήθηκε συνεργιστικά, μέσω της σύζευξης των Mn-CQDs με Ce6. Η νανοπλατφόρμα αποτελούταν επίσης από φολικό οξύ (FA), του οποίου οι υποδοχείς υπερεκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα. Ο παραγόμενος φωτοευαισθητοποιητής (Mn-CQDs@FA/Ce6) δοκιμάστηκε *in vitro* σε κύτταρα HeLa, κύτταρα HepG2 (ηπατοκυτταρικά καρκινικά κύτταρα) και κύτταρα B16F10 (καρκινικά κύτταρα μελανώματος) μετά από ακτινοβολία σε μήκος κύματος 671 nm. Η χαμηλότερη κυτταρική βιωσιμότητα παρατηρήθηκε στα κύτταρα HeLa και αυτή η συμπεριφορά μπορεί να εξηγηθεί από την υψηλή συγγένεια των κυττάρων HeLa με το φολικό οξύ, λόγω της υπερέκφρασης των υποδοχέων του φολικού, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κυτταρικές σειρές που εξετάστηκαν. Επίσης, ο συγκεκριμένος φωτοευαισθητοποιητής δεν παρουσίασε τοξικότητα υπό σκοτάδι σε όλες τις δοκιμασμένες κυτταρικές σειρές.

Ένας εναλλακτικός παράγοντας πρόσμιξης για τη σύνθεση κβαντικών τελειών άνθρακα είναι ο χαλκός. Αυτό το μέταλλο είναι εμφανές σε ίχνη στο ανθρώπινο σώμα και η πρόκληση είναι να χρησιμοποιηθεί χαλκός στη δομή των τελειών άνθρακα, προκειμένου να βελτιωθεί η απόδοση της φωτοδυναμικής θεραπείας, χωρίς να αλλοιωθούν οι ιδιότητες φθορισμού των κβαντικών τελειών άνθρακα. Στο ερευνητικό έργο των Wang et al. (2019) [42], τελείες άνθρακα με πρόσμιξη χαλκού (Cu-CDs) συντέθηκαν χρησιμοποιώντας πολυακρυλικό οξύ και νιτρικό χαλκό ως κύριες πρόδρομες ενώσεις. Η φωτοδυναμική δράση των Cu-CDs διερευνήθηκε σε κύτταρα HeLa με ακτινοβολία λέιζερ μήκους κύματος 400-700 nm. Αυτός ο καινοτόμος φωτοευαισθητοποιητής μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο στη φωτοδυναμική θεραπεία, όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς, λόγω της βιοσυμβατότητάς του, της υψηλής παραγωγής οξυγόνου και των ιδιοτήτων φθορισμού του. Όσον αφορά την παραγωγή μονήρους οξυγόνου, αξίζει να αναφερθεί ότι τα Cu-CDs παράγουν μονήρες οξυγόνο με κβαντική απόδοση ίση με 0.36. Αυτή η κβαντική απόδοση είναι συγκρίσιμη με αυτή των κοινών φωτοευαισθητοποιητών σε υδατικά μέσα και υψηλότερη από αυτή των σκέτων τελειών άνθρακα.

Περαιτέρω εφαρμογή της πρόσμιξης χαλκού αναφέρεται στην ερευνητική εργασία των Liu et al. (2019) [43]. Ο χαλκός μπορεί να ανιχνεύσει βιοθειόλες, όπως η GSH (γλουταθειόνη), και, ως εκ τούτου, μπορεί να υποστηρίξει τη διάγνωση του όγκου, όταν τα επίπεδα βιοθειόλης είναι αυξημένα. Τα ιόντα χαλκού ήταν πλούσια σε χλωροφύλλη, λόγω της σύνθεσής τους από εκχυλίσματα σπανάκιου και ακολούθως προστέθηκαν ως πρόσμιξη σε κβαντικές τελείες άνθρακα. Εκτός από διαγνωστικός παράγοντας, αυτός ο φωτοευαισθητοποιητής μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικός παράγοντας, καθώς ο χαλκός καταναλώνει βιοθειόλες και μειώνει τη διαφορά στα επίπεδα ενέργειας μεταξύ των μορίων χλωροφύλλης, οδηγώντας έτσι σε βελτιωμένη παραγωγή ROS. Τόσο οι κβαντικές τελείες άνθρακα όσο και οι Cu-CQDs

εμφάνισαν θετικά αποτέλεσμα κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία σε κύτταρα HeLa κατά την ακτινοβολία με μήκος κύματος 660 nm. Ο προτεινόμενος φωτοευαισθητοποιητής χρησιμοποιήθηκε σε *in vivo* απεικόνιση φθορισμού της βιοθειόλης σε ποντίκια και το σήμα φθορισμού στα σημεία του όγκου ήταν πολύ υψηλότερο από ό,τι σε περιοχές φυσιολογικών ιστών. Αυτό επιβεβαίωσε τη δυνατότητα χρήσης των Cu-CQDs στη διάγνωση όγκων, καθώς η αυξημένη ένταση φθορισμού υποδηλώνει αυξημένα επίπεδα βιοθειόλης σε θέσεις όγκου. Οι Cu-CQDs μπορούσαν να θεραπεύσουν όγκους *in vivo*, ενώ μετά την πάροδο 12 ημερών από την θεραπεία, οι ιστοί του όγκου εξαφανίστηκαν.

Η σημασία της παρακολούθησης των οργανιδίων στη φωτοδυναμική θεραπεία τονίζεται σε ερευνητική εργασία που δημοσιεύθηκε από τους Yi et al. (2021) [44]. Αυτή η μελέτη προτείνει επακριβή παρακολούθηση του πυρήνα, καθώς ένας φωτοευαισθητοποιητής που στοχεύει στον πυρήνα μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιώντας π-αμινο-αζωβενζόλιο (PAB) ως πρόδρομη ένωση, μπορούν να συντεθούν τελείες άνθρακα για την ανάπτυξη ενός τέτοιου φωτοευαισθητοποιητή. Αυτές οι τελείες άνθρακα διέθεταν δυνατότητα εκπομπής στα 605 nm και η πρόσμιξη αυτών με N διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στη στόχευση των πυρήνων. Διεξήχθησαν *in vitro* πειράματα φωτοδυναμικής θεραπείας σε κύτταρα HeLa που ακτινοβολήθηκαν στα 638 nm και τα κύρια χαρακτηριστικά του φωτοευαισθητοποιητή ήταν η απουσία τοξικότητας υπό σκοτάδι και η αποτελεσματική φωτοδυναμική δράση. Η ιστοπαθολογική εξέταση δεν έδειξε οξεία ή χρόνια παθολογική βλάβη σε κύρια όργανα μετά την πάροδο 14 ημερών από την ένεση με τις τελείες άνθρακα στα ποντίκια. Στην Εικόνα 4.7, η στόχευση πυρήνων είναι προφανής, λόγω του έντονου κόκκινου φθορισμού απουσία ακτινοβολίας και η παραγωγή ROS αποσβένει τον φθορισμό σταδιακά υπό την επίδραση ακτινοβολίας σε μήκος κύματος 638 nm.



Εικόνα 4. 7. Εικόνες κυττάρων HeLa μετά από επώαση με N-CDs με ακτινοβολία μήκους κύματος 638 nm για διαφορετικούς χρόνους (a: 0 min, b: 1 min, c: 3 min, d: 5 min) μέσω συνεστιακής μικροσκοπίας σάρωσης λέιζερ [44].

Μια διαφορετική προσέγγιση για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της φωτοδυναμικής θεραπείας σε κύτταρα HeLa παρουσιάζεται από τους Teng et al. (2020) [45]. Αυτή η έρευνα επικεντρώθηκε στη σύνθεση ανιχνευτών (probes) ικανών να παρακολουθούν την παραγωγή μονήρους οξυγόνου, προκειμένου να αξιολογηθεί ο εκάστοτε χρησιμοποιούμενος φωτοευαισθητοποιητής και να βελτιστοποιηθούν οι συνθήκες θεραπείας. Δεδομένου ότι απαιτείται βιοσυμβατότητα και υδατοδιαλυτότητα, οι τελείες άνθρακα φαίνεται να είναι ιδανικοί υποψήφιοι για τον σκοπό αυτό. Έτσι, τελείες άνθρακα συντέθηκαν υδροθερμικά με χρήση ιστιδίνης ($C_6H_9N_3O_2$) ως πρόδρομης ένωσης και ακολούθως ενεργοποιήθηκαν με δακτυλίους ιμιδαζόλης, οι οποίοι μπορούν να αντιδράσουν με το παραγόμενο 1O_2 για να σχηματίσουν μια δομή με έντονη φωταύγεια. Η δοκιμασία αιμόλυσης έδειξε ασήμαντες μεταβολές στο ποσοστό αιμόλυσης, υποδεικνύοντας ότι οι εξεταζόμενες τελείες άνθρακα ήταν ασφαλείς για χρήση σε ζωντανά κύτταρα. Επιπλέον, η εξέταση των κύριων οργάνων δεν αποκάλυψε βλάβη μετά την έκθεση σε αυτές.

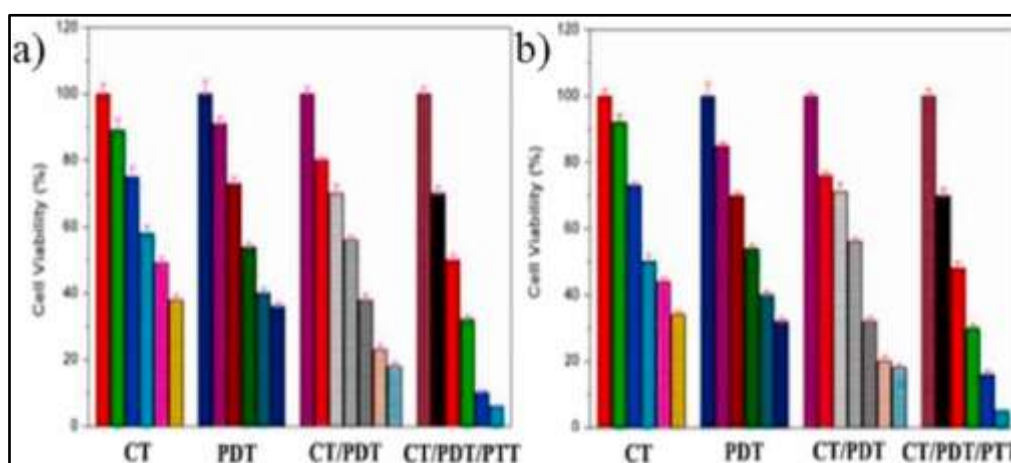
Η συνεργιστική επίδραση φωτοδυναμικής θεραπείας και χημειοθεραπείας έχει επίσης διερευνηθεί ως πιθανή λύση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Έτσι, οι Chiu et al. (2016) [46] ανέπτυξαν έναν φωτοευαισθητοποιητή βασισμένο σε κβαντικές τελείες άνθρακα με πρόσμιξη τριών στοιχείων, με σκοπό τη μεταφορά του φαρμάκου DOX. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε πυρόλυση υποβοηθούμενη από μικροκύματα για την παραγωγή κβαντικών τελειών άνθρακα με συν-πρόσμιξη Gd, N και Σ ($GdNS@CQDs$). Η εκλεκτικότητα του νανοφορέα ενισχύθηκε με τη σύζευξή του με φολικό οξύ, ενώ τα HeLa και HepG2 (κύτταρα ανθρώπινου καρκινώματος ήπατος) αποτέλεσαν τις κυτταρικές σειρές που δοκιμάστηκαν. Το σύνθετο FA-GdNS@CQDs-DOX ήταν πιο αποτελεσματικό στη θεραπεία των κυττάρων HeLa από τη σκέτη DOX και η αφθονία των υποδοχέων φολικού στα κύτταρα HeLa αποτελεί τον προτεινόμενο θεραπευτικό παράγοντα πιο αποτελεσματικό σε HeLa από τα κύτταρα HepG2. Το σύνθετο δοκιμάστηκε επίσης σε *in vivo* απεικόνιση και κατανομή ιστών σε zebrafish, προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή χρήση τους σε *in vivo* βιοϊατρικές εφαρμογές. Το σύνθετο ήταν εμφανές σε διάφορα σημεία των zebrafish, ενώ το μικρό τους μέγεθος και η ενισχυμένη τους υδατοδιαλυτότητα τα κατέστησαν εύκολα απορροφήσιμα. Τα σήματα φθορισμού σχεδόν εξαφανίστηκαν την έβδομη ημέρα, υποδεικνύοντας έναν νανοπαράγοντα με γρήγορη απέκκριση και μειωμένη πιθανότητα μακροχρόνιας τοξικότητας.

