

NANOTAŞIYICILARIN KANSER HÜCRELERİNE AKTİF VE PASİF OLARAK HEDEFLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

METHODS USED IN ACTIVE AND PASSIVE TARGETING OF NANO CARRIERS TO CANCER CELLS

İsmail Mert ALKAÇ¹, Seda KESKİN², Burcu ÇERÇİ³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

ÖZET

Nanoteknolojideki gelişmelerle beraber her geçen gün artan kullanım alanı ve kolaylığı ile nanomalzeme temelli ilaç taşıma sistemleri; ilaç moleküllerinin tümör dokusuna hedeflenmesi, tümör hücreesindeki çoklu ilaç direncinin kırılması ve doza bağlı azalmış teröpatik etkinin iyileştirilmesinde potansiyel güçlü özelliklere sahiptir. Son yıllarda, birçok kanser türünü hedefleyen antikanser tedavi stratejilerinde, nanoteknolojiye dayalı yeni metotlar ve yaklaşımların geliştirilmesiyle nanomalzemelere karşı ilgi artmaktadır. Nanoteknolojideki gelişmelerin hızlı bir şekilde ilerlemesiyle birlikte nanomalzemelerin kanser terapötiklerine entegrasyonu ve kanser hücrelerinin yüzeylerinde bulunan belirteçlere spesifik hedeflenmesi kanser tedavisinde devrim niteliğinde iyileşmeler sağlamıştır. Nano taşıyıcı sistemlerinde ilaç yüklemesi sayesinde vücutta artan ilaç yüklenmesi nedeniyle oluşan toksisitenin azalmasını sağlayan iyileştirilmiş ilaç yarı ömür, kontrollü ve seçici ilaç salınımı için bileşenlerin boyutları, morfolojileri ve yüzey kimyaları çeşitli yöntemlerle değiştirilerek ilaç taşıma sistemleri yeniden tasarlanabilmektedir. Böylece özel yapım nanomateryaller, kanser hücrelerini öngörülebilir bir şekilde hedefleyerek yüklü ilaçları etkili bir şekilde kanser hücresine iletebilir. Şimdiye kadar, kanser tedavisinde nano ölçekli boyutları ve çok yönlü fizikokimyasal özellikleri nedeniyle geleneksel formülasyonlara göre hazırlanmış daha üstün farmakokinetik ve farmakodinamik profillere sahip akıllı ilaç salınım sistemlerinde kullanılması için polimerik nanomateryaller, metalik nanopartiküller, karbon bazlı materyaller, lipozomlar ve dendrimerler üretilmiştir. Bu derlemede, ilaç taşıma sistemlerinin oluşturulmasında temel olarak kullanılan nanopartiküller, miseller, karbon nanotüpler, dendrimerler, kuantum noktaları ve lipozomlar dahil olmak üzere çeşitli ilaç salınım sistemlerinin fizikokimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin avantajları ve dezavantajlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra pasif ve aktif taşıma olmak üzere iki farklı ilaç taşıma yönteminin kanser tedavisindeki uygulama alanları tartışılarak nanotaşıyıcı sistemlerin gelecekteki klinik çalışmalarda kullanımları açısından konuyla ilgilenenler için bir perspektif oluşturmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Nanoteknoloji, Kemoterapi, İlaç dağıtım sistemleri.

ABSTRACT

With the developments in nanotechnology, nanomaterial-based drug delivery systems with their increasing and ease of use, have powerful properties in targeting drug molecules to tumor tissue, breaking multi-drug resistance in tumor cells and improving the dose-dependent reduced therapeutic effect. In recent years, interest in nanomaterials has been increasing with the development of new methods and approaches based on nanotechnology in anticancer treatment strategies targeting many types of cancer. With the rapid progress of developments in nanotechnology, the integration of nanomaterials into cancer therapeutics and the specific targeting of markers on the surfaces of cancer cells have provided revolutionary improvements in cancer treatment. Due to drug loading in nanocarrier systems, drug delivery systems can be redesigned by changing the sizes, morphologies and surface chemistry of the components with various methods for improved drug half-life, controlled and selective drug release, which reduces the toxicity caused by increased drug loading in the body. Thus, custom-made nanomaterials can predictably target cancer cells, effectively delivering the loaded drugs to the cancer cell. So far, polymeric nanomaterials, metallic nanoparticles, carbon-based materials, liposomes and dendrimers have been produced for use in smart drug delivery systems with superior pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles prepared compared to conventional formulations due to their nanoscale dimensions and versatile physicochemical properties in cancer therapy. In this review, it is aimed to reveal the advantages and disadvantages of the physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of various drug delivery systems, including nanoparticles, micelles, carbon nanotubes, dendrimers, quantum dots and liposomes, which are used as the basis for the creation of drug delivery systems. In addition, the application areas of two different drug transport methods, passive and active transport, in cancer treatment are discussed, and it creates a perspective for those interested in the subject in terms of the use of nanocarrier systems in future clinical studies.

KEYWORDS: Nanotechnology, Chemotherapy, Drug delivery systems.

Geliş Tarihi / Received: 08.09.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 03.08.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Bio. İsmail Mert ALKAÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

E-mail: mert_alk@hotmail.com

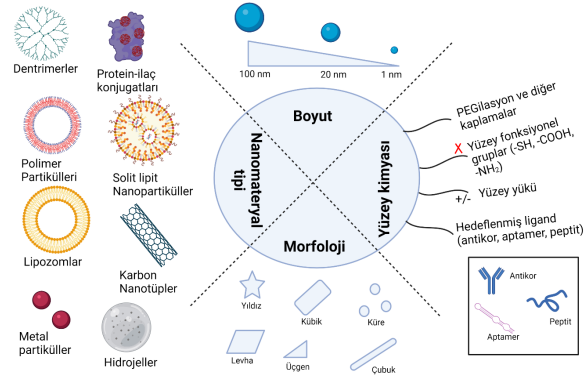
Orcid No (Sirasıyla) : 0000-0003-0847-7738, 0000-0002-4726-982X, 0000-0002-7477-1073

GİRİŞ

Kanser, moleküler düzeyde, birden fazla gen alt kümesi ile birlikte, onkojenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi çeşitli genetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmaları, farklı dokulara infiltrasyonları ve organ disfonksiyonlarına sebep olmaktadır (1). Kanser halen dünya çapında en önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Son yıllarda hastalığa yakalanma risk faktörlerinin azaltılma çabalarına rağmen, kanser prevalansı giderek artmaya devam etmektedir (2). Tümörler, büyümeleri için buldukları dokunun kan akışını koruyan ancak kusurlu ve aktif anjiyogenez özelliği gösteren vasküler yapıya sahiptir. Zayıf lenfatik drenaj ile birleştiğinde, bu kusurlu vaskülarizasyon gelişmiş geçirgenlik ve tutma (enhanced permeability and retention =EPR) özelliği olarak bilinen bir etkiye sebep olur (3).

