

# PERSPEKTYWY ZASTOSOWAŃ NANOCZĄSTEK WĘGLOWYCH W TERAPII I OBRAZOWANIU CHORÓB NOWOTWOROWYCH

PERSPECTIVES OF THE CARBON NANOPARTICLES USE IN CANCER  
THERAPY AND IMAGING

Aneta OSTRÓŻKA-CIEŚLIK, Beata SARECKA-HUJAR

Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku,  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

*Streszczenie:* Zapadalność na choroby nowotworowe jest jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Szacuje się, że liczba chorych na raka sukcesywnie rośnie. Złe rokowanie leczenia pacjentów onkologicznych wynika między innymi z późnego wykrycia zmian nowotworowych, niedoskonałości technik diagnostycznych, nierzadko braku specyficzności standardowych metod terapii oraz ich cytotoksyczności w stosunku do zdrowych komórek. W ostatnim czasie rośnie zainteresowanie wykorzystaniem nanocząstek w aplikacjach medycznych. Coraz więcej uwagi poświęca się nanomateriałom węglowym, jako potencjalnym nośnikom leków cytostatycznych i systemom z możliwością wykorzystania w diagnostyce. W pracy omówiono wybrane nanostruktury węgla, dla których sugeruje się wysokie bezpieczeństwo w zastosowaniu klinicznym, a w przyszłości możliwość włączenia ich do rutynowego leczenia onkologicznego.

*Słowa kluczowe:* fulereny, nanorurki węglowe, nanodiamenty, kropki węglowe, nowotwór

*Summary:* Cancer is one of the leading causes of death both, in Poland and worldwide. There is a growing number of patients with cancer each year. The poor prognosis of oncological treatment results, among others, from the late detection of the tumor, the lack of diagnostic techniques, the lack of specificity of standard therapies as well as toxicity of anticancer drugs to healthy cells. Recently, medical applications of different nanoparticles were raised. More attention is being paid to carbon nanomaterials for potential delivery of anticancer drugs in the human body as well as the possibility of their use in the diagnostics. The present review discusses selected carbon nanoparticles with regard to their safety in clinical use and incorporation into routine oncological treatment in the future.

*Keywords:* fullerenes, carbon nanotubes, nanodiamonds, carbon dots, cancer

## WSTĘP

Pomimo ogromnego postępu medycyny, leczenie nowotworów ciągle napotyka ogromne trudności. Problemem jest głównie zbyt późne wykrycie guza ale także obecność komórek nowotworowych w krążeniu pomimo usunięcia guza pierwotnego i nieskuteczność stosowanych terapii [65]. Konwencjonalne leczenie raka z użyciem radioterapii i klasycznej chemioterapii jest toksyczne dla tkanek zdrowych, powodując w konsekwencji znaczne ich uszkodzenie lub śmierć. Rewolucyjne postępy w metodach leczenia nowotworów daje nanotechnologia. Zastosowanie nanonośników dla leków przeciwnowotworowych wydaje się być obecnie jednym z rozwiązań problemu wielolekowej oporności nowotworów na cytostatyki a co za tym idzie poprawy skuteczności chemioterapii. Wśród nanocząstek, które mogą transportować leki bezpośrednio do nowotworu można wyróżnić nośniki zbudowane z lipidów, polimerów (naturalnych lub syntetycznych) oraz węgla. Do grupy nanonośników węglowych zalicza się fulereny, fulerenole, nanorurki węglowe, nanowłókna węglowe, nanodiamenty oraz kropki węglowe.

Celem pracy było omówienie struktury i właściwości fulerenów, nanorurek węglowych, nanodiamentów i kropek węglowych oraz dyskusja wyników badań dotyczących możliwości ich zastosowania w terapii przeciwnowotworowej.

## FULERENY

Fulereny pod względem chemicznym stanowią alotropową odmianę węgla czystego o średnicy ok. 1 nm, którą można opisać wzorem ogólnym  $C_{2n}$  ( $n > 16$ ). Zbudowane są z od kilkudziesięciu do kilkuset atomów węgla połączonych wiązaniami  $\pi$ , przy czym największy dotychczas opracowany fuleren zbudowany jest z 960 atomów węgla, najmniejszy natomiast – z 20 (atomy węgla ułożone są w formie dwunastościanu foremnego). Wszystkie atomy węgla są identyczne i zlokalizowane na powierzchni pierścienia. Pod względem chemicznym największą trwałość i wysoką symetrię ( $I_h$ ) wykazuje fuleren  $C_{60}$ . Wynika to głównie z obecności wiązań typu  $sp^2$ , braku momentu dipolowego i centrów o nierównomiernej aktywności chemicznej. Cząsteczka fulerenu  $C_{60}$  ma kształt sferoidu (20 pierścieni heksagonalnych i 12 pierścieni pentagonalnych) z 60 atomami węgla zlokalizowanymi w wierzchołkach. Obecnie fulereny otrzymywane są techniką elektrycznego łuku węglowego lub laserową [27, 53].

Fulereny rozpuszczają się w rozpuszczalnikach niepolarnych (alkany, halogenoalkany, węglowodory aromatyczne), natomiast nie rozpuszczają się w rozpuszczalnikach polarnych, wykazując tendencję do tworzenia agregatów w rozpuszczalnikach wodnych [53]. Do celów terapeutycznych poddaje się je modyfikacjom powierzchniowym lub wewnątrz „klatki” [4, 21, 42]. Wyróżnia się fulereny en-

dohedralne, heterofulereny i egzohedralne. W środku pierwszych można umieścić inne atomy (np. metale) lub cząsteczki (np. węgliki lantanowców,  $\text{LaB}_6$ ,  $\text{LaN}$ ). Charakteryzują się one dużą średnicą i pustym wnętrzem. W heterofulerenach atomy węgla częściowo lub całkowicie zastąpione są przez inne atomy [5, 45, 80]. Fulereny egzohedralne otrzymywane są na drodze modyfikacji powierzchniowej. Charakteryzują się obecnością innych atomów lub grup funkcyjnych w zewnętrznej części klatki fulerenowej. Na powierzchnię można wprowadzić także hydrofilowe grupy funkcyjne lub maskować sferę węglową dekstrynami [3]. Do hydrofilowych pochodnych fulerenów  $\text{C}_{60}$  o znaczeniu terapeutycznym należą polihydroksyfulereny (fulerenol,  $\text{C}_{60}(\text{OH})_n$ ), PEG-fulereny (otrzymywane na drodze addycji glikolu polietylenowego), PVP-fulereny (opłaszczony poliwinylpiperolidonem) oraz kompleksy fulerenów z cyklodekstrynami, które wykazują zdolność do ochrony przed wolnymi rodnikami [31, 49]. Fulereny wykazują silne właściwości antyoksydacyjne i protekcyjne [9, 15], co wynika głównie z obecności sprzężonych wiązań podwójnych i niezapełnionego orbitalu molekularnego. Ze względu na dużą zdolność przyłączania wolnych rodników tlenowych nazwano je „gąbkami rodnikowymi” (ang. *radical sponges*) [79]. Zapobiegają nadmiernemu wytwarzaniu reaktywnych form tlenu w mitochondriach, są skutecznym zmiataczem anionorodnika ponadtlenkowego, generowanego w układzie ksantina-oksydaza ksantynowa [43].