Η φωτοδυναμική θεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί ως στρατηγική «ανακούφισης» σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα και ως θεραπευτική προσέγγιση για καρκίνο του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο με μη εγχειρήσιμους όγκους [47]. Συγκεκριμένα, η ανάπτυξη συστημάτων λαπαροσκοπικής παροχής φωτός αποτελεί μια νέα προοπτική στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα μέσω φωτοδυναμικής θεραπείας, καθώς η περιοχή ενδιαφέροντος μπορεί να είναι εύκολα προσβάσιμη [48]. Πιο συγκεκριμένα, η φωτοδυναμική θεραπεία θεωρείται μια ασφαλής θεραπευτική διαδικασία για την ανακούφιση από την απόφραξη των

αεραγωγών σε περίπτωση μη εγχειρήσιμου καρκίνου [49]. Επιπλέον, η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία, καθώς η πρώτη σκοπεύει στη ρύθμιση της ανάπτυξης του εσωτερικού βρογχικού όγκου, ενώ η δεύτερη στοχεύει στη βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα [49]. Μια πρόσφατη μελέτη που αναφέρθηκε από τους He et al. (2022) [50], εξέτασε τη φωτοδυναμική δράση ενός φωτοκαταλύτη, που αποτελούταν από κβαντικές τελείες άνθρακα και τον ημιαγωγό $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{Br}_2$. Οι κβαντικές τελείες άνθρακα συντέθηκαν υδροθερμικά χρησιμοποιώντας D-γλυκόζη και αιθυλενοδιαμίνη. Η φωτοδυναμική θεραπεία διεξήχθη σε κυτταρική σειρά A549 υπό την επίδραση UV ακτινοβολίας ελεγχόμενου χρόνου και ελεγχόμενης συγκέντρωσης του φωτοευαισθητοποιητή. Η αύξηση τόσο του χρόνου όσο και της συγκέντρωσης οδήγησε σε ενισχυμένη αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας, ενώ η μορφολογία των καρκινικών κυττάρων απεικονίστηκε με τη βοήθεια ενός ανεστραμμένου μικροσκοπίου φθορισμού. Τα σύνθετα υλικά παρουσίασαν μείωση της βιωσιμότητας των καρκινικών κυττάρων, χαμηλή κυτταροτοξικότητα, ενισχυμένη ενδοκυτταρική παραγωγή ROS και ευκολότερη διείσδυση στη μεμβράνη του κυττάρου, σε σύγκριση με το σκέτο $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{Br}_2$. Αυτό αποδόθηκε στις υδρόφιλες επιφανειακές ομάδες των κβαντικών τελειών άνθρακα. Σε αυτή τη μελέτη, το σύνθετο CQDs/ $\text{Bi}_4\text{O}_5\text{Br}_2$ εκκίνησε τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο, καθώς ο προτεινόμενος φωτοευαισθητοποιητής με τη βοήθεια της ακτινοβολίας, αύξησε σημαντικά το ποσοστό της απόπτωσης. Επίσης, οι Zhao et al. (2019) [51] πρότειναν τη σύνθεση τελειών άνθρακα με συν-πρόσμιξη αζώτου και φωσφόρου (R-CDs), καθώς και τελειών άνθρακα με πρόσμιξη αζώτου (Y-CDs) ως ισχυρών βιοαπεικονιστικών και φωτοευαισθητοποιητικών παραγόντων σε κυτταρική σειρά A549. Και οι δύο τύποι κβαντικών τελειών συντέθηκαν υδροθερμικά χρησιμοποιώντας ο-φαινυλενοδιαμίνη ως πρόδρομη ένωση, ενώ στην περίπτωση των R-CD το φωσφορικό οξύ αποτέλεσε την πρόδρομη ένωση φωσφόρου. Οι τελείες άνθρακα που παρήχθησαν δεν εμφάνισαν τοξικότητα υπό σκοτάδι στην εξεταζόμενη κυτταρική σειρά. Επιπλέον, οι R-CDs παρουσίασαν τα χαμηλότερα ποσοστά βιωσιμότητας κυττάρων μετά από ακτινοβολία λέιζερ μήκους κύματος 532 nm. Αυτό το χαρακτηριστικό οδήγησε στη διεξαγωγή in vivo πειραμάτων φωτοδυναμικής θεραπείας σε ποντίκια με όγκο πνεύμονα, τα οποία απέδειξαν την επιτυχή χρήση των R-CDs. Η απόπτωση ήταν ο κύριος μηχανισμός κυτταρικού θανάτου σε αυτή την περίπτωση. Επίσης, αυτοί οι προτεινόμενοι φωτοευαισθητοποιητές μπορούν να θεωρηθούν ασφαλείς, λόγω της χαμηλής πρόσληψης από διάφορα όργανα, όπως το ήπαρ, τα νεφρά και η καρδιά.

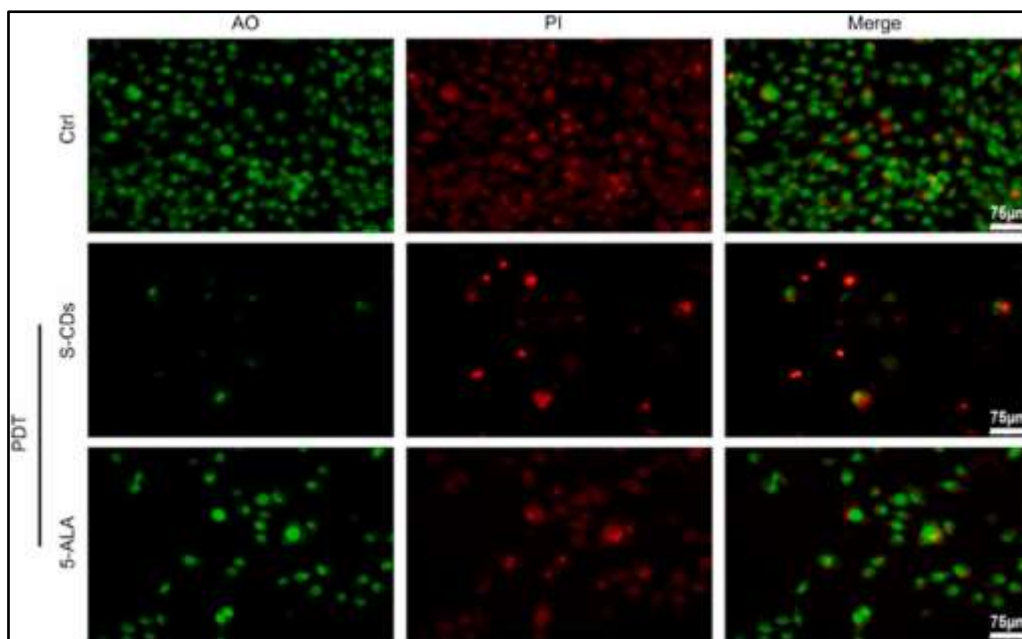
Η συνεργιστική επίδραση των PDT, PTT και χημειοθεραπείας μελετήθηκε από τους Zhang et al. (2018) [52], στην κυτταρική σειρά του καρκίνου του πνεύμονα HBE. Η υδροθερμική μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή κβαντικών τελειών άνθρακα με κιτρικό οξύ και πολυγλουταμικό οξύ, τα οποία τροποποιήθηκαν περαιτέρω με Fe_3O_4 . Οι $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{CQDs}$ προσαρτήθηκαν σε νανοσωλήνες άνθρακα μονού τοιχώματος (SWCNTs), οι οποίοι

λειτουργικοποιήθηκαν περαιτέρω με PEG, ενώ οι νανοφορείς SWCNTs-PEG-Fe₃O₄@CQDs χρησιμοποιήθηκαν για την μεταφορά του φαρμάκου DOX. Η βελτιωμένη ικανότητα κυτταρικής πρόσληψης εξασφαλίστηκε μέσω της σύζευξης με απταμερές Sgc8c. Η αποτελεσματικότητα PDT/PTT/χημειοθεραπείας αποδείχθηκε σε κύτταρα HBE και HeLa υπό ακτινοβολία στα 808 nm (2 W/cm²), με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο σε ποσοστό έως και 95% (Εικόνα 4.8). Η ανάλυση αιμόλυσης έδειξε ότι ο νανοφορέας ήταν ασφαλής και μπορούσε να εμποδίσει την αιμορραγία κατά την έγχυσή του, σε σύγκριση με το σκέτο DOX, όπως αποδείχθηκε από το χαμηλό ποσοστό αιμόλυσης, που δεν έδειξε σημαντική αιμολυτική δραστηριότητα στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η χρήση αυτού του φωτοευαισθητοποιητή δεν προκάλεσε βλάβη σε κανένα κύριο όργανο, όπως οι πνεύμονες, το συκώτι, η καρδιά, τα νεφρά και ο σπλήνας, σύμφωνα με δεδομένα μετά από 14 και 28 ημέρες από τη θεραπεία.



Εικόνα 4. 8. Βιωσιμότητα α) κυττάρων HBE και β) κυττάρων HeLa μέσω διαφόρων τρόπων θεραπείας: χημειοθεραπείας (CT), PDT, CT/PDT και CT/PDT/PTT [52].