Tümör mikroçevresinin doğal karmaşık düzeni ve P-glikoprotein (Pgp) varlığı, genellikle kullanılan ilacın tümör kütesine ulaşmasını önleyerek geleneksel kemoterapiye engel oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, terapötik ajanların in vivo verilmesinde, hepatik ve renal klirens, enzimoliz ve hidroliz yanısıra endozomal/lizozomal degradasyon gibi çeşitli fizyolojik engellerle karşılaşılır (4). Ayrıca, antikanser ilaçların etkinliğinin yetersiz olması ve diğer normal dokulara da hasar vermesinden dolayı kanser tedavilerinde başarısızlık ve kullanılan ilaçlarla yan etkilerin görülmesi gibi olumsuzluklarla karşılaşılmaktadır (5). Bu nedenle, kimyasal ajanları ve diğer terapötik materyalleri spesifik olarak tümör dokusuna taşıyabilen, sağlıklı dokuları koruyabilecek yeni terapötik tedavi yöntemlerine büyük ihtiyaç vardır. Nanomalzemeye dayalı tedavi, vücuttaki biyolojik engelleri aşarak gelişmiş bir ilaç taşınmasını ve kötü huylu dokuların/hücrelerin spesifik hedeflenmesini sağlar (6). Nanomalzemeler, tipik olarak 1-100 nm aralığında olup, organik, inorganik, lipid ve protein bileşiklerinden oluşurlar. Kimyasal bileşimleri, boyutları ve şekilleri ayarlanarak işlevsellikleri kontrol edilebilir (**Şekil 1**). İlaç salınımı için nano taşıyıcıların biyolojik sistemlerde ve klinikte kullanılmasının birçok avantajı vardır; (i)

antikanser ilaçların çözünürlük ve stabilite problemlerini aşmak; (ii) ilacın proteazlardan ve diğer enzimlerden ayrışmasını önlemek ve sistemik dolaşımında ilacın yarı ömrünü uzatmak; (iii) ilaç salınımını ve hedeflemeyi geliştirmek; (iv) kanserli bölgeleri hedefleyerek ilacın sürekli salınmasına yardımcı olmak ve (v) birden fazla kombine ilacın verilmesine olanak sağlayarak ilaç direncinin azaltılmasına yardımcı olmak (7).



Şekil 1: Kanser tedavisinde kullanılan çeşitli nanomalzemelerin tipi, boyutu, morfoloji ve yüzey kimyasına göre sınıflandırılmış gösterimi. BioRender.com tarafından yeniden uyarlanmıştır (6).

İLAÇ SALINIMINDA KULLANILAN NANOPARTİKÜLLER

İnorganik Nanopartiküller

Metal Nanopartiküller ve Metal Oksitler;

Metal ve metal oksit nanopartiküller, kontrol edilebilir boyut ve şekilleri, biyouyumlulukları ve yüzeylerinin kolay bir şekilde işlevsel hale getirilmelerinden dolayı ilaç taşıyıcı araçlar olarak en kullanışlı malzemelerden biridir. Ancak ilaç uygulamasından sonra vücutta toksisiteye neden olan metal birikimi nedeniyle kullanımları genellikle sınırlıdır. Bu nedenle dokularda birikebilecek toksisite endişelerini gidermek için ek çalışmaların yapılması gerekmektedir (6). Mangadlao ve ark. prostat kanserinin tedavisinde, floresan fotodinamik terapi (PDT) ilacını ve prostata özgü membran antijen (PSMA-1) ligandını, Ftalosiyenin (Pc4) ile kaplanmış altın (Au) nanopartiküller üzerine tutturarak, ilacın tümörde kalış süresini artırmayı hedeflemiştir (8). Fitofarmasötiklerle konjuge edilmiş Ag nanopartikülleri, kanser tedavisi için toksik olmayan salınım araçları, kontrast maddeleri ve fototerma maddeler olarak hizmet edebilir. Biyojenik Ag nanopartikülleri prostat ve kolon kanserine karşı kullanılabilir. Örneğin, Banu ve ark. Phoe-

nix dactylifera'nın polen özütü kullanılarak sentezlenen Ag nanoparçacıklarının meme kanseri üzerinde sitotoksik etkisini belirlemiştir (9). Diğer bir çalışmada ise demir oksit nanopartikülleri (IONP'ler), prostat kanserine karşı paklitaksel ilaç salınım sistemlerine özgü olarak geliştirilmiştir. Sonuçlar, demir oksit nanopartikülünün insan prostat kanseri hücre dizisi PC-3 tarafından etkili bir şekilde alındığını göstermiştir. In vitro manyetik rezonans görüntüleme, normal prostat epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında, PC-3 hücrelerinde demir oksit nanopartiküllerinin bağlanması arttığı görülmüştür (10).

Karbon Temelli Nanomalzemeler;

Karbon temelli nanomalzemeler geniş yüzey alanı, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kolayca değiştirilebilir yüzeylere sahip olması gibi çekici özelliklerinden dolayı kanserin görüntülenmesi, taşınması ve teşhisinde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır (11). Karbon nanomalzemeler arasında, karbon nanotüpler (CNT'ler) ve grafen kanser terapötik uygulamalarında yaygın olarak incelenmiştir. İlaçların kombine verilmesi için çok duvarlı karbon nanotüpler (MWCNT'ler) üzerine yapılan son araştırmalarda, ilacın kanserli dokuya salınmasının ve hücreler tarafından alınımının, çoklu ilaca dirençli kanser türlerinde tedavi etme potansiyeli sergilediğini ortaya koymuştur (12). Karbon nanotüplere, o tümöre özgü ligandlar, folik asit ve monoklonal antikör gibi birçok tümör türleri için spesifik hedef moleküller yüklenerek sadece kanserli hücreler tarafından alınması sağlanabilir (13). Grafen ve türevleri, ilaç ve gen salınımında, hücre görüntüleme, fototermal kanser tedavisinde ve biyoalgılama da yaygın olarak kullanılan önemli bir malzeme sınıfını içermektedir (14). Örneğin, oral skuamöz hücreli karsinomun hipoksi aracılı kemo direncini ortadan kaldırmak için platin yüklü, polietilen glikol ile modifiye edilmiş grafen kuantum noktaları (GPt) kullanılmıştır. Test edilen glikol ile modifiye edilen grafen kuantum noktaları, oral skuamöz hücreli karsinom ksenograft fare tümör modelinde minimal sistemik ilaç toksisitesi ile tümörün büyümesi üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir (15).

Kuantum Noktaları;

Kuantum noktaları (QDs), çapı 2 ila 10 nm arasında değişen 10-50 atomdan oluşan inorganik floresan yarı iletken nanoparçacıklardır

(16,17). Biyolojik sistemlerde optik görüntü uygulamasında geniş çapta kullanım alanına sahip olup, bozulma ve değişiklik olmaksızın aylarca stabil kalabilmektedirler (16). Ayrıca, tümör hücresi etiketlemesinde spesifik belirleme elde etmek için hedeflenen ligandlar kuantum noktalarına eklenebilirler (17). Yakın kızılötesi (NIR) optik görüntüleme cihazlarının yardımıyla, QDs tabanlı tümör görüntüleme ve tedavisi, daha derin dokularda uygulamaya izin vererek, organlarda cerrahi işlemler için optik kılavuz olarak kullanılabilir (18).

Mezoporlu Silika Nanomalzemeler;

Mezoporlu silika nanomalzemeler (MSN'ler), geniş yüzey alanı, tekdüze gözeneklilik, stabilite, düşük toksisite ve dar boyut dağılımı gibi yüzey özelliklerinden dolayı başka bir ilaç salınım taşıyıcısı sınıfı olarak ortaya çıkmıştır (19). Mezoporlu silika nanomalzemeler, uygulanan doz üzerinde kontrollü, endojen veya eksojen uyarıların varlığında gözeneklerdeki ilaç hedef bölgelere salabilirler. Ayrıca, tümör mikroçevresi normal dokulardan biraz daha asidik özellikte olduğundan, ilacı pH'a duyarlı olarak salabilmektedirler (6).