Doniesienia literaturowe wskazują na możliwość wykorzystania fulerenów w celowanym transporcie cytostatyków, w terapii, radiobiologii oraz diagnostyce nowotworów. Terapia celowana może odbywać się na drodze transportu aktywnego lub biernego. W pierwszym przypadku uwalnianie leku zachodzi wewnątrzkomórkowo na drodze endocytozy, w drugim lek uwalniany jest z nanocząstki pozakomórkowo [78].

Chaudhuri i wsp. [11] wykorzystali w swoich badaniach fulerenol, jako nośnik doksorubicyny (DOX) w chemioterapii. Opracowany koniugat hamował proliferację komórek nowotworowych w warunkach *in vitro*, blokując cykl komórkowy G2-M i indukując proces apoptozy. Autorzy nie stwierdzili toksyczności układowej. Natomiast dawka 100 mg DOX/kg fulerenolu może wykazywać działanie protekcyjne na komórki mięśnia sercowego, nerek, płuc i jąder. Badania przeprowadzone na szczurach rasy Wistar potwierdziły w analizie histopatologicznej jego ochronne działanie na kardiomiocyty (analizowano aktywność katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej oraz parametry hematologiczne) [68]. Nie stwierdzono również istotnego zwiększenia peroksydacji lipidów w pobranych od szczurów homogenatach nerek, płuc i jąder [70].

Kojić i wsp. [30] poddali badaniom w warunkach *in vitro* dwie ludzkie linie komórkowe raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231. Komórki poddano działaniu fulerenolu w stężeniu 0,9-3,9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  oraz fulerenolu w układzie z doksorubicyną, cisplatyną (PT), taksolem (TAX) i tiazofuriną (TI). Fulerenol hamował w 20%

wzrost komórek nowotworowych, nie wykazując przy tym działania genotoksycznego. Stwierdzono również, że fulerenol w układach z DOX i PT obniżał ich cytotoksyczność. Dla TAX i TI obserwowany efekt obniżenia cytotoksyczności był słabszy.

Metalofulerenol  $Gd@C_{82}(OH)_{22}$  hamował wzrost nowotworów i powstawanie przerzutów wykazując właściwości immunomodulujące [38]. Fulerenol  $C_{60}(OH)_{20}$  wywierał efekt immunomodulacyjny na układ odpornościowy aktywując limfocyty T i makrofagi. Wpływał na wzrost produkcji cytokin Th1 (aktywowane limfocyty T pomocnicze): IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i obniżenie produkcji cytokin Th2: IL-4, IL-5, IL-6 [39]. Z kolei  $C_{60}(C(COOH)_2)$  wykazywał protekcyjny wpływ na komórki stabilizując ich błony na drodze regulacji ekspresji HSP70 w lizosomach bądź oddziałując na błony lizosomalne [37].

Fulerenole wykazują właściwości radioochronne. Ludzkie komórki ostrej białaczki szpikowej inkubowano z fulerenolem  $C_{60}(OH)_{24}$ , a następnie poddano promieniowaniu X w dawce 24 Gy. Fulerenol wpływał protekcyjnie na liczbę i morfologię komórek [25]. Wykazano również jego ochronny wpływ na DNA po ekspozycji na działanie promieniowania jonizacyjnego [71].

Trwają badania nad wykorzystaniem endohedralnych metalofulerenów, jako potencjalnych środków kontrastowych. Stwierdzono ich wysoką stabilność, a w badaniach *in vivo* – brak toksyczności. Mikawa i wsp. sugerują, że metalofulereny mogą być potencjalnym środkiem kontrastującym w obrazowaniu diagnostycznym metodą rezonansu magnetycznego [48]. Z kolei Peng i wsp. [55] wskazują fuleren  $C_{60}$  jako obiecujący składnik środka kontrastowego do obrazowania techniką pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).

## NANORURKI WĘGLOWE

Nanorurki węglowe (ang. *carbon nanotubes*), to cylindryczne folie grafenowe otwarte lub zamknięte z jednej/dwóch stron, w których atomy węgla ułożone są w struktury heksagonalne. Nanorurki mogą być zróżnicowane sposobem zwinięcia płaszczyzny grafenowej, średnicą, długością i kątem skrętności względem osi nanostruktury. Średnica nanorurek uwarunkowana jest ilością warstw grafenowych. Ze względu na ilość warstw budujących te struktury wyróżnia się nanorurki jednościenne (ang. *Single-Walled Carbon Nanotubes*, SWCNT), dwuścienne (ang. *Double-Walled Carbon Nanotubes*, DWCNT) oraz wielościenne (ang. *Multi-Walled Carbon Nanotubes*, MWCNT). W grupie nanorurek wielościennych można z kolei wyróżnić nanorurki cylindryczne, poligonalne a także spiralny zwój grafenowy. Charakteryzują się one wysoką wytrzymałością mechaniczną i powierzchnią właściwą oraz wysokim przewodnictwem cieplnym. Jednak ich właściwości hydrofobowe wpływają na słabą rozpuszczalność w wodzie. Dłate-

go ich powierzchnię poddaje się modyfikacjom na kilka sposobów. W nanorurkach endohedralnych wewnętrzne rdzenie wypełnia się związkami chemicznymi o różnej polarności, natomiast w egzohedralnych modyfikacji poddaje się ściany zewnętrzne [13, 26, 46, 52, 56, 66]. Defekty sieciowe mogą wpłynąć na zmianę rozmiaru MWCNT, ich właściwości fizykochemiczne oraz reaktywność chemiczną. Wyróżnia się trzy klasy defektów sieciowych: topologiczne, hybrydyzacyjne, niekompletność wiązania i brak atomów węgla [47].

W celu otrzymania nanorurek jedno- i wielościennych wykorzystuje się metody wyładowania w łuku elektrycznym, laserowego parowania grafitu oraz chemicznego osadzania się par (ang. *chemical vapor deposition*). Z kolei, przez otoczkowanie fulerenów C60 w środku jednościennych nanorurek węglowych można uzyskać nanorurki dwuścienne [10, 35, 67].