Οι στοματικοί όγκοι αποτελούν επιφανειακές βλάβες και αυτό διευκολύνει τη χρήση της φωτοδυναμικής θεραπείας ως θεραπευτικής προσέγγισης, καθώς το φως μπορεί να διεισδύσει πιο εύκολα στη στοματική κοιλότητα. Οι Li et al. (2020) [53] πρότειναν τη χρήση τελειών άνθρακα με πρόσμιξη θείου (S-CDs) για τη θεραπεία καρκινικών κυττάρων UM1. Αυτή η κυτταρική σειρά αναφέρεται στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής γλώσσας. Το PT2 ήταν η πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση των S-CDs. Η αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας των S-CDs σε κύτταρα UM1 κατά την ακτινοβολία στα 420 nm ήταν υψηλότερη από αυτή του 5-αμινολεβουλικού οξέος (5-ALA), ενός φυσικού μεταβολίτη που συναντάται κατά τη βιοσύνθεση της αίμης. Οι δύο αυτοί φωτοευαισθητοποιητές διερευνήθηκαν περαιτέρω σε μορφολογικές μεταβολές με πορτοκαλί ακριδίνης (AO) και ιωδιούχο προπίδιο (PI) για να απεικονίσουν ζωντανά (πράσινα) και νεκρά (ερυθρά) κύτταρα, αντίστοιχα. Οι S-CDs οδήγησαν σε δραστικές αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων, ενώ το 5-ALA δεν παρουσίασε σημαντικές αλλαγές, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Εικόνα 4.9).



Εικόνα 4. 9. Δοκιμασία πορτοκαλιού ακριδίνης (AO)/ιωδιούχου προπιδίου μετά από επεξεργασία PDT με S-CDs και 5-ALA σε κύτταρα UMI [53].

Επίσης, οι S-CDs παρουσίασαν χαμηλή τοξικότητα υπό σκοτάδι και βελτιωμένη έκφραση πρωτεϊνών, που σχετίζονται με την απόπτωση, όπως οι πρωτεΐνες κασπάση-3 και Bax (Bcl-2-associated X protein). Από την άλλη πλευρά, η μείωση της ρύθμισης της πρωτεΐνης Bcl-2 ήταν εμφανής και αυτό αποτέλεσε μια ακόμη επιβεβαίωση για την απόπτωση των κυττάρων που προκλήθηκε από τη φωτοδυναμική θεραπεία.

Η χρήση των CQDs στη φωτοδυναμική θεραπεία δοκιμάστηκε σε μελέτη από τους Nasrin et al. (2020) [54] στην κυτταρική σειρά H413, η οποία θεωρείται ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας. Αυτή η έρευνα επικεντρώθηκε στη σύνθεση δύο τύπων τελειών άνθρακα από κουρκουμίνη (CDc) και κουρκουμίνη/φολικό οξύ (CDcf). Η κουρκουμίνη αναγνωρίζεται ως φωτοευαίσθητοποιητής και το φολικό οξύ δρα ως παράγοντας στόχευσης, λόγω της υπερέκφρασης των υποδοχέων φολικού οξέος στη μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Και οι δύο τύποι CDs διεγέρθηκαν με φως κοντά στο υπέρυθρο (NIR, $\lambda = 780 \text{ nm}$) και στόχευσαν στον πυρήνα των καρκινικών κυττάρων H413, προκειμένου να ενισχυθεί η καταστροφή τους. Η ύπαρξη φολικού οξέος είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματικότητα της φωτοδυναμικής θεραπείας, καθώς οι CDcf παρουσίασαν αυξημένη παραγωγή ROS και βλάβη στο DNA, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες μετρήσεις των CDc.

Λόγω της υψηλής επιλεκτικότητάς της, η φωτοδυναμική θεραπεία αποτελεί εναλλακτική θεραπευτική μέθοδο για τη θεραπεία όγκων του εγκεφάλου. Πιο αναλυτικά, τα PS έχουν την ικανότητα να επικεντρώνονται σε παθολογικές περιοχές του εγκεφαλικού ιστού, ενώ δεν προκαλούν καμία βλάβη σε φυσιολογικές. Η χρήση της φωτοδυναμικής θεραπείας για τη θεραπεία του καρκίνου του εγκεφάλου συνιστάται κυρίως σε πρώιμο στάδιο και σε

υποτροπιάζοντες καρκίνους [55]. Οι Li et al. (2020) [56] χρησιμοποίησαν τη φωτοδυναμική θεραπεία για τη θεραπεία μιας κυτταρικής σειράς γλοιοβλαστώματος (U87-MG), που αποτελεί έναν τύπο κακοήθους καρκίνου του εγκεφάλου. Οι S-CDs παρασκευάστηκαν υδροθερμικά χρησιμοποιώντας PT2 ως πρόδρομη ένωση, οι οποίες μπορούσαν να παράγουν μονήρες οξυγόνο με κβαντική απόδοση ίση με 0.95. Η φωτοδυναμική δράση των S-CDs αξιολογήθηκε σε σύγκριση με τη χρήση των σκέτων PT2 και Ce6 ως φωτοευαισθητοποιητών κατά την ακτινοβολία των καρκινικών κυττάρων στα 660 nm. Η φωτοδυναμική θεραπεία των κυττάρων με S-CDs έδειξε τα χαμηλότερα ποσοστά βιωσιμότητας κυττάρων, σε σύγκριση με τους άλλους εξεταζόμενους φωτοευαισθητοποιητές. Στην Εικόνα ? είναι εμφανείς οι αλλαγές στη μορφολογική δομή των κυττάρων U87-MG μετά τη φωτοδυναμική θεραπεία με S-CDs. Αυτές οι αλλαγές στα κύτταρα είναι πανομοιότυπες με την απόπτωση κυττάρων και οι S-CDs ερευνήθηκαν ως παράγοντας καταστολής του μονοπατιού PI3K/Akt που εντείνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η έκφραση των πρωτεϊνών απόπτωσης μελετήθηκε περαιτέρω, δείχνοντας μείωση των Bcl-2 και Bax πρωτεϊνών, ενώ απελευθερώθηκε το κυτόχρωμα c.

Η συνεργιστική επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας και της χημειοθεραπείας διερευνήθηκε σε παιδιατρικά κύτταρα όγκου εγκεφάλου [57]. Σε αυτή τη μελέτη, οι τελείες άνθρακα συντέθηκαν μέσω χημικής οξείδωσης και συζεύχθηκαν με τη γλυκοπρωτεΐνη τρανσφερρίνη για να επιτρέψουν στο DOX να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η επιλογή της τρανσφερρίνης μπορεί να δικαιολογηθεί από την υπερέκφραση των υποδοχέων τρανσφερίνης στα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η πολυλειτουργική νανοπλατφόρμα ήταν πιο αποτελεσματική σε κυτταρικές σειρές SJGBM2, CHLA266, CHLA200 και DAOY από το σκέτο DOX σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις.

4.3. Επισκόπηση της χρήσης κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία

Την τελευταία δεκαετία, οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα έχουν εξεταστεί ως φωτοευαισθητοποιητές σε διάφορους τύπους καρκίνου, όπως του μαστού, του τραχήλου της μήτρας, του δέρματος, του στόματος, κλπ. Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των αποτελεσμάτων των μελετών που παρουσιάστηκαν, συνάγεται το συμπέρασμα ότι οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα αποτελούν πολύτιμο παράγοντα στη φωτοδυναμική θεραπεία, ενώ μπορούν επίσης να συμβάλουν στην ανάπτυξη νανοπλατφορμών για τη διάγνωση όγκων. Η υδατοδιαλυτότητα, η βιοσυμβατότητα και η αμελητέα τοξικότητα αποτελούν τις πλέον ελκυστικές ιδιότητες των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, οι οποίες ενθαρρύνουν τη χρήση τους ως φωτοευαισθητοποιητές είτε μόνων τους είτε σε σύζευξη με άλλους ευρέως χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές [58]. Οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα

συζευγνύονται με κοινούς φωτοευαισθητοποιητές μέσω ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης ή/και π-π στοιβαξής, ενώ η προσθήκη τους βελτιώνει την απόδοση της φωτοδυναμικής θεραπείας και τη διαλυτότητα του εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητή στο νερό. Εκτός από τους κοινώς χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές, έχει επίσης διερευνηθεί η συνεργιστική επίδραση στη φωτοδυναμική θεραπεία, κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με διάφορα νανοσωματίδια, συμπεριλαμβανομένων πρόσμικτων up conversion νανοσωματιδίων και κοίλων μεσοπορωδών νανοσωματιδίων διοξειδίου του πυριτίου [16,25]. Επιπλέον, οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα εξετάζονται ως υποψήφιοι παράγοντες για συνδυαστική φωτοδυναμική θεραπεία και χημειοθεραπεία, καθώς οι CQDs/GQDs χρησιμοποιούνται για την παροχή χημειοθεραπευτικών φαρμάκων [14,32,46,52,57]. Σε άλλες πρόσφατες εφαρμογές των CQDs/GQDs στη φωτοδυναμική θεραπεία, οι ερευνητές εκμεταλλεύονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε τύπου καρκίνου και αναπτύσσουν τον κατάλληλο φωτοευαισθητοποιητή. Για παράδειγμα, υπάρχει μια τάση να δεσμεύεται ο προτεινόμενος φωτοευαισθητοποιητής με μόρια στόχευσης, όπως η βιοτίνη, το φολικό οξύ ή το υαλουρονικό οξύ [12,26,32,36,41,46,54]. Αυτά τα μόρια υπερεκφράζονται σε ορισμένους τύπους καρκίνου και αυτό ενισχύει την εκλεκτικότητά τους στα καρκινικά κύτταρα. Ερευνητικές μελέτες παρουσίασαν την ικανότητα των CQDs να προκαλούν απόπτωση, νέκρωση και αυτοφαγία ως παράγοντες φωτοδυναμικής θεραπείας. Ωστόσο, η απόπτωση είναι ο εξέχων μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που προκαλείται κατά τη φωτοδυναμική θεραπεία.

Στα προηγούμενα κεφάλαια της παρούσας διπλωματικής εργασίας παρουσιάστηκαν μερικές από τις διαθέσιμες μεθόδους για τη σύνθεση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, καθώς και μερικά από τα κύρια χαρακτηριστικά τους, όπως και πληθώρα μελετών σχετικά με την ολοένα αυξανόμενη εφαρμογή τους για τη θεραπεία του καρκίνου μέσω της φωτοδυναμικής θεραπείας. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη να εξεταστούν ορισμένες κρίσιμες παράμετροι αυτών των νανοϊλικών άνθρακα, όπως η μέθοδος σύνθεσης, οι πρόδρομες ενώσεις, η μέθοδος τροποποίησης, το μέγεθος των σωματιδίων, καθώς και ο φθορισμός και η κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου, στα πλαίσια της πρόσφατης έρευνας για τη φωτοδυναμική θεραπεία. Επιπλέον, η δράση των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία, συγκρίθηκε με εκείνη ορισμένων κοινώς χρησιμοποιούμενων φωτοευαισθητοποιητών, όπως φθαλοκυανίνες, BODIPY, Ce6, κτλ.