Organik Nanomalzemeler

Organik nanomalzemeler biyoyumlu özellikte olup, biyolojik olarak canlı sistemlerde parçalanabildikleri için biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır (20). Lipozomlar, polimerik nanopartiküller, dendrimerler ve miseller gibi birçok organik nanotaşıyıcı türü geliştirilmiştir.

Lipozomlar;

Lipozomlar, sulu bir iç fazı çevreleyen sentetik veya doğal bir çift fosfolipid tabakasından oluşan küresel veziküllerdir. Lipozomların yapısı, hidrofobik/hidrofilik ilaçları veya diğer küçük molekülleri, lipit çift tabakasını veya sulu çekirdeği kapsülleyecek şekilde tasarlanabilir (21). İlaçların dolaşım süresini uzatmak ve çevre sağlıklı dokulardaki toksisiteyi azaltmak için lipozom bazlı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Buna uygun olarak, bu araçlar biyoyumluluk, kendi kendine montaj ve yüksek ilaç taşıma yüklemesi dahil olmak üzere türlü avantaj sunar (22). Son 20 yıl içerisinde, kapsüllenmiş ilaçların terapötik indeksini geliştiren lipozomların biyomedikal uygulamalarında büyük bir ilerleme kaydedilmiştir (23).

Polimerik Nanopartiküller;

Polimerik nanopartiküller, çapı 1 µm'den küçük olan, terapötik moleküllerin polimer matrisinde kapsüleneceği, adsorbe edileceği veya konjuge edileceği koloidal yapıdaki nanopartiküllerdir. Bu nanopartiküller, sentetik ve doğal polimerler kullanılarak sentezlenebildiklerinden, ilaç salınım uygulamalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (24). Ayrıca ayarlanabilir ilaç salım kinetiklerine sahip olduklarından ticari önem kazanmışlardır.

Dendrimerler;

Dendrimerler, çok değerlikli fonksiyonel uç gruplara sahip sentetik 3D (üç boyutlu), çok dallı, küresel ve tek dağımlı nanopolimerik yapılardır. Bunlar tipik olarak terapötik ilaçları ve görüntüleme parçalarını birleştirmek, kompleks hale getirmek veya kapsüllemek için iyi tanımlanmış yapı iskelesi veya nano kaplar olarak kullanılır (25). Bu yapılar poli-amid amin (PAMAM), poli-propilenimin veya poli(aril eter) gibi makromoleküller kullanılarak da üretilebilirler. Dallanmış monomer birimlerine bağlı halde bulunan şekil, büyüklük, boyut ve polarite gibi moleküler özelliklerini kontrol etmek mümkündür (26). Dendrimer dallarının, farklı moleküler ağırlıkta ve uygun yüzey işlevselliğine sahip olmaları, ilaç salınımı için taşıyıcı olarak kullanımlarını kolaylaştırmıştır (27).

Miseller;

Polimerik miseller, nanoboyutları, yüzey kimyalarının kolay manipülasyona uğraması, çekirdek işlevsellikleri ve bunun yanında üretim kolaylıklarından dolayı suda çözünemeyen ajanların vücuda verilmesinde kullanılabilirler (4). Miseller, docetaxel (DOC), paklitaksel (PTX), kamptotesin ve dequalinium (DQA) gibi kemoterapötik ajanların taşınabilmesi için hidrofobik bileşiklerin güçlü bir nano kabı olarak kullanılabilen bir iç çekirdeğe sahiptir (18). Polimer miseller hidrofilik kabukları sayesinde retiküloendotelial sistemin tanınmasından kaçmada ve ilaçların kanda dolaşım süresini uzatmada önemli bir rol oynar (28). Ayrıca tümör bölgelerindeki vasküler yoğunluk, heterojenite, interstisyel sıvı basıncı ve tümör interstisyumundaki makromoleküllerin taşınması gibi fizyolojik faktörler, misel ekstrasvazyonlarının boyutundan sorumludur (29).

İLAÇ HEDEFLEME STRATEJİLERİ

Herhangi bir terapötik etkiyi elde etmek için nanopartikül tasarımıyla ilgili iki temel prensip vardır. Bunlardan birincisi, kullanılacak nanopartikül vücuttaki dolaşımı sırasında minimum aktivite göstermeli veya hacim kaybı ile hedeflenen bölgelere ulaşabilmelidir. İkincisi ise, ideal kontrollü bir salınım mekanizması ile tümörü çevreleyen sağlıklı dokuyu etkilemeden istenen kanserli hücreleri seçici olarak hedefleyebilmeli ve öldürebilmelidir (30). Antikanser ilaç tedavisinin etkinliği, sadece uygulanan ilaç uygun dozajda olduğunda ve hedeflenen kanser hücrelerinde maksimum aktivite göstermesiyle ortaya konabilir (6). Bu nedenle, tümör hücrelerini hedeflemek için kullanılan nanomateriyallerin, tümör hücrelerine transfer olmaları ve onların etrafındaki lokal ilaç konsantrasyonunu artırarak, sağlıklı hücrelere yönelik potansiyel toksisiteyi azaltma kapasitesine sahip olmaları gereklidir (31). Nanomalzemelerin hedeflenen dokulara verimli bir şekilde taşınması, yaygın kullanılan pasif ve aktif hedefleme olarak adlandırılan iki yöntemle mümkündür (32).

Pasif Hedefleme

Tümör bölgesinde, agresif damarlanma sürecinde vasküler bariyer bozulduğundan, bu durum **Şekil-2'**de gösterildiği gibi, tümör dokusunda nano taşıyıcıların birikmesini sağlar (33).

Tümör damarlarındaki endotelial hücreler arasındaki mesafeler, tümör tipine, lokalizasyonuna ve ortama bağlı olarak 200 ila 2000 nm arasında değişkenlik gösterebilir. Ayrıca, lenfatik sistemin fonksiyonunun zayıflamış olması nedeniyle, nanopartiküller tümör interstisyumunda biriktiğinden, kolayca tümör bölgesinden temizlenemezler (34). Oluşan bu durum pasif taşımanın temelini teşkil eden EPR etkisi olarak bilinir (6). İlacın hedeflenen tümör dokusuna bırakılması için dolaşımında uzun süreli kalması gereklidir. Pasif taşıma, EPR etkisi ile o ilacın tümör bölgesindeki birikimini ve uzun süreli dokuda kalmasını sağlar. Nano taşıyıcıların tümör dokusundaki bu birikimleri, partikül boyutu, şekli (morfoloji), yüzey yükü ve yüzey kimyası gibi fizikokimyasal özelliklere bağlıdır (35). Ayrıca, nanomateriyal-ilaç formülasyonunun biyolojik sistemlerde dağılımı, kan perfüzyonundan, sistemik yol boyunca biyomoleküllerle pasif etki-

leşimlerden ve fagositoz veya renal klirens gibi immünolojik klirens süreçlerinden etkilenir (36). Bu yüzden nanopartiküllerin boyutu 10 nm ile 200 nm arasında olmalıdır, böylece retikülo-endotelyal sistemde yakalanan makrofajlardan kaçacak kadar küçük ve kapilerlere sızmasını önleyecek kadar büyük olma avantajı sağlar (30).