Z powodu swojej budowy, która umożliwia przyłączenie różnych substancji biologicznie czynnych, nanorurki węglowe mogą być wykorzystywane jako nośniki leków. W celu implantacji leku bezpośrednio w miejscu zmienionym nowotworowo w nanorurkach można umieścić rdzeń o właściwościach ferromagnetycznych a całość w polu magnetycznym lub też na końcu nanorurki – element, reagujący na zmianę pH lub temperatury w obrębie nowotworu. Ponadto, celowane działanie można również uzyskać przez przyłączenie do nanorurek grup funkcyjnych rozpoznawanych przez receptory komórek nowotworowych [12, 41, 60]. W badaniach Bianco i wsp. [6, 7] wykazano, że nanorurki przenikają przez błony komórkowe i są efektywnymi nośnikami peptydów, białek, plazmidów, kwasów nukleinowych, chemioterapeutyków oraz substancji przeciwrzybiczych. Jednocześnie stwierdzono, że charakteryzuje je niska toksyczność i brak immunogenności. Liu i wsp. [40] opracowali nanorurki wspomagające chemioterapię. Połączyli paklitaksel (PTX, związek wykazujący aktywność przeciwnowotworową) z nanorurkami węglowymi (SWNT-PTX) za pośrednictwem wiązań kowalencyjnych, które następnie zostały pokryte cząsteczkami glikolu polietylenowego (PEG). Skuteczność opracowanego nanosystemu badano na modelu zwierzęcym i zdemontrowano, że dystrybucja kompleksu SWNT-PTX do nowotworu jest bardziej precyzyjna w porównaniu do tradycyjnej terapii. Wydłuża się bowiem czas jego krążenia w krwiobiegu, skutecznie kumulując lek w tkance nowotworu.

Wcześniejsze badania wskazują, że przez wzmocnienie hamowania krótko- i długoterminowej proliferacji oraz zwiększoną indukcję apoptozy, nanorurki węglowe i nanowłókna węglowe uwrażliwiają komórki raka gruczołu krokowego i pęcherza moczowego na kaboplatynę i cisplatynę [16, 57].

Wykorzystując metodę nanokondensacji kapilarnej, w nanorurkach węglowych umieszczono cisplatynę, której cząsteczki łączyły się ze ścianą nośnika wiązaniami van der Waalsa. Zastosowanie układu jednościennej nanorurki węglowej – cisplatyna wpływało na zdolność przeżycia komórek raka prostaty, ograniczało także działania uboczne [69]. Z kolei w badaniach Hampel i wsp. wykazano,

że umieszczona w nanorurkach karboplatyna hamuje wzrost komórek nowotworowych krwi [22]. Większy wychwyty komórek białaczkowych zaobserwowano także w przypadku powleczenia nanorurek haloizytem [24].

W badaniach Ye i wsp. złote nanorurki (AuNT) pokryte zostały polimerem PPS (poli(4-styrenosulfonianem sodu), co zwiększyło stabilność koloidalną i obniżyło toksyczność otrzymanych struktur. Wykazano, że pochłaniają one światło z zakresu bliskiej podczerwieni. Autorzy badali efektywność otrzymanych nanorurek w fototermicznej ablacji komórek nowotworowych *in vitro*. W badaniu na myszach zaobserwowano gromadzenie AuNT w miejscu nowotworowym oraz ich eliminację z dróg żółciowych po upływie 72 godzin od podania, co może sugerować minimalizację wystąpienia działań niepożądanych. Nanorurki otrzymane tą techniką mogą zostać wykorzystane jako nośnik spersonalizowanych leków w leczeniu określonych typów nowotworów. Stosując promieniowanie laserowe można je także wykorzystać do niszczenia nowotworów bądź ich obrazowania [81].

Shi i wsp. opracowali nośnik składający się z dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM), pokrywających część zewnętrzną wielościennych nanorurek węglowych. Nowy układ wykazuje dużą trwałość, biokompatybilność oraz wysoką skuteczność w docieraniu do komórek nowotworowych. Cechy te z kolei pozwalają na wykorzystanie takich nośników zarówno w terapii jak i diagnostyce raka [62].

Jedną z metod leczenia nowotworów jest terapia fototermiczna, w której energia fotonowa szybko przekształca się w ciepło w celu usunięcia nowotworu. Nanorurki węglowe charakteryzują się wyjątkową optyczną absorpcją w świetle widzialnym i bliskiej podczerwieni, co daje możliwość ich wykorzystania w celu wywołania hipertermii w komórkach nowotworowych. W badaniu Sobhani i wsp., wielowarstwowe nanorurki zostały utlenione, a następnie pokryte PEG (O-CN-PEG). Autorzy analizowali zdolność tak zmodyfikowanych struktur do wywołania hipertermii i zmniejszenia guza u myszy z czerniakiem poddanych działaniu ciągłej fali lasera w bliskiej podczerwieni przez 10 minut. Wykazano, że u myszy otrzymujących O-CN-PEG średni rozmiar guza zmniejszył się gwałtownie w porównaniu z myszami, które otrzymały samą terapię laserową [63].

## NANODIAMENTY

Kolejnymi intensywnie badanymi nanoosinikami węglowymi, o potencjalnej skuteczności transportowania substancji aktywnych są nanodiamenty (ang. *Nanodiamonds*, ND). Są to nanocząstki o strukturze oktaedrycznej, zbudowane z atomów węgla  $sp^3$ , składające się z rdzenia, który jest chemicznie obojętny i z aktywnej chemicznie powierzchni [61]. Powierzchnia nanodiamentów może być specjalnie modyfikowana przez utworzenie, np. grup hydroksylowych, które ułatwiają przyłączanie kolejnych grup alkilowych i arylowych [33, 44] lub grup

karboksylowych [17, 44, 72]. Reszty funkcyjne, w tym eterowe, esterowe, aminowe, amidowe, amidowe lub iminowe, dają możliwość odwracalnego wiązania nanodiamentów z różnymi substancjami czynnymi, w tym chemioterapeutykami oraz biomakromolekułami. Na powierzchni nanodiamentu mogą także pojawić się elementy strukturalne (węgiel  $sp^2$ ), które zwiększają ich zdolność do agregacji [8]. Nanodiamenty można otrzymywać w różnych procesach chemicznych, m.in. metodami HPHT (ang. *High Pressure, High Temperature*), CVD (ang. *Chemical Vapor Deposition*), oraz metodą detonacyjną, otrzymując nanocząstki o różnej wielkości i powierzchni.