4.3.1. Ο ρόλος της μεθόδου σύνθεσης των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT

Στο κεφάλαιο 3, αναφέρθηκαν διεξοδικά οι διαθέσιμες συνθετικές μέθοδοι των CQDs και GQDs, με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Ωστόσο, η έρευνα της πρόσφατης χρήσης κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη PDT, αποδεικνύει ότι ορισμένες

συνθετικές μέθοδοι υπερτερούν έναντι άλλων. Ειδικότερα, η υδροθερμική μέθοδος αποτελεί την πιο κοινά χρησιμοποιούμενη διεργασία για την παραγωγή κβαντικών τελειών άνθρακα και κβαντικών τελειών γραφενίου για εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας. Η ευκολία πρόσμιξης (doping), η χρήση του νερού ως διαλύτη και η αποφυγή τοξικών χημικών ουσιών διευκολύνουν τη χρήση της υδροθερμικής μεθόδου στη σύνθεση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα. Το σύνολο των μελετών που αναφέρει χρήση αυτής της μεθόδου σύνθεσης, μετά την υδροθερμική επεξεργασία, αναφέρει χρήση αυτόκλειστου για την εφαρμογή συνθηκών ελεγχόμενης θερμοκρασίας και πίεσης. Από την άλλη πλευρά, η διαλυτοθερμική μέθοδος δεν είναι μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική για τη λήψη CQDs και GQDs. Η αιθανόλη και το φορμαμίδιο είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι διαλύτες έναντι του νερού. Η ηλεκτροχημική οξείδωση είναι ένας άλλος κοινός τρόπος σύνθεσης κυρίως κβαντικών τελειών γραφενίου για χρήση σε εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας. Οι ράβδοι γραφενίου χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο ως ηλεκτρόδια και το μίγμα NaOH/αιθανόλης χρησιμοποιείται ως ηλεκτρολύτης. Η επιλογή της ηλεκτροχημικής οξείδωσης έγκειται στον απλό και οικονομικό τρόπο παραγωγής των επιθυμητών νανοϋλικών [21-22]. Ο τελευταίος κοινός τρόπος για την παρασκευή κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα για εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας είναι η χημική οξείδωση. Η χρήση ισχυρών οξειδωτικών μέσων και η έλλειψη ελέγχου των μεγεθών των αποκτώμενων κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, φαίνεται να μην επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των νανοϋλικών αυτών σε εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας κατά του καρκίνου, επειδή αρκετές από τις παρουσιαζόμενες μελέτες κάνουν χρήση αυτής της τεχνικής και τονίζουν τον σημαντικό ρόλο των CQDs/GQDs ως παράγοντες PDT. Τα φύλλα οξειδίου του γραφενίου αποτελούν την αποκλειστική πρόδρομη ένωση που χρησιμοποιείται για τη σύνθεση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, ενώ ορισμένα άλλα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για την επιτυχή χημική οξείδωση είναι τα: KMnO_4 , H_2SO_4 και HNO_3 [11,20,23]. Η διαδικασία για τη σύνθεση CQDs/GQDs μέσω χημικής οξείδωσης περιλαμβάνει εξουδετέρωση με NaOH και διήθηση με μεμβράνη για την απομάκρυνση της περίσσειας αλάτων [11,20]. Οι υπόλοιπες μελέτες παρασκευάζουν κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα που βασίζονται σε μεθόδους υποβοηθούμενες από μικροκύματα [46], μεθόδους reflux [32] και πυρόλυση [42]. Τέλος, υπάρχουν και ορισμένες πρόσφατες αναφορές σχετικά με την παραγωγή CQDs/GQDs για εφαρμογές φωτοδυναμικής θεραπείας με χρήση λέιζερ ως βασική μέθοδο.

4.3.2. Ο ρόλος της τροποποίησης των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη χρήση τους στη PDT

Η λειτουργικοποίηση της επιφάνειας (παθητικοποίηση) και η πρόσμιξη με ετεροάτομα είναι δύο δημοφιλείς στρατηγικές για τη ρύθμιση των οπτικών ιδιοτήτων των κβαντικών τελειών με

βάση τον άνθρακα. Αυτές οι δύο στρατηγικές είναι υπεύθυνες κυρίως για τη φωτοφωταύγεια των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, μιας ζωτικής σημασίας ιδιότητας για τη φωτοδυναμική θεραπεία [59]. Η σημασία της τροποποίησης των CQDs και GQDs είναι εμφανής στις μελέτες που αναφέρθηκαν, όπου αυτά τα νανοϋλικά άνθρακα χρησιμοποιούνται για PDT. Τροποποίηση της επιφάνειας των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα για PDT έχει αναφερθεί σε αρκετές μελέτες. Η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) και η πολυαιθυλενιμίμη (PEI) είναι οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες επιφανειακής παθητικοποίησης των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ο ρόλος αυτών των παραγόντων λειτουργικοποίησης είναι σημαντικός για την αποτελεσματικότητα του φωτοευαισθητοποιητή, καθώς βελτιώνουν τη βιοσυμβατότητα, τη σταθερότητα, τη διαλυτότητα στο νερό, τον φθορισμό, την παραγωγή μονήρους οξυγόνου και ελαχιστοποιούν την τοξικότητα [16,36,52]. Ωστόσο, η λειτουργικοποίηση της επιφάνειας θεωρείται μια πολύπλοκη διαδικασία, όσον αφορά τη διαδικασία καθαρισμού και απαιτεί επιλεκτική επιλογή παραγόντων τροποποίησης, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν τα παραγόμενα υλικά σε μια βιοϊατρική εφαρμογή, όπως η PDT.

Από την άλλη πλευρά, η πρόσμιξη με ετεροάτομα φαίνεται να είναι ένας πιο αποτελεσματικός τρόπος για την επίτευξη των επιθυμητών χαρακτηριστικών για τα νανοϋλικά άνθρακα [60]. Πολλές από τις ανωτέρω μελέτες κάνουν χρήση πρόδρομων ενώσεων, με στόχο την παρασκευή CQDs ή GQDs με πρόσμιξη αζώτου (N), φωσφόρου (P), θείου (S), χαλκού (Cu) ή μαγγανίου (Mn). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αναφέρεται επίσης η παραγωγή κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με συνδυασμό πρόσμιξης με άζωτο/θείο, άζωτο/φώσφορο, γαδολίνιο/άζωτο/θείο ή αργινίνη/άργυρο/χαλκό. Οι κβαντικές τελείες με βάση άνθρακα με πρόσμιξη αζώτου αποτελούν το πλέον δημοφιλές είδος πρόσμικτων CQDs/GQDs, που χρησιμοποιούνται για PDT. Η επιλογή του αζώτου έγκειται στην παρόμοια ατομική του ακτίνα και στη μεγαλύτερη ηλεκτραρνητικότητα του, σε σύγκριση με το άτομο άνθρακα. Αυτό καθιστά το άζωτο ένα εύκολο στοιχείο που μπορεί να ενσωματωθεί εύκολα στο δίκτυο άνθρακα [21]. Με βάση τις πρόσφατες μελέτες για την εφαρμογή των CQDs/GQDs στη PDT, η ουρία είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη πηγή αζώτου, ενώ άλλες χρησιμοποιούν δικυανδιαμίνη, αιθυλενοδιαμίνη, π-αμινο-αζωβενζόλιο, κλπ., προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η πιθανή χρήση CQDs/GQDs με συν-πρόσμιξη στην PDT. Όσον τις GQDs με συν-πρόσμιξη N και S, δεν παρουσιάζουν τοξικότητα υπό σκοτάδι, αν και οι κβαντικές τελείες γραφενίου αυτού του είδους δεν είναι αποτελεσματικές στην παραγωγή μονήρους οξυγόνου, σε σύγκριση με τα τις σκέτες GQDs και τις GQDs με πρόσμιξη αζώτου. Στην πραγματικότητα, οι N,S-GQDs έχουν την τάση να αποσβένουν τις ρίζες $\bullet\text{OH}$, εμποδίζοντας την εφαρμογή τους στη PDT, ενώ υπάρχει η ανάγκη να εξεταστεί περαιτέρω η ικανότητά τους να αποσβένουν και άλλα είδη ριζών [21-22]. Σε αντίθεση με τις N,S-GQDs, οι N,P-CQDs αποτελούν παραγωγούς άφθονου μονήρους οξυγόνου και είναι αποτελεσματικές στην PDT έναντι των καρκινικών κυττάρων του

πνεύμονα. Η συν-πρόσμιξη με φώσφορο προσφέρει έναν αποτελεσματικό τρόπο προσαρμογής των οπτικών ιδιοτήτων των τελειών άνθρακα, καθώς ο φώσφορος σχηματίζει ελαττώματα υποκατάστασης στο δίκτυο άνθρακα λόγω του μεγαλύτερου μεγέθους του, σε σύγκριση με το άτομο του άνθρακα [51]. Στην έρευνα PDT, οι CQDs με πρόσμιξη μαγγανίου έχουν εφαρμοστεί πρόσφατα σε καρκινικά κύτταρα του τραχήλου της μήτρας. Το μαγγάνιο έχει τη δυνατότητα να είναι αποτελεσματικός παράγοντας για απεικόνιση φθορισμού και μαγνητικού συντονισμού (MR), επιτρέποντας τον συνδυασμό PDT με φωτοθερμική θεραπεία (PTT) και την ανάπτυξη μιας νανοπλατφόρμας για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Επιπλέον, το μαγγάνιο μπορεί να οξειδωθεί με το άφθονο H_2O_2 στα καρκινικά κύτταρα και να δημιουργήσει οξυγόνο στο μικροπεριβάλλον του υποξικού όγκου, το οποίο είναι σημαντικό για την επιτυχία της PDT [40-41]. Μερικές άλλες μελέτες κάνουν χρήση του χαλκού ως παράγοντα πρόσμιξης στη σύνθεση των CQDs. Οι CQDs με πρόσμιξη χαλκού παρουσιάζουν βιοσυμβατότητα και βελτιωμένη παραγωγή μονήρους οξυγόνου σε σχέση με τις σκέτες CQDs. Επίσης, ο χαλκός μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της άφθονης βιοθειόλης στα καρκινικά κύτταρα, και έτσι αυτό οδηγεί σε ενισχυμένη παραγωγή ROS. Εκτός από τη θεραπευτική δράση του χαλκού στις CQDs, υπάρχει επίσης η δυνατότητα διάγνωσης όγκων, καθώς οι Cu-CQDs μπορούν να λειτουργήσουν ως φθορίζοντες ανιχνευτές για την ανίχνευση της βιοθειόλης [42-43].