Nanopartiküllerin yükleme (37) ve pegilasyon (38) gibi diğer bazı doğal yapılarından kaynaklı özellikleri de pasif hedefleme için önemlidir. Pozitif yüklü lipozomlar, hücreler üzerindeki anyonik fosfolipidler ve katyonik lipozomlar arasındaki elektrostatik etkileşimlerle tümör endotel hücrelerine bağlanabilir (39, 40). Pegilasyon, nanopartiküllerin veya diğer moleküllerin polietilen glikol (PEG) zincirlerini bağlanması veya kaplanması sonucu oluşan modifikasyonudur ve bu durum nanopartiküllerin yarı ömrünü artırabilir. Yapılan çalışmalar, PEG ile modifiye edilmiş lipozomların ve misellerin, tümörde gelişmiş pasif hedefleme etkisi sergileyerek, tümör taşıyan farelerde kan dolaşımından daha yavaş klirens hızının etkili foto dinamik terapi (PDT) aktivitesine yol açtığını göstermiştir (38, 41).

Tümör hücrelerinin pasif hedeflenmesine yönelik başarılı uygulamalar hakkında birkaç çalışma vardır (6). İlk olarak FDA (Gıda ve İlaç İdaresi, Amerika Birleşik Devletleri Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bakanlığı'nın Ulusal Ajansı) onaylı nano ilaç, HIV ile ilişkili kaposi sarkom tümörüne ve yumurtalık kanserine karşı hedeflenen PEG'lenmiş lipozom tuzaklı doksorubisin'den (DOX) oluşan bir ajandır. Doksorubisinin lipozom içine hapsedilmesi, ilacın hücrenel ve sistemik toksitesinde önemli bir azalmaya yol açarak, ilaç için gelişmiş farmakokinetik, kontrollü biyo dağılım ve salınımı ile sonuçlanmıştır (42). Lipozoma hapsolmuş sitarabin-daunorubisin kombinasyonundan (CPX-351 Vyxeos™) oluşan FDA onaylı yeni bir nano-ilaç formülasyonu, yeni tanı konmuş akut miyeloid lösemi riski taşıyan hastalarda ilacın serbest formu için 6.0 aylık sağkalım ile karşılaştırıldığında 9.6 aylık genel sağkalım göstermiştir (43). Bunlar dışında birçok nano-ilaç formülasyonu da onaylanmış ve kanser terapötiklerine yönelik yeni yöntemlere yolaçmıştır (42).

Pasif hedefli yaklaşımların terapötik etkinliği, farklı tümörler içinde görülen EPR etkilerinin heterojenliği ile sınırlıdır. Şiddetli tümörlü hü-

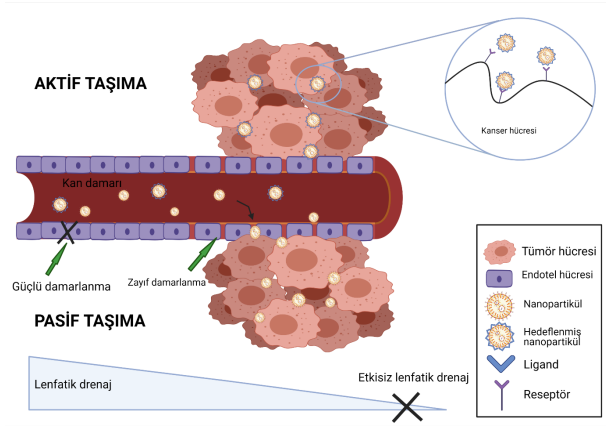
re büyümesinden kaynaklı değişken endotel boşlukları nedeniyle, nanopartiküllerin hedef alandan homojen olmayan bir şekilde damar dışına çıkması ve çevre dokuya yayılması ile sonuçlanabilir (44). Bu heterojenite, pasif hedeflemeye başka bir karmaşıklık durumuna yol açar. Benzer şekilde, damar dışına çıkmanın ve çevre dokuya yayılmanın, sadece geçirgenliğe değil, aynı zamanda tümör bölgesi etrafındaki kan akış hızına da bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu vaskülarizasyon, tümör hücreleri içinde ve kendi aralarında uzamsal/zamansal heterojenite sergileyerek pasif hedeflemeye başka bir zorluk seviyesi ekler (45). EPR tabanlı pasif hedeflemenin, temel hedefleme mekanizması olması ve in vivo çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, yine de çeşitli kullanım sınırlamalarına sahiptir. Bazı tümörler özellikle erken evrelerde EPR etkisi göstermeyebilir. Ayrıca, tek bir tümörde bile, vasküler geçirgenlik baştan sona tek tip değildir, bu nedenle EPR etkisine dayalı nanoparçacık sınırlı faaliyet gösterebilir (46). Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek ve daha verimli hedefleme elde edebilmek için aktif hedefleme ile fiziksel kuvvetle etkinleştirilebilir hedefleme mekanizmaları geliştirilmiştir.

Aktif Hedefleme

Biyolojik engellerin etkisini iyileştirmek ve bağışıklık engelini en aza indirgeyebilmek için bu nano ilaç formülasyonlarına ek bir hedefleme işlevselliğine ihtiyaç vardır. Bu durum aktif hedeflenmeye işaret eder (6). Ligand aracı hedefli yaklaşım olarak da bilinen aktif hedefleme, afiniteye dayalı tanıma, tutma ve hedeflenen hücreler tarafından kolaylaştırılmış alımı içerir ve nanomateryal tabanlı akıllı, hedefli sistemler, ligandların hedef antijenlerle etkileşme özelliklerini kullanır (Şekil 2) (35). Pasif hedefleme ile karşılaştırıldığında, aktif hedeflemenin, gelişmiş tümör hedefleme ve genellikle reseptör aracılı endositoz yoluyla birikim potansiyeli özellikleri öne çıkar (30). Aktif hedeflemeye yönelik kimyasal afinite, reseptör-ligand bazlı etkileşimler, yük bazlı etkileşimler ve substrat molekülleri ile kolaylaştırılmış motif bazlı etkileşimler gibi farklı spesifik moleküllerle etkileşimler temeline dayanmaktadır (3, 47). Çeşitli biyomoleküller, antikolar, proteinler, nükleik asitler, peptitler, karbonhidratlar ve vitaminler gibi küçük organik moleküller hedefleme amacıyla ligand ola-

rak kullanılabilir (48, 49). Genellikle, hedefleme-ye dayalı yaklaşımlar, kanser ve normal hücreler arasındaki substrat moleküllerinin ekspresyonundaki ince yapısal farklılıklardan yararlanır. Örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptörü (epitelyal doku gelişimi ve homeostazdan sorumlu EGFR), kanser hücreleri büyüüp kuvvetli bir şekilde bölündükçe kanserli hücrelerde normal hücrelere göre aşırı ifade edilir (50). Hücre yüzeyindeki bu konsantrasyon farkı, EGFR'yi aşırı eksprese eden kanser hücrelerini hedefleyen çalışmalarda temel stratejiyi oluşturmaktadır (51).