Nanodiamenty, z uwagi na ich budowę, charakteryzuje zatem zdolność dostarczania substancji czynnej do miejsca przeznaczenia i duża funkcjonalność. Nanodiamenty są także najbardziej biokompatybilnymi nanośnikami węglowymi i nie powodują uszkodzeń strukturalnych transportowanych cząstek czynnych (np. fragmentacja materiału genetycznego). Mogą zatem działać również jako skuteczne nośniki genów [2].

Najnowsze badania Suarez-Kelly i wsp. [64] dotyczące fluorescencyjnych nanodiamentów (ang. *Fluorescent Nanodiamonds*, FND, o średnicy  $70 \pm 28$  nm), które są nieskończenie fotostabilne i emitują fluorescencję w pobliżu podczerwieni, wskazują, że mogą one stymulować odpowiedź przeciwnowotworową układu immunologicznego. Badania dotyczące toksyczności FND wskazują, że są one praktycznie nietoksyczne z uwagi na swoją węglową strukturę [50]. Natomiast główną wadą FND jest ich skłonność do tworzenia agregatów, które mogą blokować przepływ krwi w drobnych naczyniach włosowatych lub kumulować się w narządach, takich jak płuca, skóra lub jelita. Zdolności nanocząstek do agregacji w płynach fizjologicznych może być zredukowana przez modyfikację powierzchni [34]. Dobrym przykładem jest zastosowanie otoczki hydrofilowej z PEG, co może zwiększać odpychanie steryczne nanocząstek a tym samym hamować agregację [28].

W badaniach Lee i wsp. [36] wykazano, że zarówno FND pokryte powłoką polimerową z PEG jak również te powleczone białkami (albuminami surowicy ludzkiej i bydłowej) utrzymywały swoje wielkości w roztworze soli fizjologicznej przez ponad 60h bez agregacji. Zdyspergowane FND z warstwą otoczki były następnie skutecznie internalizowane przez komórki, w przeciwieństwie do FND niepowleczonych [36]. W badaniach Zhang i wsp. [82] wykorzystano nanodiamenty, które zostały pokryte warstwą poli(D-lizyny) a następnie skompleksowane z ujemnie naładowanymi niemetylowanymi oligonukleotydami cytozyny-fosforanu-guaniny (CpG) przez proste elektrostatyczne oddziaływanie. W terapii przeciwnowotworowej oligonukleotydy CpG mają działanie immunostymulujące. Powlekanie nanodiamentów poli(D-lizyną) zwiększyło ich rozmiar (do 325 nm) oraz potencjał zeta (do 67,3 eV), wygładzeniu uległa również ich porowata struktura [82].

Fluorescencyjne nanodiamenty badane były również w odniesieniu do możliwości wykorzystania ich jako znaczniki w procesie różnicowania neuronów

oraz w zróżnicowanych komórkach neuronowych komórek ECS (ang. *Embryonal Carcinoma Stem cells*) [23]. FND nie zmieniały ekspresji  $\beta$ -III-tubuliny, markera neuronów podczas ich różnicowania a także nie powodowały cytotoksyczności i apoptozy [23].

W innych badaniach [14] opracowano nanodiament z doksorubicyną (DOX), której skuteczność badana była w mysich modelach raka wątroby i raka sutka. Doksorubicyna w kompleksie z nanodiamentem znacząco zwiększała apoptozę i hamowanie wzrostu nowotworu w porównaniu do wolnej doksorubicyny. Toksyczność DOX skonjugowanej z nanodiamentem była natomiast mniejsza w porównaniu do wolnej DOX (w surowicy myszy nie zaobserwowano wydzielania wątrobowego wskaźnika toksyczności – ALT). Z powodu zmniejszenia efektów ubocznych możliwe było również zwiększenie dawki DOX w połączeniu z nanodiamentem jako jej nośnikiem (do 200 $\mu$ g) [14]. W innych badaniach wytworzono nanodiamenty (klastry o średniej wielkości 52,84 nm), które sprzężone zostały z kwasem foliowym i DOX [59]. Autorzy wykazali w badaniach *in vivo*, że klastry FA/DOX-ND są gromadzone w tkankach nowotworowych, skutecznie zmniejszając objętość guza. Możliwe jest również otrzymanie nanodiamentów z fibroiną jedwabiu (ang. *Silk Fibroin*, SF) i doksorubicyną [29]. Takie nanocząstki (ND-SF-DOX) wykazują kontrolowane uwalnianie leku, jak również wskazują na ogromny potencjał wykorzystania ich do celów diagnostycznych (z uwagi na fluorescencję nanodiamentów) i terapeutycznych.

W terapii przeciwnowotworowej analizowana jest również możliwość zastosowania substancji pochodzenia roślinnego, których antyproliferacyjne działanie na komórki nowotworowe jest spowodowane zmianą specyficznych szlaków przekazywania sygnału, takich jak kinazy białkowe aktywowane mitogenem (MAPK) oraz kinazy 3-fosfatydilinozytolu i kinazy białkowej AKT (PI3K/Akt), odgrywające istotną rolę w przeżyciu i proliferacji nowotworu. W badaniu Gismondi i wsp. [20] dokonano analizy molekularnego mechanizmu działania koniugatu ND z cytroptenem (5,7-dimetoksykumaryną). Zaobserwowano, że sprzężenie między ND i cytroptenem jest kluczowe dla właściwości biologicznych kompleksu. Na podstawie identyfikacji jądra metafazowego i nieregularnego rozmieszczenia  $\beta$ -aktyny w cytoplazmie komórkowej wykazano, że cytropten skoniugowany z ND ma właściwości antymitotyczne w mysich komórkach czerniaka (B16F10), chociaż kompleks ten nie był w stanie wywołać apoptozy lub różnicowania się komórek [20].

Ostatnio, została również opisana synteza nanodiamentów rozpuszczalnych w wodzie, które powstają w sposób zbliżony do nanorurek węglowych a rozpuszczalność soli nanodiamentowej w wodzie wynosi 248 mg/L [34].