4.3.3. Ο ρόλος της κατανομής μεγέθους για κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στη PDT

Το μέγεθος του φωτοευαισθητοποιητή είναι επίσης μια σημαντική παράμετρος για την επιτυχία της PDT, επειδή τα μεγαλύτερα σωματίδια έχουν μικρότερη πρόσληψη κυττάρων και αυτό αποτελεί εμπόδιο κατά την PDT [49,56]. Πρόσφατες μελέτες σχετικά με τη χρήση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα για PDT τονίζουν το μικρό μέγεθος αυτών των νανοϋλικών άνθρακα και διεξάγουν μετρήσεις DLS και TEM, προκειμένου να προσδιοριστεί η κατανομή μεγέθους των σωματιδίων και το μέγεθος, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι CQDs και οι GQDs έχουν μια σχετικά στενή κατανομή μεγέθους, η οποία υποδηλώνει ομοιομορφία στο μέγεθος. Αυτά τα αποτελέσματα ισχύουν τόσο για σκέτες όσο και για κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα παρουσία πρόσμιξης. Η μέση διάμετρος των συντιθέμενων κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα είναι μικρότερη από 10 nm, με σημαντική αύξηση διαμέτρου σε CQDs και GQDs όταν συζευγνύονται με διάφορα βιομόρια. Αυτά τα βιομόρια περιλαμβάνουν υπάρχοντες φωτοευαισθητοποιητές (φθαλοκυανίνες, χλωρίνες, παράγωγα πορφυρίνης, BODIPY) ή φολικό οξύ και υαλουρονικό οξύ. Η αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων είναι εμφανής ως αποτέλεσμα της στοίβαξης βιομορίων στην επιφάνεια των CQDs/GQDs [11-13,37]. Επιπλέον, η πρόσμιξη με ετεροάτομα προκαλεί αύξηση στο μέγεθος των σωματιδίων, σε σύγκριση με τις σκέτες CQDs/GQDs. Μερικές

μελέτες δείχνουν ότι συνδέοντας τις CQDs με ιόντα χαλκού, το μέγεθος των σωματιδίων μπορεί να αλλάξει από 2 nm σε 20-180 nm, ανάλογα με τη συγκέντρωση των ιόντων χαλκού [34]. Αυτός ο έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος σε περιπτώσεις στις οποίες το μέγεθος των σωματιδίων του προτεινόμενου φωτοευαισθητοποιητή είναι ανάλογο με το χρόνο παραμονής στην περιοχή του όγκου [25,34].

Μια άλλη σημαντική πτυχή για την επιτυχή θεραπεία του καρκίνου με PDT είναι οι οπτικές ιδιότητες του εκάστοτε φωτοευαισθητοποιητή, οι οποίες στην περίπτωση των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα εξαρτώνται από το μέγεθος. Ως αποτέλεσμα του φαινομένου του κβαντικού περιορισμού, μια αύξηση στο μέγεθος των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα προκαλεί μείωση του διακένου. Αυτό οδηγεί σε κορυφές εκπομπής φωτοφωταύγειας με μετατόπιση κόκκινου [61]. Ωστόσο, η παραγωγή φωτοφωταύγειας και ROS αποτελούν ανταγωνιστικά μονοπάτια αποδιέγερσης και αυτό σημαίνει ότι το αυξημένο μέγεθος των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα προκαλεί μείωση στην παραγωγή ROS [62].

4.3.4. Ο ρόλος της κβαντικής απόδοσης των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT

Ο ενισχυμένος φθορισμός αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό χαρακτηριστικό ενός προτεινόμενου φωτοευαισθητοποιητή, καθώς επιτρέπει τη χρήση του ως παράγοντα για την κυτταρική απεικόνιση και διάγνωση [63]. Η ικανότητα ενός φωτοευαισθητοποιητή να μετατρέπει την απορροφώμενη ακτινοβολία σε εκπεμπόμενη με τη μορφή φθορισμού, ποσοτικοποιείται από την κβαντική απόδοση (Quantum Yield – QY) [64]. Μερικές από τις πρόσφατες εφαρμογές των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία ορίζουν την κβαντική απόδοση των σκέτων, πρόσμικτων ή συζευγμένων CQDs/GQDs.

Σε ορισμένες από τις περιπτώσεις που παρουσιάστηκαν, η κβαντική απόδοση των προτεινόμενων φωτοευαισθητοποιητών μειώνεται σε σύγκριση με αυτό των παραγώγων φθαλοκυανίνης, γεγονός που αποδεικνύει ότι ο νανο-φωτοευαισθητοποιητής έχει μειωμένο φθορισμό και έτσι ενισχύει τη διέλευση του συστήματος στην τριπλή κατάσταση, ως αποτέλεσμα της ιδιότητας των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα να λειτουργούν ως δωρητές ηλεκτρονίων [11-12]. Το σύνολο των νανο-φωτοευαισθητοποιητών εμφανίζει υψηλότερες τιμές κβαντικής απόδοσης, σε σχέση με τα σκέτα CQDs/GQDs, όταν αυτοί διεγείρονται σε μήκη κύματος όπου οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα απορροφούν. Αυτή η παρατήρηση αποδίδεται στο FRET και σε άλλες διεργασίες που σχετίζονται με την απόσβεση φθορισμού των CQDs/GQDs [11-13].

4.3.5. Ο ρόλος της κβαντικής απόδοσης μονήρους οξυγόνου των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα που χρησιμοποιούνται στην PDT

Η κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου ($\Phi^1\text{O}_2$) αποτελεί μέτρο για τον ποσοτικό προσδιορισμό του μονήρους οξυγόνου που παράγεται από τον εκάστοτε χρησιμοποιούμενο φωτοευαισθητοποιητή. Αυτή η μέτρηση υποδεικνύει την ικανότητα του φωτοευαισθητοποιητή να χρησιμοποιεί φωτεινή ενέργεια για να μετατρέψει το μοριακό οξυγόνο σε μονήρες οξυγόνο. Μερικές από τις παρουσιαζόμενες μελέτες σχετικά με την εφαρμογή PDT των CQDs/GQDs υπολόγισαν την κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, των βιομορίων ή των τελικών νανοσυζευγμάτων.

Η σύζευξη των TMPP, ZnTMPP και GACITMPP με κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα βελτίωσε την τελική κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου. Η αύξηση του της κβαντικής απόδοσης μονήρους οξυγόνου των συζυγών ZnTMPP και GaCITMPP, σε σύγκριση με αυτά με σύζευξη με TMPP αποδίδεται στα διαμαγνητικά μέταλλα Zn και Ga, τα οποία διαθέτουν εξαιρετικά φωτο-φυσικά χαρακτηριστικά [13]. Η σύζευξη των GQDs με hMSNs είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερες κβαντικές αποδόσεις μονήρους οξυγόνου, σε σύγκριση με τις τιμές κβαντικής απόδοσης μονήρους οξυγόνου των σκέτων GQDs [16,25].

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η προσθήκη κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα μείωσε την κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου του τελικού φωτοευαισθητοποιητή. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να προέρχεται από την επίδραση διαλογής των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στα βιομόρια, η οποία μειώνει τη μεταφορά ενέργειας στο οξυγόνο και έτσι συνεπάγεται τη μείωση της κβαντικής απόδοσης [12].

4.3.6. Σύγκριση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με ευρέως χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές

Η απόδοση PDT των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα ως φωτοευαισθητοποιητές συγκρίθηκε με κοινώς χρησιμοποιούμενους φωτοευαισθητοποιητές, όπως Ce6, παράγωγα πορφυρίνης, παράγωγα φθαλοκυανίνης, κλπ. Οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα συζεύχθηκαν με τον πλέον κοινώς χρησιμοποιούμενο φωτοευαισθητοποιητή, το Ce6, και η δράση τους κατά την PDT συγκρίθηκε με αυτή του ελεύθερου Ce6 στη PDT θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, του πνεύμονα και του δέρματος. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα νανοςύνθετα εμφάνισαν υψηλότερη απόδοση PDT, σε σχέση με αυτή του σκέτου Ce6. Αυτή η απόδοση θα μπορούσε να αποδοθεί στην υψηλότερη κυτταρική πρόσληψη νανοςύνθετων, σε σύγκριση με το Ce6. Επιπλέον, το Ce6 έχει χαμηλή υδατοδιαλυτότητα και τείνει να σχηματίζει συστάδες, με αποτέλεσμα μειωμένη κυτταρική πρόσληψη και μειωμένες εντάσεις φθορισμού στις εξεταζόμενες κυτταρικές σειρές. Οι ενισχυμένες ιδιότητες φθορισμού των

νανοσύνθετων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για διαγνωστικούς σκοπούς. Επίσης, οι φωτοευαισθητοποιητές που βασίζονται στη σύζευξη κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα και το Ce6 εμφάνισαν βελτιωμένη βιοσυμβατότητα. Στον καρκίνο του πνεύμονα και του δέρματος, η σύνδεση υαλουρονικού οξέος στους νανοπαράγοντες διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στη βελτιωμένη δράση της PDT, λόγω της υψηλής συγγένειας των καρκινικών κυττάρων [23,26].

Η PDT δράση του PPIX συγκρίθηκε επίσης με αυτή των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα ή των συζυγών τους. Οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα από το PPIX, όσον αφορά την τοξικότητα υπό σκοτάδι. Στην περίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, οι GQDs έδειξαν απόδοση PDT εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, ενώ το PPIX δεν εμφάνισε αλλαγές στη βιωσιμότητα των κυττάρων με αυξημένη συγκέντρωση. Ένα ισχυρότερο αποτέλεσμα PDT επιτεύχθηκε από τις GQDs αναλογικά με τη δόση του φαρμάκου, καθώς και μειωμένη βιωσιμότητα των κυττάρων κατά την ακτινοβολήση [2]. Επιπλέον, παρόμοια απόδοση PDT με το PPIX παρουσίασε ο νανο-φωτοευαισθητοποιητής CQDs/PPIX για τη θεραπεία μιας κυτταρικής σειράς καρκίνου του δέρματος. Σε αυτή την περίπτωση, χρειαζόταν χαμηλότερη συγκέντρωση φαρμάκου όταν το CQDs/PPIX χρησιμοποιήθηκε ως φωτοευαισθητοποιητής [65]. Το νανοσύνθετο CQDs/PPIX με νιτρίδιο του άνθρακα έδειξε ενισχυμένη αποτελεσματικότητα PDT σε υποξικά και νορμοξικά περιβάλλοντα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η in vivo σύγκριση αποκάλυψε εξαιρετική αναστολή της ανάπτυξης του όγκου με μία μόνο ένεση, ως αποτέλεσμα της επιτυχούς εστίασης στην περιοχή του όγκου και της παραγωγής μονήρους οξυγόνου [35].