Aktif hedefli kanser terapötiklerinin etkili kullanımını için optimize edilmesi gereken birçok faktör vardır. Nanopartiküller üzerindeki ligand yoğunluğu, substrata yönelik aviditenin gücünü belirler, bu nedenle nanopartiküllerin yüzeyindeki ligandları konjuge etmek için kullanılan yaklaşımlar, hedeflenen sistemlerin kritik yönleridir. Genel olarak, kovalent konjugasyon yöntemleri kullanılmıştır, ancak afinite kompleksleri kullanan fiziksel absorpsiyonlu sistemlerden de etkili bir şekilde yararlanılabilir (52). Bu konjugasyonun kritik yönü, fizyolojik çevre tarafından sunulan olumsuzluklar sırasında konjuge ligandların stabilitesini korumaktır ve bunu başarmak için çeşitli yaklaşımlar öne sürülmüştür (35). Bunlardan birisi pegilasyon (PEG) kullanımıdır. Pegilasyon nanopartikülün yarı ömrünü artırmaya rağmen, aktif hedefleme yöntemleri için PEG miktarı dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Çünkü fazla PEG daha küçük ligandları maskeleyebilir ve böylece ligandların reseptör ile etkileşime girmesini engelleyebilir. Hedefleme ligandı, bu durumun önlenmesinde PEG grubunun terminaline yerleştirilebilir (35). Ayrıca daha az sayıda ligand, reseptör-ligand etkileşimini azaltabileceğinden ve fazla serbest ligandlar bağlanma inhibisyonuna yol açabileceğinden, sistemin etkinliği aynı zamanda nanopartikülün yüzeyinde bulunan ligandların sayısına da bağlıdır. Taşıyıcı-ligand oranının transfer verimliliğindeki etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, nanopartikül alımının, yüzeydeki ligand sayısı ile doğrudan ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Yüzeyde daha yüksek transferrin içeren nanopartiküller, daha verimli ve aktif hedefli dağıtım sistemlerine yol açan gelişmiş reseptör-ligand etkileşimleri ile bağlanmayı arttırmıştır (53).



Şekil 2: Aktif ve pasif hedeflemenin gösterimi. BioRender.com tarafından yeniden uyarlanmıştır (54).

İLAÇ SALINIM SİSTEMLERİ

Redoksla aktive olan ilaç salım mekanizmasında; kanser hücrelerinin (peroksitler, glutasyon peroksidad (GSH) ve serbest radikaller) içindeki ve çevresindeki oksitleyici ve/veya indirgeyici ortamla temas halinde reaksiyona giren ve kimyasal bağ bölünmesine uğrayan fonksiyonel gruplar içeren redoksa duyarlı bir nanotaşıyıcı ifade edilir (55, 56). Oluşan kimyasal değişiklikler ayrıca polimerin hidrofobitesinde değişikliklere yol açarak, nanopartiküllerin bütünlüğünü değiştirebilir ve böylece ilaç kargosunun salınmasına neden olur. Örneğin, poli (propilen sülfür) polimer nanopartiküllerinde disülfür bağları, redoksa duyarlı bir motif olarak hareket eder ve H_2O_2 (hidrojen peroksit) ile reaksiyona girdikten sonra, nanopartiküllerin çökmesine ve dolayısıyla ilaç salınımına neden olan polimerlerin hidrofobikliğinde bir değişikliğe yol açar (57).

pH aracılı ilaç salımında ise; tümör dokularının hücre dışı mikroçevresi, glikolizin neden olduğu laktik asit nedeniyle asidiktir. Çalışmalar, tümör metastazı veya gelişimi sırasında pH değerinin 7,4 fizyolojik pH'tan yaklaşık 6,5'e düştüğünü göstermektedir (58). Patolojik hücreler ve normal hücreler arasındaki pH profilindeki bu fark, kontrollü ilaç salınımı için kullanılabilir. Bunların yanı sıra, manyetik alanda üretilen ısı (59), ışıkla indüklenebilir sistemler (60), ultrasonla indüklenebilir sistemler (61) ve elektrokimyasal olarak tetiklenen (62) kontrollü ilaç salınımı dahil olmak üzere diğer uyarıcılar kontrollü salınım için inceleme sahası olmuştur.

Hedeflendirme Ajanı Tipleri

Hedeflendirme ajanları proteinler (temel olarak antikolar ve fragmanları), peptidler, nükleik asitler (aptamerler), küçük moleküller ya da diğerleri (vitaminler/karbonhidratlar) olarak sınıflandırılırlar (63). Monoklonal antikolar (mAbs) nanopartiküllerin hedeflendirilmelerinde yaygın bir biçimde taşıyıcı moleküller olarak kullanılmalarına rağmen, boyutlarının büyük olması, nanopartiküllere konjuge edilmelerinde yaşanan zorluklar ve kısıtlamalar kullanımlarını zayıflatmaktadır (64). Bu amaçla peptidler de dahil olmak üzere daha küçük boyutlu ligandlar son zamanlarda çok daha büyük bir ilgi odağı haline geldiğinden, multifonksiyonel nanopartikül tasarımında kullanılabilecek antikör-bazlı, peptid-bazlı, küçük molekül-bazlı, aptamer-bazlı hedeflendirme stratejilerinin potansiyel faydaları ve dezavantajları detaylı bir şekilde incelenmiştir. 1990'ların başından itibaren ortaya çıkan aptamerler; peptidler, proteinler, ilaçlar ve hatta tüm hücreler gibi nükleik asit olmayan hedef moleküllere yüksek afinite ve özgüllükle bağlanma kabiliyetine sahip tek sarmallı DNA veya RNA'dır (65). Antikolar, peptitler, küçük moleküller ve aptamerlerin tümü ligandların rolünü oynayabilir. Bunun yanı sıra antikolar, hedefleri için yüksek afiniteye sahip olsalar bile, bağışıklık tepkileri ile ilişkilidir. Peptitlerin enzimatik bozunması, kendi in vivo uygulamalarına direnç gösterir. Ayrıca, küçük moleküller böbrekler tarafından kolaylıkla elimine edilebilir ve kanser hücrelerine nispeten daha düşük hedefleme seçiciliği sergileyebilir. Aptamerler daha yüksek nanomolar aralıkta ayrışma sabiti (Kd) değerlerine sahip bağlanma afinitelerine sahiptir. Tek sarmallı DNA veya RNA'dan oluştuklarından, immünojenite ve toksisite çok düşüktür ve kolaylıkla depolanabilirler (66).

Aptamerlerin çeşitli benzersiz özellikleri, onları farklı moleküler biyoloji uygulamalarında özellikle potansiyel farmasötik ajanlar olarak kullanım için çekici araçlar haline getirir. İlk olarak, çoğu aptamer, yüksek afiniteye sahip hedeflere bağlanır ve piko ile nanomolar aralıkta tipik ayrışma sabitleri gösterir. Aptamerler için bağlanma bölgeleri, şu anda mevcut birçok farmasötik maddeye benzer antagonistik

aktivite ile sonucu oluşan hedef moleküllerin (enzimler dahil) yarıklarını ve oluklarını içerir. İkincisi, aptamerler geniş bir sıcaklık ve saklama koşulları aralığında yapısal olarak stabildir ve benzersiz üçüncül yapılarını oluşturma kabiliyetini korurlar. Üçüncüsü, monoklonal antikolar üretmek için gereken pahalı ve yoğun iş gerektiren biyolojik sistemlerin aksine aptamerler kimyasal olarak sentezlenebilir. Dördüncüsü ise, aptamerler esas olarak nükleik asit bazlı bileşikler olduklarından, hedef moleküllere olan biyolojik adaptasyonları muhtemelen orta düzeyde veya hiç toksisite ile olmayacaktır. Tüm bu genel özellikler, aptamerlerin ilaç keşif araştırmalarında nispeten özel kılmaktadır (67).

