



UNIVERSITY OF AMSTERDAM

UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Structured doping of upconversion nanosystems for biological applications

Wang, Y.

Publication date
2011

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Wang, Y. (2011). *Structured doping of upconversion nanosystems for biological applications*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Nanodeeltjes met daarin zeldzame aardmetaal ionen, in het Engels aangeduid als “*rare earth ions doped upconversion nanoparticles (UCNPs)*” hebben de unieke eigenschap dat ze laag-energetisch licht, in het nabij-infrarode (NIR) deel van het spectrum, kunnen omzetten in hoger-energetisch licht in het zichtbare deel van het optisch spectrum. Dit kunnen ze bovendien doen bij relatief lage excitatievermogens in tegenstelling tot de meeste alternatieve processen waarbij in het algemeen hoge piekvermogens van het inkomende (excitatie)licht nodig zijn om licht naar kortere golflengtes om te zetten. Door deze en andere superieure eigenschappen voor spectroscopische toepassingen zoals de fotostabiliteit en de mogelijkheid om de deeltjes te ontwerpen met een gewenste emissie golflengte, hebben ze in de afgelopen jaren veel aandacht getrokken in verschillende onderzoeksgebieden. De lage vermogens die nodig zijn voor het energie opconversie proces, in combinatie met de relatief grote diepte waarmee NIR licht kan doordringen in verstrooiend materiaal zoals weefsel zijn in het bijzonder belangrijk voor toepassingen in de biologie en geneeskunde. In deze disciplines wordt veel onderzoek gedaan naar de bruikbaarheid van de UCNP's voor toepassingen zoals detectie van specifieke structuren als tumoren, het maken van afbeeldingen en voor therapie.

Ondanks de vele inspanningen is de efficiëntie waarmee het licht kan worden omgezet tot nu toe het grootste probleem bij gebruik van de deeltjes voor (bio-)medische toepassingen, in het bijzonder als het gaat om *in vivo* toepassingen waarbij slechts beperkte excitatievermogens gebruikt mogen worden. Dit proefschrift beschrijft spectroscopisch onderzoek naar UCNPs gebaseerd op NaYF₄ en zeldzame aardmetalen met als doel nieuwe aanpakken te ontwikkelen waarmee deze efficiëntie verhoogd kan worden.

Hoofdstuk 1 geeft een overzicht van de meest recente ontwikkelingen in het onderzoek aan de fundamentele eigenschappen van UCNPs met lanthanide ionen. Hierbij wordt ingegaan op de technieken waarmee nanodeeltjes worden gemaakt, de oppervlaktechemie van nanodeeltjes, en de historie van UCNPs met betrekking tot hun toepassingen in verschillende (bio-)medische gebieden. **Hoofdstuk 2** beschrijft het onderzoek dat wij hebben gedaan aan de karakterisering van de op-geconverteerde fotoluminescente eigenschappen van NaYF₄:Yb³⁺,Er³⁺ en van NaYF₄:Yb³⁺,Er³⁺@NaYF₄ kern/schil structuren. De kern/schil structuur wordt beschouwd als een efficiënte manier

om de emissieintensiteit efficiënt te verhogen en om de stralende vervaltijd te verlengen. Echter, in **Hoofdstuk 2** laten we zien dat, wanneer het excitatievermogen hoog genoeg is, de intensiteit van de op-geconverteerde emissie van nanodeeltjes met alleen een kern sterker kan zijn dan die van de nanodeeltjes met een kern en schil structuur. We laten zien dat de verklaring voor dit gedrag gevonden kan worden in een door licht-geïnduceerd verschijnsel van het materiaal, het zogenaamde temperen. Door een studie aan dynamica van de luminescentie van de nanodeeltjes wordt het duidelijk dat de emissie van groen licht uit de kern gevoelig is voor verstoringen en daardoor snel gedoofd kan worden.