## KROPKI KWANTOWE

Kropki kwantowe (ang. *Quantum Dots*, QD) to sferyczne nanocząstki wielkości 5-10 nm, zawierające od 200-1000 atomów (np. CdX, gdzie X = Te, Se, S, Zn). Mogą tworzyć struktury zbudowane z półprzewodnikowego rdzenia pokrytego powłoką o właściwościach optycznych. Wykazują zdolność emisji intensywnych sygnałów fluorescencji, co sugeruje możliwość ich wykorzystania w obrazowaniu guzów śródoperacyjnych oraz wykrywaniu przerzutów raka piersi, raka trzustki, raka jajnika i raka gruczołu krokowego [1, 54]. Stwierdzono, że w porównaniu z organicznymi fluoroforami wykazują 100x większe natężenie fotoluminescencji i są prawie 100x fotostabilniejsze. Sugeruje się jednak, że kropki kwantowe zawierające pierwiastki z grupy metali wykazują właściwości toksyczne i mogą wywoływać działania niepożądane w warunkach *in vivo* [18, 19, 73]. Szczególną uwagę poświęca się ostatnio węglowym kropkom kwantowym (ang. *Carbon Quantum Dots*, CQD), alternatywnej klasie QD o znacznie obniżonej toksyczności i możliwości ich bezpiecznego wykorzystania w diagnostyce i terapii klinicznej. Charakteryzują się one obojętnością chemiczną, dobrą rozpuszczalnością w wodzie, zdolnością do fotoluminescencji, biogodnością i niską toksycznością, związaną z obecnością biokompatybilnego atomu węgla. Ich intensywna fotoluminescencja wynika z efektu przeniesienia ładunku (ang. *charge transfer*) i energii (ang. *energy transfer*). Cechuje je wielkość <10nm i struktura dyskretna lub quasi-sferyczna, zbliżona do idealnej sfery. Zawierają atomy węgla o hybrydyzacji typu  $sp^2/sp^3$ , grupy funkcyjne z heteroatomami tlen/azot oraz grupy funkcyjne modyfikujące powierzchnię nanocząstki [73, 84]. Opracowano dwie metody otrzymywania CQD. Pierwsza tzw. „top down” (litograficzna), która opiera się na rozdrabnianiu, podziale lub rozpadzie litych materiałów (np. kruszenie i mielenie w młynach kulowych). Druga, bardziej efektywna to tzw. „bottom-up” (oparta na samoorganizacji), która wykorzystuje do tworzenia CQD pojedyncze atomy. Najczęściej w tym kierunku prowadzi się proces krystalizacji w roztworze substancji powierzchniowo czynnych (surfaktantów), przeciwdziałających zlepianiu się rosnących nanokrystalitów. Wzrost nanokrystalitów odbywa się na drodze samoistnego łączenia atomów, początkowo w klastery, aż do kontrolowanego momentu uzyskania wymaganych nanocząstek. Metoda „bottom-up” pozwala uzyskać materiał o znacznej homogeniczności pod względem wielkości i morfologii ziaren [58, 77].

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że węglowe kropki kwantowe wykazują zdolność pokonywania bariery błony komórkowej i wnikania do wnętrza komórek zarówno zdrowych jak i zmienionych nowotworowo. Prawdopodobnym mechanizmem umożliwiającym ten proces może być endocytoza, co pozwala na

umieszczenie CQD w pęcherzykach endocytarnych [77]. Sporządzone przez Zheng i wsp. węglowe kropki kwantowe modyfikowane powierzchniowo oksaliplatiną (CD-Oxa) wykazywały aktywność antynowotworową u myszy oraz fluorescencję, co umożliwiło śledzenie zaaplikowanego leku w komórkach [83]. Wang i wsp. opracowali natomiast grafenowe kropki kwantowe (HCD) o średnicy 6,8 nm jako nośniki doxorubicyny (DOX). System DOX-HCD umożliwił kontrolowane uwalnianie cytostatyku zależnie od pH i szybkie jego wchłanianie. Stwierdzono jego wysoką skuteczność w modelu linii komórek nowotworu piersi MCF-7 oraz możliwość obrazowania tych komórek [76]. Węglowe kropki kwantowe mogą również stanowić potencjalny nośnik siRNA i DNA w leczeniu nowotworów z wykorzystaniem terapii genowej bądź znacznik optyczny do optycznego obrazowania molekularnego [74, 75].

## PODSUMOWANIE

Rozwój nanotechnologii, a zwłaszcza nanostrukturyzacja materiałów otwiera nowe możliwości zastosowań klinicznych. W ostatnich latach prowadzone są liczne badania w kierunku opracowania biokompatybilnych, nietoksycznych nanocząstek, warunkujących wysoką skuteczność leczenia chorób nowotworowych. Nanonośniki takie pozwalają na celowane, kontrolowane dawkowanie leków, są także wykorzystywane jako systemy umożliwiające precyzyjną diagnostykę. Obie te kwestie to kluczowe elementy leczenia onkologicznego. Sugeruje się, że istotną rolę w tym zakresie mogą spełniać nanomateriały węglowe, które dzięki swym właściwościom mogą być pomocne w efektywnym zwalczaniu komórek nowotworowych, bez uszkodzania tkanek zdrowych. Z uwagi na kwestie bezpieczeństwa, które są priorytetowe w aplikacji nowych technik i sposobów leczenia, prowadzenie dalszych badań w tym obszarze jest niezwykle ważne.

## LITERATURA

- [1] ALAM F, NAIM M, AZIZ M, YADAV N. Unique roles of nanotechnology in medicine and cancer-II. *Indian J Cancer* 2015; **52**:1-9.
- [2] ALWANI S, KAUR R, MICHEL D, CHITANDA JM, VERRALL RE, KARUNAKARAN C, BADEA I. Lysine-functionalized nanodiamonds as gene carriers: development of stable colloidal dispersion for in vitro cellular uptake studies and siRNA delivery application. *Int J Nanomedicine* 2016; **11**: 687-702.
- [3] ANDERSSON T, NILSSON K, SUNDAHL M, WESTMAN G, WENNERSTRÖM O. C<sub>60</sub> embedded in  $\gamma$ -cyclodextrin: a water-soluble fullerene. *J Chem Soc Chem Commun* 1992: 604-606.
- [4] ANILKUMAR P, LU F, CAO L, LUO PG, LIU JH, SAHU S, TACKETT KN, WANG Y, SUN Y P. Fullerenes for applications in biology and medicine. *Curr Med Chem* 2011; **18**: 2045-2059.
- [5] BAKRY R, VALLANT RM, NAJAM-UL-HAQ M, RAINER M, SZABO Z, HUCK CW, BONN GK. Medicinal applications of fullerenes. *Int J Nanomedicine* 2007; **2**: 639-649.
- [6] BIANCO A, KOSTARELOS K, PARTIDOS C, PRATO M. Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes. *Chem Commun* 2005; **5**: 571-577.