Monoklonal antikolar (mAb'ler), çok sayıda hastalığı (örneğin onkoloji, iltihaplanma, otoimmün hastalıkları vb.) tedavi etmek için kullanılan en önemli terapötik protein sınıflarından biridir. Monoklonal antikör teknolojileri, yeni ilaç hedeflerinin tanımlanması ve yeni antikör gelişimi için önemli bir engel teşkil ettiğinden, giderek artan güvenlik profillerine sahip ilaçlar geliştirmek için gelişmeye hızla devam etmektedir. Daha iyi hasta uyumu, maliyet tasarrufu ve yaşam döngüsü yönetimi için antikör formülasyonları geliştirmede birçok fırsat vardır. Buna örnek olarak subkutan formülasyonları verebiliriz. Bununla birlikte, mAb bazlı ilaçların da klinik kullanımlarını etkileyen sınırlamaları vardır; en belirgin zorluklar, kümelenmeye ve protein denatürasyonuna yol açabilecek üretim, nakliye ve depolama sırasında kısa farmakokinetik özellikleri yanında stabilite sorunlarıdır. Uzun etkili protein formülasyonlarının geliştirilmesi, protein stabilitesini korumalı ve uzun süreli yeter miktarda büyük bir doz verilmelidir. Etkinliği geliştirmek ve mAb'lerin klinikteki kullanımlarına yönelik uygulama aralığını genişletebilmek için antikörlerin formülasyonlarını ve dozaj formlarını geliştirmede birden fazla strateji izlenmektedir (68). Nanomalzemeler kullanılarak oluşturulmuş birçok hedefli ya da hedefsiz ilaç salınım sistemleri çeşitli faz aşamalarına kadar gelmiş ve ticari olarak da üretilmiş durumdadır (69). Bu zamana kadar yapılan çalışmalardan bazıları **Tablo 1**'de gösterilmiştir (70 - 73).

Tablo 1: Kanser tedavisi için tasarlanmış örnek ilaç taşıma sistemleri (70-73).

	Teslimat Aracı	Teröpatik Ajan	Teröpatik Ajan Etki Mekanizması	Uygulama
ORGANİK NANOPARTİKÜLLER	PEGillenmiş lizin dendrimer nanopartikülleri	Gemcitabine	Hücre döngüsü ilerlemesinin bloke edilmesi yoluyla antiproliferatif özellikler	Meme kanseri tedavisi
	Polimerik miseller	Doxorubicin	İlaç salınımı	Akciğer kanseri tedavisi
	Silika nanopartiküller	Doxorubicin	İlaç salınımı	Servikal, meme ve Böbrek kanserleri tedavisi
	Katyonik lipozomlar	CRISPR/Cas9	Mutasyona uğramış tümör genlerinin düzeltilmesi	Pankreas kanseri tedavisi
İNORGANİK NANOPARTİKÜLLER	Bakır sülfür nanopartikülleri	Doxorubicin	ROS üretimi, topozomeraz II'nin inhibisyonu, gen ekspresyonunun bozulması	Lenfoma tedavisi
	Altın nanokafesler	Doxorubicin	ROS üretimi, topozomeraz II'nin inhibisyonu, gen ekspresyonunun bozulması	
	PEGillenmiş Fe ₃ O ₄ nanopartiküller	Gemcitabin	Hücre döngüsü ilerlemesinin bloke edilmesi yoluyla antiproliferatif özellikler	Pankreas duktal adenokarsinomu
	Pt kompleksi/Au-Fe ₂ O ₃ /Herceptin	Herceptin	Hedefli kemoterapi	Her2 pozitif meme kanseri hücreleri
	Au-Fe ₃ O ₄ /EGFR antikor	EGFR antikor	Biyogörüntüleme	İnsan epitelial karsinom hücrelerinin hedefli biyogörüntüleme
	MnFe ₂ O ₄ -NaYF ₄ /folik asit	Folik asit	Hedefli multimodal görüntüleme ve tedavi	Hedefli fototermal tedavi ve insan özofagus karsinom hücrelerinin görüntülenmesi
	Folik asit/polistiren/Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ /DOX	Doxorubicin	Hedeflenen ilaç salınımı	Kanser hücrelerinde ilaç dağıtımı
	Gümüş nanopartiküller	Kamptotesin	İlaç salınımı	Servikal (HeLa) kanseri
	DOX@PVP-AuNP	Doxorubicin	Akciğer kanseri hücrelerinde erken ve geç apoptoz indüksiyonu ve tümör baskılama genlerinin yukarı regülasyonu	Akciğer kanseri

NANO İLAÇ SALINIMINDAKİ ZORLUKLAR

Nanomalzemelerin kullanımı ve ilaç salınım alanındaki son gelişmelerle birlikte kanser tedavisi ve sürecin yönetiminde büyük zorluklar ortaya çıkarmıştır. Nanomalzemelerin fizikokimyasal özellikleri biyolojik sistemlerdeki biyoyumluluk ve toksisitede önemli rollere sahiptir (74). Bu nedenle, nanotaşıyıcıların sağlıklı hücrelerde potansiyel istenmeyen toksisitesinden kaçınmak için ilaç salınım mekanizmasında nanomalzemelerin sentezi ve karakterizasyonunun dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmesi gerekir (7). Ek olarak, bu nanotaşıyıcılar biyomoleküllerle etkileşime girdiğinde protein bir korona oluşturarak kümeleşme eğilimi gösterdiğinden, bu durum nanotıp formülasyonlarının düzenli işlevini bozar ve onları kanser hücrelerinin büyümesini kontrol etmede etkisiz hale getirebilir (42). Fizikokimyasal özelliklerle ilişkili nanomateryal depolama ve stabilitenin de farmakolojik performansları üzerinde etkisi olabilir (75, 76). İlaç salınımindaki diğer bir zorluk ise insan sağlığı için güvenlik sorunudur. Nanotaşıyıcıların kanser tedavisinde kullanılması, istenmeyen biyolojik etkileşimler yoluyla istenmeyen toksisiteye neden olabilir (77). Birkaç çalışma, nanotaşıyıcıların toksisitelelerinden dolayı dokularda zararlı özelliklerini

ortaya çıkarmıştır (78, 79). Bu nedenle, nanotıpın diğer bir dalı olan 'Nanotoksikoloji', nanopartiküllerin biyolojik dokulardaki toksisitesinin değerlendirilmesinin önünü açan önemli bir araştırma sahası olarak karşımıza çıkmaktadır.

Son yıllarda malzeme bilimi ve nanoteknolojideki gelişmelerin, nanomalzemelere dayalı ilaç salınım sistemlerinin gelecekteki kanser tedavi stratejilerini ve biyoteknolojik ürün endüstrisinin pazarını değiştireceği kaçınılmazdır. Nanopartiküller, polimerlerden veya lipitlerden yapılmış katı koloidal matris benzeri partiküllerdir. Genellikle lipozomlar gibi intravenöz yolla uygulandıklarından, terapötik veya görüntüleme ajanlarının o tümör dokusuna hedefli verilmesi için geliştirilmişlerdir. Nanomalzeme gelecek vaat eden terapötik molekülleri hastalıklı bölgelere etkili bir şekilde taşıma özelliğine sahiptirler.