Materialen met nano afmetingen verschillen in twee belangrijke aspecten van bulk materialen. Als eerste kan kwantumopsluiting een kritische rol spelen zoals bijvoorbeeld duidelijk is geworden in onderzoek aan zogenaamde *quantum dots*. Voor zeldzame aardmetaal ionen is de De Broglie golflengte echter van de orde van 0.1 nm, en de effecten van kwantumopsluiting zijn derhalve minder belangrijk. Als tweede neemt de verhouding tussen de oppervlakte en volume dramatisch toe voor een nanodeeltje. Effecten die geassocieerd zijn met het oppervlak bepalen dus in hoge mate de spectroscopische eigenschappen van discrete luminescente centra in nanodeeltjes. Daar komt nog bij dat, om de deeltjes geschikt te maken voor biologische/biomedische toepassingen, de oppervlakte van de nanodeeltjes aangepast moet worden, wat onvermijdelijk de fotofysische eigenschappen van het resulterende nanoplatform zal beïnvloeden. Zulke effecten worden bestudeerd in **Hoofdstuk 3** waar we ons richten op de invloed van vibraties van organische moleculen waarmee NaYF₄ nanodeeltjes met daarin zeldzame aardmetaal ionen worden bedekt. In deze experimenten onderzoeken we spectroscopisch de rol van emissiedovende centra aan de oppervlakte, de luminescente centra aan de oppervlakte, de hoogfrequente vibraties van organische moleculen aan de oppervlakte, als ook de rol van de eigenschappen van de schil, de vermogensdichtheid van het excitatielicht, en het uitwisselen van liganden. Onze resultaten laten zien dat de hoogfrequente vibraties een belangrijke rol spelen in het energie opconversieproces, maar ook bij het temperen zoals dat optreedt door verhitting door de laser.

Met als doel de op-geconverteerde luminescentie van UCNPs te verbeteren, hebben wij een nieuw mechanisme ontdekt waarmee we de concentratie van activators kunnen verhogen. **Hoofdstuk 4** presenteert een strategie waarmee we de gebieden met zeldzame aardmetaal ionen ruimtelijk scheiden door het creëren van een sandwichachtige kern/schil structuur met daarin meerdere lagen. Deze structuur heeft twee doelen. Aan de ene kant beschermt de laag met alleen sensibiliserende Yb³⁺ ionen de luminescente ionen van de invloed van de omgeving, en brengt deze laag de geabsorbeerde NIR foton energie over

naar activatoren aan beide kanten van deze laag. Aan de andere kant, en zelfs belangrijker, minimaliseert deze laag ook de energieoverdracht tussen de activatoren zelf wat leidt tot een aanzienlijke verbetering van de concentratie drempel voor uitdoving. Wij laten zien dat een dergelijke gestructureerde mengstrategie de concentratie van de activatoren - in dit geval Er^{3+} ionen - kan verdubbelen. De resultaten van deze studies geven nieuwe mogelijkheden om rationeel de op-geconverteerde emissie te vergroten, vergemakkelijken de realisatie van biologische toepassingen van nanoplatforms waarin lanthanide ionen zijn opgenomen, en kunnen leiden tot nieuwe strategieën voor het verzamelen en omzetten van energie.

Fotodynamische therapie (PDT) is in de tachtiger jaren van de vorige eeuw in de kliniek gekomen als een medische technologie om in een vroeg stadium kanker te behandelen. PDT is gebaseerd op de effectieve lokalisatie van fotosensibilisatoren (PSs) in tumor weefsels en de selectieve vernietiging van deze weefsels na bestraling met licht. In **Hoofdstuk 5** wordt de toepassing van energie op-converterende nanoconjugaten voor PDT onderzocht. Er wordt een systeem voorgesteld dat zowel gebruikt kan worden om selectief bepaalde typen cellen in beeld te brengen, als ook om PDT mee uit te voeren. We hebben covalent gebonden UCNPs-PSs ontworpen en geconstrueerd die 540 en 650 nm als belangrijkste emissie banden hebben bij excitatie door een CW NIR lichtbron. De 540 nm band wordt gebruikt om PSs te exciteren voor een PDT behandeling, terwijl de 650 nm band tegelijkertijd gebruikt kan worden om de cellen in beeld te brengen.

De toepassing van de kern/schil structuur in UCNPs-PSs conjugaten voor PDT is niet triviaal omdat de efficiëntie van het platform, bestaande uit UCNPs-PSs en doelherkende moleculaire systemen zoals antilichamen, niet alleen afhangt van de intensiteit van het emissie licht. De laag die de schil vormt kan aan de ene kant deze emissie aanzienlijk verhogen door de emitterende ionen af te schermen van niet-stralend verval veroorzaakt door oppervlakte defecten en hoge-energie vibraties van moleculen aan de buitenkant van de UCNPs. Aan de andere kant vergroot een dergelijke schil ook de afstand tussen de energie donor en ontvanger, and belemmert daarmee excitatie van de fotosensibilisator door *Förster Resonance Energy Transfer* (FRET). In **Hoofdstuk 6** gebruiken we $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}@\text{NaYF}_4$ kern/schil UCNPs om UCNPs-PSs conjugaten te vormen. Onze resultaten laten zien dat er wat betreft het genereren van singlet zuurstof een optimale dikte is voor de schil. Deze dikte kan beschouwd worden als een compromis tussen de elkaar tegenwerkende effecten die de dikte van de schil heeft op de verhoging van de luminescentie en op de verhoging van FRET.