- [7] BIANCO A, KOSTARELOS K, PRATO M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Curr Opin Chem Biol* 2005; **9**: 674-679.
- [8] BURKHARD G, TAMURA H, TANABE Y, SAWAOKA AB, YAMADA K. Formation of diamond during passage of a shock wave in a copper/graphite powder: Formation process and numerical simulation. *Appl Phys Lett* 1995; **66**: 3131-3133.
- [9] CAI X, HAO J, ZHANG X, YU B, REN J, LUO C, LI Q, HUANG Q, SHI X, LI W, LIU J. The polyhydroxylated fullerene derivative C60(OH)24 protects mice from ionizing-radiation-induced immune and mitochondrial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; **243**: 27-34.
- [10] CHAUDHARY KT, RIZVI ZH, BHATTI KA, ALI J, YUPAPIN PP. Multiwalled Carbon Nanotube Synthesis Using Arc Discharge with Hydrocarbon as Feedstock. *J Nanomater* 2013; **2013**: 1-13.
- [11] CHAUDHURI P, PARASKAR A, SONI S, MASHELKAR RA, SENGUPTA S. Fullerene-cytotoxic conjugates for cancer chemotherapy. *ACS Nano* 2009; **3**: 2505-2514.
- [12] CHEN Z, PIERRE D, HE H, TAN S, PHAM-HUY C, HONG H, HUANG J. Adsorption behavior of epirubicin hydrochloride on carboxylated carbon nanotubes. *Int J Pharm* 2011; **405**: 153-161.
- [13] CHŁOPEK J, CZAJKOWSKA B, SZARANIEC B, FRACKOWIAK E, SZOSTAK K, BÉGUIN F. In vitro studies of carbon nanotubes biocompatibility. *Carbon* 2006; **44**: 1106-1111.
- [14] CHOW EK, ZHANG XQ, CHEN M, LAM R, ROBINSON E, HUANG H, SCHAFFER D, OSAWA E, GOGA A, HO D. Nanodiamond therapeutic delivery agents mediate enhanced chemoresistant tumor treatment. *Sci Transl Med* 2011; **3**: 73ra21.
- [15] CONG W, WANG P, QU Y, TANG J, BAI R, ZHAO Y, CHUNYING CHEN, BI X. Evaluation of the influence of fullerene on aging and stress resistance using *Caenorhabditis elegans*. *Biomaterials* 2015; **42**: 78-86.
- [16] ERDMANN K, RINGEL J, HAMPEL S, RIEGER C, HUEBNER D, WIRTH MP, FUESSEL S. Chemosensitizing effects of carbon-based nanomaterials in cancer cells: enhanced apoptosis and inhibition of proliferation as underlying mechanisms. *Nanotechnology* 2014; **10**: 405102.
- [17] FOKIN A, BUTOVA ED, CHERNISH LV, FOKINA NA, DAHL JEP, CARLSON RMK, SCHREINER PR. Simple Preparation of Diamondoid 1,3-Dienes via Oxetane Ring Opening. *Org Lett* 2007; **9**: 2541-2544.
- [18] GAGNÉ F, MAYSINGER D, ANDRÉ C, BLAISE C. Cytotoxicity of Aged Cadmium-Telluride Quantum Dots to Rainbow Trout Hepatocytes. *Nanotoxicology* 2008; **2**: 113-120.
- [19] GAO X, CUI Y, LEVENSON RM, CHUNG LWK, NIE S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nature biotech* 2004; **22**: 969-976.
- [20] GISMONDI A, NANNI V, REINA G, ORLANDUCCI S, TERRANOVA ML, CANINI A. Nanodiamonds coupled with 5,7-dimethoxycoumarin, a plant bioactive metabolite, interfere with the mitotic process in B16F10 cells altering the actin organization. *Int J Nanomedicine* 2016; **11**: 557-574.
- [21] GRABOWSKA J. Fullereny – przeszłość zastosowana w medycynie i farmacji. *Gazeta Farmaceut* 2008; **6**: 38-40.
- [22] HAMPEL S, KUNZE D, HASSE D, KRAMER K, RAUSCHENBACH M, RITSCHEL M, LEONHARDT A, THOMAS J, OSWALD S, HOFFMANN V, BUCHNER B. Carbon nanotubes filled with a chemotherapeutic agent: A nanocarrier mediates inhibition of tumor cell growth. *Nanomed (Lond)* 2008; **3**: 175-182.
- [23] HSU TC, LIU KK, CHANG HC, HWANG E, CHAO JI. Labeling of neuronal differentiation and neuron cells with biocompatible fluorescent nanodiamonds. *Sci Rep* 2014; **4**: 5004.
- [24] HUGHES AD, KING MR. Use of naturally occurring halloysite nanotubes for enhanced capture of flowing cells. *Langmuir* 2010; **26**: 12155-12164.
- [25] ICEVIĆ I, BOGDANOVIĆ V, ŽIKIĆ D, SOLAJIĆ S, BOGDANOVIĆ G, DJORDJEVIĆ A. The influence of fullerene on cell number, cell area, and colony forming unit ability in irradiated human eritroleukemic cell line. *Hem ind* 2007; **61**: 167-169.
- [26] IJIMA S. Carbon nanotubes: past, present, and future. *Physica B* 2002; **323**: 1.
- [27] JUREK J. Nanotechnologia – fullereny i nanorurki jako nośniki leków. Olszówka M, Maciąg K red. *Przegląd nowoczesnych technik i metod leczenia pacjenta*. Fundacja na rzecz Promocji Nauki i Rozwoju TYGIEL: Lublin, 2015; 134-152.
- [28] KARAKOTI AS, DAS S, THEVUTHASAN S, SEAL S. PEGylated inorganic nanoparticles. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011; **50**: 1980-1994.