Moleküllerin dış yüzeylerinin hedefleyici ligandlarla kaplanması ve o dokuya özgü reseptörlerle farklı etkileşimlere girmesi, hastalıklı dokulara transfer yeteneklerini arttırmaktadır. Bu nedenle hedefe yönelik kanser tedavileri, geleneksel sistemik kemoterapinin toksisitesini azaltmak ve tedavi yanıtının eksikliğini önlemek için kolaylık sağlar. Terapötik moleküllerle kombine hedeflenmiş lipozomlar, miseller, karbon nanotüpler ve dendrimerler, *in vivo/ in vitro* çalışmalarda dikkat çeken antikanser potansiyel etkiler sergilemiştir. Bu durum nanomalzemelerin biyoyumlulukları nedeniyle klinik tedavide kullanıma uygun olabilecekleri fikrini akıllara getirmektedir. Bu nanotaşıyıcılar, biyolojik ortamlarda bağımsız ve farmakolojik olarak seçici özelliklerde tasarlanabilir. Ayrıca nanomalzemeler, kemoterapide önemli bir problem olan çoklu ilaç direncini tersine çevirme kapasitesine sahiptir. Tümörlerle spesifik etkileşime girebilen nanosistemler, daha önce mevcut olmayan görüntüleme ve tedavi seçenekleri sağlayarak terapötik bileşiklerin tümörlere verilmesinde kolaylık sağlayabilir.

Nano bazlı kanser terapötiklerinin sayısız avantajına rağmen, nanoformülasyonlarının toksisitesi ve *in vivo/ in vitro* davranışlarının tam anlaşılabilmesi nedeniyle nanotıp açısından klinik deneylerde büyük zorluklar yaşanmaktadır. Bu problemleri ortadan kaldırabilmek için akıllı ilaç tasarım yoluyla yeni nesil nanotıpta kul-

lanılan materyallerde iyileştirmenin mümkün olabileceği, ayrıca gelecekteki nanoteknolojik gelişmelerin kanser tedavisinde efektif yönetim stratejileri sağlayabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Sarkar FH, Banerjee S, Li Y. Pancreatic cancer: Pathogenesis, prevention and treatment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224:326–36.
- You W, Henneberg M. Cancer incidence increasing globally: The role of relaxed natural selection. *Evol Appl*. 2018;11:140–52.
- Byrne JD, Betancourt T, Brannon-Peppas L. Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1615–26.
- Wiradharma N, Zhang Y, Venkataraman S, Hedrick JL, Yang YY. Self-assembled polymer nanostructures for delivery of anticancer therapeutics. *Nano Today*. 2009;4:302–17.
- Pulkkinen M, Pikkarainen J, Wirth T, et al. Three-step tumor targeting of paclitaxel using biotinylated PLA-PEG nanoparticles and avidin-biotin technology: Formulation development and in vitro anticancer activity. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;70:66–74.
- Navya PN, Kaphle A, Srinivas SP, Bhargava SK, Rotello VM, Daima HK. Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Converg*. 2019;6:1–30.
- Navya PN, Daima HK. Rational engineering of physicochemical properties of nanomaterials for biomedical applications with nanotoxicological perspectives. *Nano Converg*. 2016;3:1.
- Mangadlao JD, Wang X, McCleese C, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Targeted Gold Nanoparticles for Theranostics of Prostate Cancer. *ACS Nano*. 2018;12:3714–25.
- Banu H, Renuka N, Faheem SM, et al. Gold and Silver Nanoparticles Biomimetically Synthesized Using Date Palm Pollen Extract-Induce Apoptosis and Regulate p53 and Bcl-2 Expression in Human Breast Adenocarcinoma Cells. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186:122–34.
- Ahmed MSU, Salam A Bin, Yates C, et al. Double-receptor-targeting multifunctional iron oxide nanoparticles drug delivery system for the treatment and imaging of prostate cancer. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:6973–84.
- Navya PN, Kaphle A, Daima HK. Nanomedicine in sensing, delivery, imaging and tissue engineering: Advances, opportunities and challenges. *SPR Nanosci*. 2019;5:30–56.
- Kumar M, Sharma G, Misra C, et al. N-desmethyl tamoxifen and quercetin-loaded multiwalled CNTs: A synergistic approach to overcome MDR in cancer cells. *Mater Sci Eng C*. 2018;89:274–82.
- Mehra NK, Mishra V, Jain NK. A review of ligand tethered surface engineered carbon nanotubes. *Biomaterials*. 2014;35:1267–83.
- Karki N, Tiwari H, Pal M, et al. Functionalized graphene oxides for drug loading, release and delivery of poorly water soluble anticancer drug: A comparative study. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018;169:265–72.
- Wei Z, Yin XT, Cai Y, et al. Antitumor effect of a Pt-loaded nanocomposite based on graphene quantum dots combats hypoxia-induced chemoresistance of oral squamous cell carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:1505–24.
- Cai W, Chen X. Nanoplatfoms for targeted molecular imaging in living subjects. *Small*. 2007;3:1840–54.
- Kim KY. Nanotechnology platforms and physiological challenges for cancer therapeutics. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*. 2007;3:103–10.
- Wang B, Qiao W, Wang Y, et al. Cancer therapy based on nanomaterials and nanocarrier systems. *J Nanomater*. 2010;79630.
- Manzano M, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles in nanomedicine applications. *J Mater Sci Mater Med*. 2018;29:65.
- Daima HK, Shankar S, Anderson A, et al. Complexation of plasmid DNA and poly(ethylene oxide)/poly(propylene oxide) polymers for safe gene delivery. *Environ Chem Lett*. 2018;16:1457–62.
- Gubernator J. Active methods of drug loading into liposomes: Recent strategies for stable drug entrapment and increased in vivo activity. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011;8:565–80.
- Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. *Front Pharmacol*. 2015;6:286.
- Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. New Developments in Liposomal Drug Delivery. *Chem Rev*. 2015;115:10938–66.
- Masood F. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Mater Sci Eng C*. 2016;60:569–78.
- Maghsoudnia N, Eftekhari RB, Sohi AN, et al. Application of nano-based systems for drug delivery and targeting: a review. *J Nanoparticle Res*. 2020;22:1–41.
- Yang W, Cheng Y, Xu T, Wang X, Wen L ping. Targeting cancer cells with biotin-dendrimer conjugates. *Eur J Med Chem*. 2009;44:862–8.
- Mignani S, Rodrigues J, Tomas H, et al. Dendrimers in combination with natural products and analogues as anti-cancer agents. *Chem Soc Rev*. 2018;47:514–32.
- Li LB, Tan YB. Preparation and properties of mixed micelles made of Pluronic polymer and PEG-PE. *J Colloid Interface Sci* 2008;317:326–31.