Το BODIPY χρησιμοποιείται ως παράγοντας PDT λόγω της εξαιρετικής κβαντικής του απόδοσης, της απλής τροποποίησης και της αυξημένης φωτοσταθερότητάς του. Ωστόσο, η κακή υδατοδιαλυτότητα περιορίζει την ευρεία εφαρμογή του στην PDT, επομένως η σύζευξη με κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα έχει διερευνηθεί. Πιο συγκεκριμένα, τα συζεύγματα του BODIPY με τελείες άνθρακα εμφάνισαν υψηλότερο αποτέλεσμα PDT από το σκέτο BODIPY, καθώς αναφέρθηκε χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης των κυττάρων HeLa στην περίπτωση των συζευγμάτων. Επιπλέον, η υψηλότερη φωτοτοξική δράση των συζευγμάτων επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της ανάλυσης κυτταρομετρίας ροής, σε σύγκριση με την ίδια συγκέντρωση σκέτου BODIPY [38]. Το παράγωγο του BODIPY, το BDPA, δοκιμάστηκε επίσης ενάντια του καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με τα συζεύγματά του με GQDs. Τα συζεύγματα εμφάνισαν βελτιωμένη υδατική διαλυτότητα, παραγωγή μονήρους οξυγόνου και αποτελεσματικότητα PDT [20].

Τα παράγωγα φθαλοκυανίνης χρησιμοποιούνται συνήθως ως φωτοευαισθητοποιητές δεύτερης γενιάς στην PDT. Η χαμηλή υδατοδιαλυτότητά τους ενθαρρύνει τη σύζευξή τους με υδατοδιαλυτά μόρια, όπως οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα. Η σύζευξη φθαλοκυανινών υποκατεστημένων με μορφολίνη με GQDs είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη

κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου και χαμηλότερη απόδοση PDT, σε σύγκριση με τις σκέτες φθαλοκυανίνες. Ωστόσο, αναφέρθηκε αυξημένη κυτταρική πρόσληψη για τα συζεύγματα GQDs-φθαλοκυανινών [12]. Από την άλλη πλευρά, η σύζευξη του ZnTPPcQ με CQDs και GQDs έδειξε χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης στα κύτταρα HeLa, σε σύγκριση με τη σκέτη φθαλοκυανίνη. Επιπλέον, τα νανοσυζεύγματα εμφάνισαν μια κόκκινη μετατόπιση στην απορρόφηση και μια υψηλότερη κβαντική απόδοση μονήρους οξυγόνου, σε σύγκριση με τη σκέτη φθαλοκυανίνη [11].

Βιβλιογραφία (Κεφάλαιο 4^ο)

- [1]. Markovic, Z.M.; Ristic, B.Z.; Arsić, K.M.; Klisic, D.G.; Harhaji-Trajkovic, L.M.; Todorovic-Markovic, B.M.; Kepic, D.P.; Kravic-Stevovic, T.K.; Jovanovic, S.P.; Milenkovic, M.M.; et al. Graphene quantum dots as autophagy-inducing photodynamic agents. *Biomaterials* 2012, 33, 7084-7092. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.06.060>
- [2]. Ge, J.; Lan, M.; Zhou, B.; Liu, W.; Guo, L.; Wang, H.; Jia, Q.; Niu, G.; Huang, X.; Zhou, H.; et al. A graphene quantum dot photodynamic therapy agent with high singlet oxygen generation. *Nat. Commun.* 2014, 5, 4596.
- [3]. Jovanovic, S.P.; Syrgiannis, Z.; Markovic, Z.M.; Bonasera, A.; Kepic, D.P.; Budimir, M.D.; Milivojevic, D.D.; Spasojevic, V.D.; Dramicanin, M.D.; Pavlovic, V.B.; et al. Modification of structural and luminescence properties of graphene quantum dots by gamma irradiation and their application in a photodynamic therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2015, 7, 25865–25874. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b08226>
- [4]. Thakur, M.; Kumawat, M.K.; Srivastava, R. Multifunctional graphene quantum dots for combined photothermal and photodynamic therapy coupled with cancer cell tracking applications. *RSC Adv.* 2017, 7, 5251–5261. <https://doi.org/10.1039/C6RA25976F>
- [5]. Tabish, T.A.; Scotton, C.J.; Ferguson, D.C.J.; Lin, L.; Veen, A.v.d.; Lowry, S.; Ali, M.; Jabeen, F.; Ali, M.; Winyard, P.G.; et al. Biocompatibility and toxicity of graphene quantum dots for potential application in photodynamic therapy. *Nanomedicine* 2018, 13, 1923–1937. <https://doi.org/10.2217/nnm-2018-0018>
- [6]. Zhang, Y.; Yang, C.; Yang, D.; Shao, Z.; Hu, Y.; Chen, J.; Yuwen, L.; Weng, L.; Luo, Z.; Wang, L. Reduction of graphene oxide quantum dots to enhance the yield of reactive oxygen species for photodynamic therapy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018, 20, 17262–17267. <https://doi.org/10.1039/C8CP01990H>
- [7]. Li, Z.; Wang, D.; Xu, M.; Wang, J.; Hu, X.; Anwar, S.; Tedesco, A.C.; Morais, P.C.; Bi, H. Fluorine-containing graphene quantum dots with a high singlet oxygen generation applied for photodynamic therapy. *J. Mater. Chem. B* 2020, 8, 2598–2606. <https://doi.org/10.1039/C9TB02529D>
- [8]. Chen, J.; Wu, W.; Zhang, F.; Zhang, J.; Liu, H.; Zheng, J.; Guo, S.; Zhang, J. Graphene quantum dots in photodynamic therapy. *Nanoscale Adv.* 2020, 2, 4961–4967. <https://doi.org/10.1039/D0NA00631A>
- [9]. Li, Y.; Zhou, R.; Xiao, D.; Shi, S.; Peng, S.; Wu, S.; Wu, P.; Lin, Y. Polypeptide uploaded efficient nanophotosensitizers to overcome photodynamic resistance

- for enhanced anticancer therapy. *Chem. Eng. J.* 2021, 403, 126344. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126344>
- [10]. Roeinfard, M.; Zahedifar, M.; Darroudi, M.; Khorsand Zak, A.; Sadeghi, E. Synthesis of graphene quantum dots decorated with Se, Eu and Ag as photosensitizer and study of their potential to use in photodynamic therapy. *J. Fluoresc.* 2021, 31, 551–557. <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02674-0>
- [11]. Matshitse, R.; Managa, M.; Nyokong, T. The modulation of the photophysical and photodynamic therapy activities of a phthalocyanine by detonation nanodiamonds: Comparison with graphene quantum dots and carbon nanodots. *Diamond and Related Materials* 2020, 101, 107617. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2019.107617>
- [12]. Nene, L.C.; Managa, M.; Nyokong, T. Photo-physicochemical properties and in vitro photodynamic therapy activity of morpholine-substituted Zinc (II)-Phthalocyanines π - π stacked on biotinylated graphene quantum dots. *Dyes and Pigments* 2019, 165, 488-498. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2019.03.002>
- [13]. Managa, M.; Ngoy, B.P.; Nyokong, T. Photophysical properties and photodynamic therapy activity of a meso-tetra (4-carboxyphenyl) porphyrin tetramethyl ester–graphene quantum dot conjugate. *New Journal of Chemistry* 2019, 43 (11), 4518-4524. <https://doi.org/10.1039/C8NJ06175K>
- [14]. Khodadadei, F.; Safarian, S.; Ghanbari, N. Methotrexate-loaded nitrogen-doped graphene quantum dots nanocarriers as an efficient anticancer drug delivery system. *Materials Science and Engineering: C* 2017, 79, 280-285. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.049>
- [15]. Zhang, D.; Wen, L.; Huang, R.; Wang, H.; Hu, X.; Xing, D. Mitochondrial specific photodynamic therapy by rare-earth nanoparticles mediated near-infrared graphene quantum dots. *Biomaterials* 2018, 153, 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.034>
- [16]. Yang, D.; Yao, X.; Dong, J.; Wang, N.; Du, Y.; Sun, S.; Hong, H. Design and investigation of core/shell GQDs/hMSN nanoparticles as an enhanced drug delivery platform in triple-negative breast cancer. *Bioconjugate Chemistry* 2018, 29 (8), 2776-2785. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00399>
- [17]. Chen, H.; Zheng, D.; Pan, W.; Li, X.; Lv, B.; Gu, W.; Guo, K. Biomimetic nanotheranostics camouflaged with cancer cell membranes integrating persistent oxygen supply and homotypic targeting for hypoxic tumor elimination. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2021, 13 (17), 19710-19725. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03010>

- [18]. Zhang, X.; Ongachwa Machuki, J.; Pan, W.; Cai, W.; Xi, Z.; Shen, F.; Guan, M. Carbon nitride hollow theranostic nanoregulators executing laser-activatable water splitting for enhanced ultrasound/fluorescence imaging and cooperative phototherapy. *ACS nano* 2020, 14 (4), 4045-4060. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b08737>
- [19]. Ju, J.; Regmi, S.; Fu, A.; Lim, S.; Liu, Q. Graphene quantum dot-based charge-reversal nanomaterial for nucleus-targeted drug delivery and efficiency controllable photodynamic therapy. *Journal of Biophotonics* 2019, 12 (6), e201800367. <https://doi.org/10.1002/jbio.201800367>
- [20]. Mangalath, S.; Saneesh Babu, P.S.; Nair, R.R.; Manu, P.M.; Krishna, S.; Nair, S.A.; Joseph, J. Graphene quantum dots decorated with boron dipyrromethene dye derivatives for photodynamic therapy. *ACS Applied Nano Materials* 2021, 4 (4), 4162-4171. <https://doi.org/10.1021/acsanm.1c00486>
- [21]. Jovanović, S.P.; Syrgiannis, Z.; Budimir, M.D.; Milivojević, D.D.; Jovanovic, D.J.; Pavlović, V.B.; Marković, B.M.T. Graphene quantum dots as singlet oxygen producer or radical quencher-The matter of functionalization with urea/thiourea. *Materials Science and Engineering: C* 2020, 109, 110539. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110539>
- [22]. Milenković, M.; Mišović, A.; Jovanović, D.; Popović Bijelić, A.; Ciasca, G.; Romanò, S.; Jovanović, S. Facile synthesis of L-cysteine functionalized graphene quantum dots as a bioimaging and photosensitive agent. *Nanomaterials* 2021, 11 (8), 1879. <https://doi.org/10.3390/nano11081879>
- [23]. Li, Y.; Wu, Z.; Du, D.; Dong, H.; Shi, D.; Li, Y. A graphene quantum dot (GQD) nanosystem with redox-triggered cleavable PEG shell facilitating selective activation of the photosensitizer for photodynamic therapy. *RSC Advances* 2016, 6 (8), 6516-6522. <https://doi.org/10.1039/C5RA23622C>
- [24]. Meng, H.M.; Zhao, D.; Li, N.; Chang, J. A graphene quantum dot-based multifunctional two-photon nanoprobe for the detection and imaging of intracellular glutathione and enhanced photodynamic therapy. *Analyst* 2018, 143 (20), 4967-4973. <https://doi.org/10.1039/C8AN00677F>
- [25]. Dong, J.; Zhang, Y.; Guo, P.; Xu, H.; Wang, Y.; Yang, D. GQDs/hMSN nanoplatfrom: Singlet oxygen generation for photodynamic therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2021, 61, 102127. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102127>
- [26]. Nafiujjaman, M.; Revuri, V.; Park, H.K.; Kwon, I.K.; Cho, K.J.; Lee, Y.K. Enhanced photodynamic properties of graphene quantum dot conjugated Ce6