- [29] KHALID A, MITROPOULOS AN, MARELLI B, TOMLJENOVIC-HANIC S, OMENETTO FG. Doxorubicin loaded nanodiamond-silk spheres for fluorescence tracking and controlled drug release. *Biomed Opt Express* 2015; **7**: 132-147.
- [30] KOJIĆ V, JAKIMOV D, BOGDANOVIĆ G, ĐORĐEVIĆ A. Effects of Fullerene C<sub>60</sub>(OH)<sub>24</sub> on Cytotoxicity Induced by Antitumor Drugs on Human Breast Carcinoma Cell Lines. *Mater Sci For* 2005; **494**: 543-548.
- [31] KOKUBO K, MATSUBAYASHI K, TATEGAKI H, TAKADA H, OSHIMA T. Facile synthesis of highly water-soluble fullerenes more than half-covered by hydroxyl groups. *ACS Nano* 2008; **2**: 327-333.
- [32] KRUEGER A, LANG D. Functionality is Key: Recent Progress in the Surface Modification of Nanodiamond. *Adv Funct Mater* 2012; **22**: 890-906.
- [33] KRUEGER A. The structure and reactivity of nanoscale diamond. *J Mater Chem* 2008; **18**: 1485-1492.
- [34] KUZNETSOV O, SUN Y, THANER R, BRATT A, SHENOY V, WONG MS, JONES J, BILLUPS WE. Water-soluble nanodiamond. *Langmuir* 2012; **28**: 5243-5248.
- [35] Lacerda L, BIANCO A, PRATO M, KOSTARELOS K. Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; **58**: 1460-1470.
- [36] LEE JW, LEE S, JANG S, HAN KY, KIM Y, HYUN J, KIM SK, LEE Y. Preparation of non-aggregated fluorescent nanodiamonds (FNDs) by non-covalent coating with a block copolymer and proteins for enhancement of intracellular uptake. *Mol Biosyst* 2013; **9**: 1004-1011.
- [37] Li W, ZHAO L, WEI T, ZHAO Y, CHEN C. The inhibition of death receptor mediated apoptosis through lysosome stabilization following internalization of carboxyfullerene nanoparticles. *Biomaterials* 2011; **32**: 4030-4041.
- [38] LIU Y, JIAO F, QIU Y, LI W, LAO F, ZHOU G, SUN B, XING G, DONG J, ZHAO Y, CHAI Z, CHEN C. The effect of Gd@C<sub>82</sub>(OH)<sub>22</sub> nanoparticles on the release of Th1/Th2 cytokines and induction of TNF- $\alpha$  mediated cellular immunity. *Biomaterials* 2009; **30**: 3934-45.
- [39] LIU Y, JIAO F, QIU Y, LI W, QU Y, TIAN C, LI Y, BAI R, LAO F, ZHAO Y, CHAI Z, CHEN C. Immunostimulatory properties and enhanced TNF- $\alpha$  mediated cellular immunity for tumor therapy by C<sub>60</sub>(OH)<sub>20</sub> nanoparticles. *Nanotechnology* 2009; **20**: 415102.
- [40] LIU Z, CHEN K, DAVIS C, SHERLOCK S, CAO Q, CHEN X, DAI H. Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. *Cancer Res* 2008; **68**: 6652-6660.
- [41] LIU Z, FAN AC, RAKHRA K, SHERLOCK S, GOODWIN A, CHEN X, YANG Q, FELSHER DW, DAI H. Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for in vivo cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009; **48**: 7668-7672.
- [42] LIU Z, TABAKMAN S, WELSHER K, DAI H. Carbon Nanotubes in Biology and Medicine: In vitro and in vivo Detection, Imaging and Drug Delivery. *Nano Res* 2009; **2**: 85-120.
- [43] MARKOVIC Z, TRAJKOVIC V. Biomedical potential of the reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C<sub>60</sub>). *Biomaterials* 2008; **29**: 3561-3573.
- [44] MARTIN R, HEYDRON P, ALVARO M, GARCIA H. General strategy for high-density covalent functionalization of diamonds nanoparticles using fenton chemistry. *Chem Mater* 2009; **21**: 4505-4514.
- [45] MAZURKIEWICZ A. Nanonauki i nanotechnologie – Stan i perspektywy rozwoju. Instytut Technologii Eksploatacji Państwowy Instytut Badawczy: Radom, 2007.
- [46] MIELCAREK J, KRUSZYŃSKA M, SOKOŁOWSKI P. **Application of carbon nanotubes in Medicines.** *Farm Pol* 2009; **65**: 251-254.
- [47] MIELCAREK J, SKUPIN P. Funkcjonalizacja nanorurek węglowych jako potencjalnych nośników leków. *Przegl Lek* 2011; **68**: 167-170.
- [48] MIKAWA M, KATO H, OKUMURA M, NARAZAKI M, KANAZAWA Y, MIWA N, SHINOHARA H. Paramagnetic Water-Soluble Metallofullerenes Having the Highest Relaxivity for MRI Contrast Agents. *Bioconjug Chem* 2001; **12**: 510-514.
- [49] MISIRKIC MS, TODOROVIC-MARKOVIC BL, VUCICEVIC LM, JANJETOVIC KD, JOKANOVIC VR, DRAMICANIN MD, IARKOVIC ZM, TRAJKOVIC VS. The protection of cells from nitric oxide-mediated apop-

- otic death by mechanochemically synthesized fullerene (CW) nanoparticles. *Biomaterials* 2009; **30**: 2319-2328.
- [50] MOHAN N, CHEN Cs, HSIEH HH, WU YC, CHANG HC. In vivo imaging and toxicity assessments of fluorescent nanodiamonds in *Caenorhabditis elegans*. *Nano Lett* 2010; **10**: 3692-3699.
- [51] PAGONA G, TAGMATARCHIS N. Carbon nanotubes: materials for medicinal chemistry and biotechnological applications. *Curr Med Chem* 2006; **13**: 1789-1798.
- [52] PARADISE M, GOSWAMI T. Carbon nanotubes – Production and industrial applications. *Mater Design* 2007; **28**: 1477-1489.
- [53] PARTHA R, CONYERS JL. Biomedical applications of functionalized fullerene-based nanomaterials. *Int J Nanomed* 2009; **4**: 261-275.
- [54] PENG CW, LI Y. Application of quantum dots-based biotechnology in cancer diagnosis: Current status and future perspectives. *J Nanomater* 2010; **2010**: 11.
- [55] PENG Y, YANG D, LU W, HU X, HONG H, CAI T. Positron emission tomography (PET) guided glioblastoma targeting by a fullerene-based nanoplatform with fast renal clearance. *Acta Biomater* 2017; **S1742-7061**: 30501-30509.
- [56] POLAND C, HANKIN S, DE BROUWERE K, VAN HOLDERBERKE M. Carbon nanotubes criteria document for the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). European Commission Joint Research Centre, Ispra 2012.
- [57] RINGEL J, ERDMANN K, HAMPEL S, KRAEMER K, MAIER D, ARLT M, KUNZE D, WIRTH MP, FUESSEL S. Carbon nanofibers and carbon nanotubes sensitize prostate and bladder cancer cells to platinum-based chemotherapeutics. *J Biomed Nanotechnol* 2014; **10**: 463-477.
- [58] RUNOWSKI M. Nanotechnologia – nanomateriały, nanocząstki i wielofunkcyjne nanostruktury typu rdzeń/powłoka. *Chemik* 2014; **68**: 766-775.
- [59] RYU TK, BAEK SW, LEE GJ, RHEE CK, CHOI SW. Targeted Tumor Therapy Based on Nanodiamonds Decorated with Doxorubicin and Folic Acid. *Macromol Biosci* 2017; **17**: 1600180.
- [60] Samori C, ALI-BOUCETTA H, SAINZ R, GUO C, TOMA FM, FABBRO C, DA ROS T, PRATO M, KOSTARELOS K, BIANCO A. Enhanced anticancer activity of multi-walled carbon nanotube-methotrexate conjugates using cleavable linkers. *Chem Commun* 2010; **46**: 1494-1496.
- [61] SHENDEROVA O, PANICH AM, MOSEENKOV S, HENS SC, KUZNETSOV V, VIETH HM. Hydroxylated Detonation Nanodiamond: FTIR, XPS, and NMR Studies. *J Phys Chem* 2011; **115**: 19005-19011.
- [62] Shi X, WANG SH, SHEN M, ANTWERP ME, CHEN X, LI C, PETERSEN EJ, HUANG Q, WEBER WJ JR, BAKER JR JR. Multifunctional dendrimer-modified multiwalled carbon nanotubes: synthesis, characterization, and in vitro cancer cell targeting and imaging. *Biomacromolecules* 2009; **10**: 1744-50.
- [63] SOBHANI Z, BEHNAM MA, EMAMI F, DEGHANIAN A, JAMHIRI I. Photothermal therapy of melanoma tumor using multiwalled carbon nanotubes. *Int J Nanomedicine* 2017; **12**: 4509-4517.
- [64] SUAREZ-KELLY LP, CAMPBELL AR, RAMPERSAUD IV, BUMB A, WANG MS, BUTCHAR JP, TRIDANDAPANI S, YU L, RAMPERSAUD AA, CARSON WE 3RD. Fluorescent nanodiamonds engage innate immune effector cells: A potential vehicle for targeted anti-tumor immunotherapy. *Nanomedicine* 2017; **13**: 909-920.
- [65] SUJKA-KORDOWSKA P, ZABEL M. Diagnostyka i leczenie nowotworów w świetle badań molekularnych i immunohistochemicznych – gdzie jesteście? *Post Biol Kom* 2012; **39**: 173-188.
- [66] SURENDIRAN A, SANDHIYA S, PRADHAN SC, ADITHAN C. Novel applications of nanotechnology in medicine. *Indian J Med Res* 2009; **130**: 689-701.
- [67] THOSTENSON ET, REN Z, CHOU TW. Advances in the science and technology of carbon nanotubes and their composites: a review. *Compos Sci Technol* 2001; **61**: 1899-1912.
- [68] Torres VM, SRDJENOVIC B, JACEVIC V, SIMIC VD, DJORDJEVIC A, SIMPLÍCIO AL. Fullerenol C60(OH)24 prevents doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats. *Pharmacol Rep* 2010; **62**: 707-718.
- [69] TRIPISCIANO C, KRAEMER K, TAYLOR A, BOROWIAK-PALEN E. Single-wall carbon nanotubes based anticancer drug delivery system. *Chem Phys Lett* 2009; **478**: 200-205.