- 29.** Mikhail AS, Allen C. Block copolymer micelles for delivery of cancer therapy: Transport at the whole body, tissue and cellular levels. *J Control Release*. 2009;138:214–23.
- 30.** Chitgupi U, Qin Y, Lovell JF. Targeted nanomaterials for phototherapy. *Nanotheranostics*. 2017;1:38–58.
- 31.** Du W, Elemento O. Cancer systems biology: Embracing complexity to develop better anticancer therapeutic strategies. *Oncogene*. 2015;34:3215–25.
- 32.** Bugaj AM. Targeted photodynamic therapy - A promising strategy of tumor treatment. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10:1097–109.
- 33.** Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65:71–9.
- 34.** Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:653–64.
- 35.** Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;66:2–25.
- 36.** Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nat Commun*. 2018;9:1–12.
- 37.** Krasnici S, Werner A, Eichhorn ME, et al. Effect of the surface charge of liposomes on their uptake by angiogenic tumor vessels. *Int J Cancer*. 2003;105:561–7.
- 38.** Ichikawa K, Hikita T, Maeda N, et al. PEGylation of liposome decreases the susceptibility of liposomal drug in cancer photodynamic therapy. *Biol Pharm Bull*. 2004;27:443–4.
- 39.** Pires P, Simões S, Nir S, et al. Interaction of cationic liposomes and their DNA complexes with monocytic leukemia cells. *Biochim Biophys Acta - Biomembr*. 1999;1418:71–84.
- 40.** Thurston G, McLean JW, Rizen M, et al. Cationic liposomes target angiogenic endothelial cells in tumors and chronic inflammation in mice. *J Clin Invest*. 1998;101:1401–13.
- 41.** Synatschke C V., Nomoto T, Cabral H, et al. Multicompartment micelles with adjustable poly(ethylene glycol) shell for efficient in vivo photodynamic therapy. *ACS Nano*. 2014;8:1161–72.
- 42.** Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:20–37.
- 43.** Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *J Clin Oncol*. 2016;34:7000.
- 44.** Chauhan VP, Jain RK. Strategies for advancing cancer nanomedicine. *Nat Mater*. 2013;12:958–62.
- 45.** Ernsting MJ, Murakami M, Roy A, Li SD. Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles. *J Control Release*. 2013;172:782–94.
- 46.** Peer D, Karp JM, Hong S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. 2007;2:751–60.
- 47.** Varki A. Glycan-based interactions involving vertebrate sialic-acid-recognizing proteins. *Nature*. 2007;446:1023–9.
- 48.** Verma A, Stellacci F. Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions. *Small*. 2010;6:12–21.
- 49.** Mout R, Moyano DF, Rana S, Rotello VM. Surface functionalization of nanoparticles for nanomedicine. *Chem Soc Rev*. 2012;41:2539–44.
- 50.** Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Mol Oncol*. 2018;12:3–20.
- 51.** Ohno SI, Takanashi M, Sudo K, et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microrRNA to breast cancer cells. *Mol Ther*. 2013;21:185–91.
- 52.** Gao J, Feng SS, Guo Y. Antibody engineering promotes nanomedicine for cancer treatment. *Nanomedicine*. 2010;5:1141–5.
- 53.** Choi CHJ, Alabi CA, Webster P, Davis ME. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:1235–40.
- 54.** Yao Y, Zhou Y, Liu L, et al. Nanoparticle-Based Drug Delivery in Cancer Therapy and Its Role in Overcoming Drug Resistance. *Front Mol Biosci*. 2020;7:193.
- 55.** Liu J, Li Y, Chen S, et al. Biomedical Application of Reactive Oxygen Species-Responsive Nanocarriers in Cancer, Inflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Front Chem*. 2020;8:838.
- 56.** Monteiro PF, Travanut A, Conte C, Alexander C. Reduction-responsive polymers for drug delivery in cancer therapy—Is there anything new to discover? *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology*. 2021;13:e1678.
- 57.** Song CC, Du FS, Li ZC. Oxidation-responsive polymers for biomedical applications. *J Mater Chem B*. 2014;2:3413–26.
- 58.** Kato Y, Ozawa S, Miyamoto C, et al. Acidic extracellular microenvironment and cancer. *Cancer Cell Int*. 2013;13:1–8.
- 59.** Kumar CSSR, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011;63:789–808.

- 60.** Agostini A, Sancenón F, Martínez-Máñez R, et al. A photoactivated molecular gate. *Chem - A Eur J.* 2012;18:12218–21.
- 61.** Lee SF, Zhu XM, Wang YXJ, et al. Ultrasound, pH, and magnetically responsive crown-ether-coated core/shell nanoparticles as drug encapsulation and release systems. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2013;5:1566–74.
- 62.** Jin Z, Güven G, Bocharova V, Halánek J, et al. Electrochemically controlled drug-mimicking protein release from iron-alginate thin-films associated with an electrode. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2012;4:466–75.
- 63.** Yu M, Park J, Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. *Theranostics.* 2012;2:3–44.
- 64.** Juan A, Cimas FJ, Bravo I, A. Pandiella, A. Ocaña, C. Alonso-Moreno. An Overview of Antibody Conjugated Polymeric Nanoparticles for Breast Cancer Therapy. *Pharmaceutics.* 2020;12:1–20.
- 65.** Dang MN, Hoover EC, Scully MA, Sterin EH, Day ES. Antibody Nanocarriers for Cancer Management. *Curr Opin Biomed Eng.* 2021;19.
- 66.** Jiang H, Pan V, Vivek S, et al. Programmable DNA Hydrogels Assembled from Multidomain DNA Strands. *Chem-biochem.* 2016;17:1156–62.
- 67.** Ashrafuzzaman M. Aptamers as both drugs and drug-carriers. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 697923
- 68.** Awwad S, Angkawinitwong U. Overview of Antibody Drug Delivery. *Pharmaceutics.* 2018;10(3):83.
- 69.** Morales-Cruz, M, Delgado, Y, Castillo B, et al. Smart Targeting To Improve Cancer Therapeutics. *Drug Design, Development and Therapy.* 2019;13: 3753.
- 70.** Berillo D, Yeskendir A, Zharkinbekov Z, Raziyeva K, & Saparov A. Peptide-Based Drug Delivery Systems. *Medicina.* 2021;57(11): 1209.
- 71.** Borandeh S, van Bochove B, Teotia A, & Seppäläm J. Polymeric drug delivery systems by additive manufacturing. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2021;6(173):349–373.
- 72.** Campuzano S, Gamella M, Serafin V, et al. Magnetic Janus Particles for Static and Dynamic (Bio)Sensing. *Magnetochemistry.* 2019;5(3): 47.
- 73.** Pan P, Svirskis D, Rees SWP, et al. Photosensitive drug delivery systems for cancer therapy: Mechanisms and applications. *Journal of Controlled Release.* 2021;10:(338): 446–61.
- 74.** Daima HK, Selvakannan PR, Kandjani AE, et al. Synergistic influence of polyoxometalate surface corona towards enhancing the antibacterial performance of tyrosine-capped Ag nanoparticles. *Nanoscale.* 2014;6:758–65.
- 75.** Ruozi B, Belletti D, Sharma HS, et al. PLGA Nanoparticles Loaded Cerebrolysin: Studies on Their Preparation and Investigation of the Effect of Storage and Serum Stability with Reference to Traumatic Brain Injury. *Mol Neurobiol.* 2015;52:899–912.
- 76.** Ma S, Zhou J, Zhang Y, et al. Highly Stable Fluorinated Nanocarriers with iRGD for Overcoming the Stability Dilemma and Enhancing Tumor Penetration in an Orthotopic Breast Cancer. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8:28468–79.
- 77.** Wang Y, Santos A, Evdokiou A, Losic D. An overview of nanotoxicity and nanomedicine research: Principles, progress and implications for cancer therapy. *J Mater Chem B.* 2015;3:7153–72.
- 78.** Coradeghini R, Gioria S, García CP, et al. Size-dependent toxicity and cell interaction mechanisms of gold nanoparticles on mouse fibroblasts. *Toxicol Lett.* 2013;217:205–16.
- 79.** Ji Z, Wang X, Zhang H, et al. Designed synthesis of CeO₂ nanorods and nanowires for studying toxicological effects of high aspect ratio nanomaterials. *ACS Nano.* 2012;6:5366–80.