- nanoparticles for targeted cancer therapy and imaging. *Chemistry Letters* 2016, 45 (8), 997-999. <https://doi.org/10.1246/cl.160388>
- [27]. Cao, Y.; Dong, H.; Yang, Z.; Zhong, X.; Chen, Y.; Dai, W.; Zhang, X. Aptamer-conjugated graphene quantum dots/porphyrin derivative theranostic agent for intracellular cancer-related microRNA detection and fluorescence-guided photothermal/photodynamic synergetic therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2017, 9 (1), 159-166. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b13150>
- [28]. Zhang, X.; Li, H.; Yi, C.; Chen, G.; Li, Y.; Zhou, Y.; Yu, D. Host immune response triggered by graphene quantum-dot-mediated photodynamic therapy for oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Nanomedicine* 2020, 9627-9638. <https://doi.org/10.2147/IJN.S276153>
- [29]. Naidoo, C.; Kruger, C.A.; Abrahamse, H. Photodynamic therapy for metastatic melanoma treatment: A review. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2018, 17. <https://doi.org/10.1177/1533033818791795>
- [30]. Ahirwar, S.; Mallick, S.; Bahadur, D. Photodynamic therapy using graphene quantum dot derivatives. *Journal of Solid State Chemistry* 2020, 282, 121107. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2019.121107>
- [31]. Xu, N.; Du, J.; Yao, Q.; Ge, H.; Shi, C.; Xu, F.; Peng, X. Carbon dots inspired by structure-inherent targeting for nucleic acid imaging and localized photodynamic therapy. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2021, 344, 130322. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130322>
- [32]. Yao, H.; Zhang, S.; Guo, X.; Li, Y.; Ren, J.; Zhou, H.; Zhou, J. A traceable nanoplatforM for enhanced chemo-photodynamic therapy by reducing oxygen consumption. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2019, 20, 101978. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.03.001>
- [33]. Sun, S.; Chen, Q.; Tang, Z.; Liu, C.; Li, Z.; Wu, A.; Lin, H. Tumor microenvironment stimuli-responsive fluorescence imaging and synergistic cancer therapy by carbon-dot-Cu²⁺ nanoassemblies. *Angewandte Chemie* 2020, 132 (47), 21227-21234. <https://doi.org/10.1002/ange.202007786>
- [34]. Han, C.; Zhang, X.; Wang, F.; Yu, Q.; Chen, F.; Shen, D.; Yu, C. Duplex metal co-doped carbon quantum dots-based drug delivery system with intelligent adjustable size as adjuvant for synergistic cancer therapy. *Carbon* 2021, 183, 789-808. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2021.07.063>
- [35]. Zheng, D.W.; Li, B.; Li, C.X.; Fan, J.X.; Lei, Q.; Li, C.; Zhang, X.Z. Carbon-dot-decorated carbon nitride nanoparticles for enhanced photodynamic therapy

- against hypoxic tumor via water splitting. *ACS Nano* 2016, 10 (9), 8715-8722. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.6b04156>
- [36]. Pandey, S.; Gedda, G.R.; Thakur, M.; Bhaisare, M.L.; Talib, A.; Khan, M.S.; Wu, H.F. Theranostic carbon dots 'clathrate-like' nanostructures for targeted photo-chemotherapy and bioimaging of cancer. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 2017, 56, 62-73. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.06.008>
- [37]. Wu, F.; Yue, L.; Su, H.; Wang, K.; Yang, L.; Zhu, X. Carbon dots@ platinum porphyrin composite as theranostic nanoagent for efficient photodynamic cancer therapy. *Nanoscale Research Letters* 2018, 13, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2761-5>
- [38]. Su, Y.; Lu, S.; Gao, P.; Zheng, M.; Xie, Z. BODIPY@ carbon dot nanocomposites for enhanced photodynamic activity. *Materials Chemistry Frontiers* 2019, 3 (9), 1747-1753. <https://doi.org/10.1039/C9QM00257J>
- [39]. Yang, D.; Yang, G.; Sun, Q.; Gai, S.; He, F.; Dai, Y.; Yang, P. Carbon-Dot-Decorated TiO₂ Nanotubes toward Photodynamic Therapy Based on Water-Splitting Mechanism. *Advanced Healthcare Materials* 2018, 7 (10), 1800042. <https://doi.org/10.1002/adhm.201800042>
- [40]. Jia, Q.; Ge, J.; Liu, W.; Zheng, X.; Chen, S.; Wen, Y.; Wang, P. A magnetofluorescent carbon dot assembly as an acidic H₂O₂-driven oxygenator to regulate tumor hypoxia for simultaneous bimodal imaging and enhanced photodynamic therapy. *Advanced Materials* 2018, 30 (13), 1706090. <https://doi.org/10.1002/adma.201706090>
- [41]. Irmania, N.; Dehvari, K.; Gedda, G.; Tseng, P.J.; Chang, J.Y. Manganese-doped green tea-derived carbon quantum dots as a targeted dual imaging and photodynamic therapy platform. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2020, 108 (4), 1616-1625. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34508>
- [42]. Wang, J.; Xu, M.; Wang, D.; Li, Z.; Primo, F.L.; Tedesco, A.C.; Bi, H. Copper-doped carbon dots for optical bioimaging and photodynamic therapy. *Inorganic Chemistry* 2019, 58 (19), 13394-13402. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b02283>
- [43]. Liu, R.; Zhang, L.; Zhao, J.; Hou, C.; Huang, Y.; Huang, Z.; Zhao, S. A distinctive spinach-based carbon nanomaterial with chlorophyll-rich and near-infrared emission for simultaneous in vivo biothiol imaging and dual-enhanced

- photodynamic therapy of tumor. *Advanced Therapeutics* 2019, 2 (7), 1900011. <https://doi.org/10.1002/adtp.201900011>
- [44]. Yi, S.; Deng, S.; Guo, X.; Pang, C.; Zeng, J.; Ji, S.; Jiang, B.P. Red emissive two-photon carbon dots: photodynamic therapy in combination with real-time dynamic monitoring for the nucleolus. *Carbon* 2021, 182, 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2021.05.055>
- [45]. Teng, X.; Li, F.; Lu, C.; Li, B. Carbon dot-assisted luminescence of singlet oxygen: the generation dynamics but not the cumulative amount of singlet oxygen is responsible for the photodynamic therapy efficacy. *Nanoscale Horizons* 2020, 5 (6), 978-985. <https://doi.org/10.1016/10.1039/D0NH00128G>
- [46]. Chiu, S.H.; Gedda, G.; Girma, W.M.; Chen, J.K.; Ling, Y.C.; Ghule, A.V.; Chang, J.Y. Rapid fabrication of carbon quantum dots as multifunctional nanovehicles for dual-modal targeted imaging and chemotherapy. *Acta Biomaterialia* 2016, 46, 151-164. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.09.027>
- [47]. Furuse, K.; Fukuoka, M.; Kato, H.; Horai, T.; Kubota, K.; Kodama, N.; Konaka, C. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1993, 11 (10), 1852-1857. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.10.1852>
- [48]. dos Santos, A.F.; de Almeida, D.Q.; Terra, L.F.; Baptista, M.S.; Labriola, L. Photodynamic therapy in cancer treatment-an update review. *J. Cancer Metastasis Treat* 2019, 5 (25), 10-20517. <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>
- [49]. Kimura, M.; Miyajima, K.; Kojika, M.; Kono, T.; Kato, H. Photodynamic therapy (PDT) with chemotherapy for advanced lung cancer with airway stenosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2015, 16 (10), 25466-25475. <https://doi.org/10.3390/ijms161025466>
- [50]. He, B.; Jin, H.Y.; Wang, Y.W.; Fan, C.M.; Wang, Y.F.; Zhang, X.C.; Liu, J.W. Carbon quantum dots/Bi₄O₅Br₂ photocatalyst with enhanced photodynamic therapy: killing of lung cancer (A549) cells in vitro. *Rare Metals* 2022, 41 (1), 132-143. <https://doi.org/10.1007/s12598-021-01762-9>
- [51]. Zhao, J.; Li, F.; Zhang, S.; An, Y.; Sun, S. Preparation of N-doped yellow carbon dots and N, P co-doped red carbon dots for bioimaging and photodynamic therapy of tumors. *New Journal of Chemistry* 2019, 43 (16), 6332-6342. <https://doi.org/10.1039/C8NJ06351F>

- [52]. Zhang, M.; Wang, W.; Cui, Y.; Chu, X.; Sun, B.; Zhou, N.; Shen, J. Magnetofluorescent Fe₃O₄/carbon quantum dots coated single-walled carbon nanotubes as dual-modal targeted imaging and chemo/photodynamic/photothermal triple-modal therapeutic agents. *Chemical Engineering Journal* 2018, 338, 526-538. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.01.081>
- [53]. Li, Q.; Zhou, R.; Xie, Y.; Li, Y.; Chen, Y.; Cai, X. Sulphur-doped carbon dots as a highly efficient nano-photodynamic agent against oral squamous cell carcinoma. *Cell Proliferation* 2020, 53 (4), e12786. <https://doi.org/10.1111/cpr.12786>
- [54]. Nasrin, A.; Hassan, M.; Gomes, V.G. Two-photon active nucleus-targeting carbon dots: enhanced ROS generation and photodynamic therapy for oral cancer. *Nanoscale* 2020, 12 (40), 20598-20603. <https://doi.org/10.1039/D0NR05210H>
- [55]. Kostron, H. Photodynamic diagnosis and therapy and the brain. *Photodynamic Therapy: Methods and Protocols* 2010, 261-280. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9_17
- [56]. Li, Y.; Wu, S.; Zhang, J.; Zhou, R.; Cai, X. Sulphur doped carbon dots enhance photodynamic therapy via PI3K/Akt signalling pathway. *Cell Proliferation* 2020, 53 (5), e12821. <https://doi.org/10.1111/cpr.12821>
- [57]. Li, S.; Amat, D.; Peng, Z.; Vanni, S.; Raskin, S.; De Angulo, G.; Leblanc, R.M. Transferrin conjugated nontoxic carbon dots for doxorubicin delivery to target pediatric brain tumor cells. *Nanoscale* 2016, 8 (37), 16662-16669. <https://doi.org/10.1039/C6NR05055G>
- [58]. Chung, S.; Revia, R.A.; Zhang, M. Graphene quantum dots and their applications in bioimaging, biosensing, and therapy. *Advanced Materials* 2021, 33 (22), 1904362. <https://doi.org/10.1002/adma.201904362>
- [59]. Jelinek, R. Carbon quantum dots. *Carbon quantum dots*. Springer International Publishing, Cham 2017, 29-46.
- [60]. Zou, S.; Hou, C.; Fa, H.; Zhang, L.; Ma, Y.; Dong, L.; Yang, M. An efficient fluorescent probe for fluazinam using N, S co-doped carbon dots from L-cysteine. *Sensors and Actuators B: Chemical* 2017, 239, 1033-1041. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.07.169>
- [61] Azam, N.; Najabat Ali, M.; Javaid Khan, T. Carbon quantum dots for biomedical applications: review and analysis. *Frontiers in Materials* 2021, 8, 700403. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.700403>