- [70] VAPA I, TORRES VM, DJORDJEVIC A, VASOVIC V, SRDJENOVIC B, SIMIC VD, POPOVIĆ JK. Effect of fullerol C(60)(OH) (24) on lipid peroxidation of kidneys, testes and lungs in rats treated with doxorubicine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; **37**: 301-307.
- [71] VAVROVA J, ŘEZAČOVA M, PEJCHAL J. Fullerene nanoparticles and their anti-oxidative effects: A comparison to other radioprotective agents. *J Appl Biomed* 2012; **10**: 1-8.
- [72] WANG DH, TAN L-S, HUANG H, DAI L, OSAWA E. In-Situ Nanocomposite Synthesis: Arylcarbonylation and Grafting of Primary Diamond Nanoparticles with a Poly(ether-ketone) in Polyphosphoric Acid. *Macromolecules* 2009; **42**: 114-124.
- [73] WANG J, LIU G, LEUNG KC, LOFFROY R, LU PX, WANG YX. Opportunities and Challenges of Fluorescent Carbon Dots in Translational Optical Imaging. *Curr Pharm Des* 2015; **21**: 5401-5416.
- [74] Wang L, WANG X, BHIRDE A, CAO J, ZENG Y, HUANG X, SUN Y, LIU G, CHEN X. Carbon-dot-based two-photon visible nanocarriers for safe and highly efficient delivery of siRNA and DNA. *Adv Healthc Mater* 2014; **3**: 1203-1209.
- [75] WANG Q, ZHANG C, SHEN G, LIU H, FU H, CUI D. Fluorescent carbon dots as an efficient siRNA nanocarrier for its interference therapy in gastric cancer cells. *J Nanobiotechnology* 2014; **12**: 58.
- [76] WANG Q, HUANG X, LONG Y, WANG X, ZHANG H, ZHU R, LIANG L, TENG P, ZHENG H. Hollow luminescent carbon dots for drug delivery. *Carbon* 2013; **59**: 192-199.
- [77] WIŚNIEWSKI M, ROSZEK K, CZARNECKA J, BOLIBOK P. Carbon Quantum Dots as Potential Drug Carriers. *Engineering and Protection of Environment* 2016; **19**: 277-288.
- [78] XIA W, LOW PS. Folate-targeted therapies for cancer. *J Med Chem* 2010; **53**: 6811-6824.
- [79] XIAO L, TAKADA H, GAN XH, MIWA N. The water-soluble fullerene derivative 'Radical Sponge®' exerts cytoprotective action against UVA irradiation but not visible-light-catalyzed cytotoxicity in human skin keratinocytes. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; **16**: 1590-1595.
- [80] Xie Q, PEREZ-CORDERO E, ECHEGOYEN L. Electrochemical detection of C606- and C706-: Enhanced stability of fullerides in solution. *J Am Chem Soc* 1992; **114**: 3978-3980.
- [81] YE S, MARSTON G, MCLAUGHLAN JR, SIGLE DO, INGRAM N, FREEAR S, BAUMBERG JJ, BUSHBY RJ, MARKHAM AF, CRITCHLEY K, COLETTA PL, EVANS SD. Engineering Gold Nanotubes with Controlled Length and Near-Infrared Absorption for Theranostic Applications. *Adv Funct Mater* 2015; **25**: 2117-2127.
- [82] ZHANG Y, CUI Z, KONG H, XIA K, PAN L, LI J, SUN Y, SHI J, WANG L, ZHU Y, FAN C. One-Shot Immunomodulatory Nanodiamond Agents for Cancer Immunotherapy. *Adv Mater* 2016; **28**: 2699-2708.
- [83] ZHENG M, LIU S, LI J, QU D, ZHAO H, GUAN X, HU X, XIE Z, JING X, SUN Z. Integrating oxaliplatin with highly luminescent carbon dots: an unprecedented theranostic agent for personalized medicine. *Adv Matter* 2014; **26**: 3554-3560.
- [84] ZHU SJ, SONG YB, ZHAO XH, SHAO JR, ZHANG JH, YANG B. The photoluminescence mechanism in carbon dots (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): current state and future perspective. *Nano Research* 2015; **8**: 355-381.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 11.09.2017

Przyjęto: 26.09.2017

Aneta Ostróżka-Cieślik

Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec

e-mail: aostrozka@sum.edu.pl

tel: 322699820