- [62]. Sah, B.; Wu, J.; Vanasse, A.; Pandey, N.K.; Chudal, L.; Huang, Z.; Song, W.; Yu, H.; Ma, L.; Chen, W.; et al. Effects of nanoparticle size and radiation energy on copper-cysteamine nanoparticles for X-ray induced photodynamic therapy. *Nanomaterials* 2020, 10, 1087. <https://doi.org/10.3390/nano10061087>
- [63]. Zou, J.; Yin, Z.; Wang, P.; Chen, D.; Shao, J.; Zhang, Q.; Dong, X. Photosensitizer synergistic effects: D-A-D structured organic molecule with enhanced fluorescence and singlet oxygen quantum yield for photodynamic therapy. *Chemical Science* 2018, 9 (8), 2188-2194. <https://doi.org/10.1039/C7SC04694D>
- [64]. Sadjadi, S. The utility of carbon dots for photocatalysis. In *Emerging Carbon Materials for Catalysis*, 2021, pp. 123-160.
- [65]. Aguilar Cosme, J.R.; Bryant, H.E.; Claeysens, F. Carbon dot-protoporphyrin IX conjugates for improved drug delivery and bioimaging. *PLoS One* 2019, 14 (7), e0220210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220210>

Κεφάλαιο 5^ο:

Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Η παρούσα διπλωματική εργασία παρουσίασε τις κύριες αρχές της φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) και των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, ενώ παρουσιάστηκαν επίσης πολυάριθμοι φωτοευαισθητοποιητές (PSs), οι οποίοι έχουν συντεθεί και ερευνηθεί πρόσφατα, με βάση τις κβαντικές τελείες άνθρακα (CQDs) και τις κβαντικές τελείες γραφενίου (GQDs).

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν τα μειονεκτήματα άλλων ευρέως χρησιμοποιούμενων θεραπευτικών μεθόδων, η φωτοδυναμική θεραπεία διερευνάται πλέον ως προτεινόμενη εναλλακτική θεραπεία κατά του καρκίνου. Ωστόσο, πολλοί περιορισμοί των υπαρχόντων φωτοευαισθητοποιητών εμποδίζουν τις εκτεταμένες κλινικές εφαρμογές τους στη θεραπεία του καρκίνου.

Η νανοτεχνολογία αποτελεί μια δημοφιλή προσθήκη στην έρευνα και βελτίωση της φωτοδυναμικής θεραπείας, λόγω της εμφάνισης νέων ιδιοτήτων των υλικών στη νανοκλίμακα. Τα νανοϋλικά άνθρακα, όπως οι κβαντικές τελείες άνθρακα και οι κβαντικές τελείες γραφενίου, αποτελούν νέους τύπους αλλοτροπικών μορφών άνθρακα, οι οποίοι πληρούν πολυάριθμα κριτήρια ενός ιδανικού φωτοευαισθητοποιητή, όπως η μη τοξικότητα, η απλή σύνθεση, καθώς και η ισχυρή εκπομπή φωτοφωταύγειας. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη μιας τυπικής μεθόδου για τη σύνθεση κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, με καθορισμένη μορφολογία, δομή και υψηλή κβαντική απόδοση. Αυτό είναι απαραίτητο για την απόκτηση έγκρισης από τον FDA (Food and Drug Administration) για κλινικές δοκιμές, καθώς και για την εμπορευματοποίηση των προϊόντων. Η διερεύνηση των μεθόδων σύνθεσης κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με επιθυμητά σχήματα, μεγέθη, συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στόχευσης και ενεργειακά διάκενα αποτελούν πεδία μελλοντικής έρευνας.

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι η εφαρμογή κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στη φωτοδυναμική θεραπεία βελτιώνει την εκλεκτικότητα, την κυτταροτοξικότητα και εξασφαλίζει τη μεταφορά υδρόφοβων μορίων στον ιστό-στόχο. Η χρήση νανοϋλικών άνθρακα στη σύνθεση φωτοευαισθητοποιητικών φαρμάκων μπορεί να επιτευχθεί μέσω της εφαρμογής γνωστών και ευρέως χρησιμοποιούμενων φωτοευαισθητοποιητών ως παραγόντων σύζευξης ή/και πρόδρομων ενώσεων. Μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική περιλαμβάνει την ανάπτυξη σύνθετων υλικών, τα οποία αποτελούνται από κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα και στοχεύουν βιομόρια, όπως το φολικό οξύ, για τη βελτίωση της εκλεκτικότητας για τα καρκινικά κύτταρα. Σε πρόσφατες ερευνητικές εργασίες, οι κβαντικές τελείες άνθρακα και οι κβαντικές τελείες γραφενίου χρησιμοποιήθηκαν για την επιτυχή παροχή χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των DOX (δοξορουβικίνη) και MTX (μεθοτρεξάτη). Τα υψηλά επίπεδα

ενδοκυτταρικού H₂O₂ στα καρκινικά κύτταρα αποτέλεσε το κυρίαρχο επίκεντρο της έρευνας σε ορισμένες πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες. Συγκεκριμένα, σε αυτές τις μελέτες, ιόντα μετάλλων συζεύχθηκαν με φωτοευαισθητοποιητές βασισμένους σε κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα για την παραγωγή ζωτικών συστατικών για τη φωτοδυναμική θεραπεία.

Αν και η παρούσα διπλωματική εργασία ανέλυσε και παρουσίασε μερικές πολλά υποσχόμενες μελέτες για την εφαρμογή των κβαντικών τελειών άνθρακα και των κβαντικών τελειών γραφενίου ως πιθανών φωτοευαισθητοποιητών για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου, πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα ειδικά στον τομέα των κλινικών εφαρμογών.

Συνοπτικά, οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα είναι φωτοσταθερές και έχουν βελτιωμένη διείσδυση στους πιο βαθείς ιστούς. Ωστόσο, ορισμένα πειράματα στο πλαίσιο ερευνών έχουν δείξει την αργή εξάλειψη των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα από το σώμα, με αποτέλεσμα να εγείρονται ανησυχίες για πιθανή συσσώρευση, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης επίδρασής τους στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ακόμη, σε σύγκριση με τις συμβατικές κβαντικές τελείες, οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα εμφανίζουν μοναδικές ιδιότητες, που επεκτείνουν τις εφαρμογές τους στο βιολογικό πεδίο. Ωστόσο, αντιμετωπίζουν αρκετές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της βιοσυμβατότητας, της τοξικότητας, της διάρκειας ζωής σε εφαρμογές, της φαρμακοκινητικής και της κάθαρσης από το σώμα, της πιθανής συσσώρευσης στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και της αποτελεσματικότητας στόχευσης *in vivo*. Το τελευταίο εξαρτάται επίσης από το βάθος του ιστού, που απαιτεί απεικόνιση καθώς και χρώση του ιστού. Ως εκ τούτου, φαίνεται ζωτικής σημασίας να επεκταθούν οι έρευνες των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα εντός του βιολογικού περιβάλλοντος σε προκλινικές μελέτες ζωικών μοντέλων πριν από την έναρξη κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους. Ωστόσο, αυτό το βήμα μπορεί επίσης να είναι τεράστια πρόκληση, επομένως θα πρέπει να αναπτυχθούν νέες τεχνικές για να υποδείξουν τη συμπεριφορά των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα σε φυσιολογικές βιολογικές μήτρες.

Βιοαισθητήρες μπορούν να αναπτυχθούν ευκολότερα για κλινική χρήση. Αυτό οφείλεται στην αξιολόγησή τους, η οποία λαμβάνει χώρα εκτός του σώματος. Για παράδειγμα, λόγω νεοεμφανιζόμενων ασθενειών, όπως ο COVID-19, υπάρχει ζήτηση για γρήγορες και ακριβείς μεθόδους διάγνωσης. Λόγω της υψηλής κβαντικής απόδοσης, της φωτο-χημικής σταθερότητας και της εξαιρετικής ηλεκτροκαταλυτικής δραστηριότητας, οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη εξαιρετικά ευαίσθητων βιοαισθητήρων και έχουν δείξει τις δυνατότητές τους για κλινική χρήση στο μέλλον. Πρέπει ακόμη να βελτιωθούν, ώστε να επιτευχθεί μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και να αποφευχθεί το φαινόμενο του αυτό-φθορισμού.

Οι κβαντικές τελείες με βάση τον άνθρακα μπορούν επιπλέον να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για τη χορήγηση φαρμάκων, αν και έχει διεξαχθεί σχετικά περιορισμένη έρευνα σε

αυτό το πεδίο. Οι επιστήμονες χρησιμοποιούν κατάλληλους υποδοχείς για να βελτιώσουν τη στόχευση των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα στην παράδοση γονιδίων/φαρμάκων, αλλά χρειάζεται ακόμη περισσότερη έρευνα. Λαμβάνοντας υπόψη τις δυνατότητες των επιφανειακά τροποποιημένων κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, πιστεύεται ότι στο εγγύς μέλλον, περισσότερη έρευνα θα επικεντρωθεί στην πρόοδο των μεθόδων τροποποίησης για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί των κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα για βιολογικές εφαρμογές ως πολύ-λειτουργικοί παράγοντες, για παράδειγμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα ως μέσα απεικόνισης και ανίχνευσης και ως παράγοντες χορήγησης φαρμάκων/γονιδίων.

Συνοπτικά, η έλλειψη βέλτιστου σχεδιασμού κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα με επιφανειακή λειτουργικοποίηση και σύζευξη με φάρμακα και άλλα μόρια για παράδοση σε κύτταρα-στόχους, δίνει άφθονο χώρο για την έρευνα και την ανάπτυξη «ιδανικών» κβαντικών τελειών με βάση τον άνθρακα, κάτι που ενδείκνυται για το μέλλον τους σε βιοϊατρικές εφαρμογές. Η μεταφορά φαρμάκων/γονιδίων και βιομορίων, καθώς και η βιομοριακή απεικόνιση και οι βιοαισθητήρες αποτελούν μια βιομηχανία πολλών δισεκατομμυρίων δολαρίων με τεράστιο ενδιαφέρον για τους κλινικούς ιατρούς, την ακαδημαϊκή κοινότητα καθώς και τις βιομηχανίες φαρμακευτικών και ιατρικών συσκευών.