



## Usage of Electrospun Nanofiber Structures in Cancer Therapy: Current Advances and Future Perspectives

Gökmen ARABACI<sup>1,a</sup>, Sümeray Ezgi AYAN<sup>1,b</sup>, Fatma GÜNDÜZ<sup>1,c</sup>,  
Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ<sup>2,d\*</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2\*</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Muğla, Türkiye

(ORCID: <sup>a</sup>0000-0002-5848-6117, <sup>b</sup>0000-0001-2345-6789, <sup>c</sup>0000-0002-2642-8916, <sup>d</sup>0000-0001-8616-0280)

Geliş Tarihi/Received 03.05.2023	Kabul Tarihi/Accepted 13.11.2023	Yayın Tarihi/Published 21.11.2023
-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

**Abstract:** Nanotechnology has played an important role in almost every aspect of life, including the medical sciences. An important class of nanotechnological products is nanofibers. Major lines of research for biomedical applications with nanofibers include encapsulation of antitumor drugs for controlled drug release applications, scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine, as well as magnetic or plasmonic hyperthermia for the reduction of cancer tumors. In particular, a controlled and sustained drug release provides benefits, since the general anticancer drugs used in chemotherapy are associated with serious side effects with high-dose use and also damage normal cells. Anticancer drug-loaded nanofibers used for this purpose have achieved important results, as they allow the drug to be preserved for a longer time and to achieve results with less drugs. Electrospun nanofibers with very large surface area, controllable pore size and adjustable drug release profiles are promising candidates. The relative ease of the electrospinning method in producing nanofiber structures, the use of different polymer structures, polymers or inorganic materials as composites, their ability to be produced in different sizes, shapes, pore sizes, and their ability to respond to external and/or internal stimuli (pH, temperature, magnetic field, light, etc.) increase the number of new strategies and new researches. In addition, there are many research reports on the application of nanofibers in cancer treatment. This review article focuses on a general approach to some electrospun nanofibers that have been reported for successful cancer therapy.

**Keywords:** Electrospinning, nanofiber, drug delivery, cancer therapy

### Elektroğrılmış Nanofiber Yapıların Kanser Tedavisinde Kullanımı: Mevcut İlerlemeler ve Gelecek Perspektifler

**Özet:** Nanoteknoloji, sağlık bilimleri dahil olmak üzere hayatın hemen her alanında önemli bir rol oynamaktadır. Nanoteknolojik ürünlerin önemli bir sınıfını nanofiberler oluşturmaktadır. Nanofiberlerin kullanıldığı biyomedikal uygulamalarla ilgili başlıca araştırma konuları, kontrollü ilaç salım uygulamalarını (özellikle antitümör ilaçların kapsüllemesi), doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için yapı iskelelerini ve ayrıca tümör hücreleri hedefli manyetik veya plazmonik hipertermiyi kapsamaktadır. Özellikle, kemoterapide kullanılan genel antikanser ilaçlarının, yüksek doz kullanımları ile ciddi yan etkilerle ilişkili olması ve normal hücrelere de zarar vermesinden dolayı, kontrollü ve sürekli bir ilaç salınımı faydalar sağlamaktadır. Bu amaçla kullanılan antikanser ilacı yüklü nanofiberler, ilacın daha uzun süre korunmasını ve daha az ilaç miktarıyla sonuca ulaşılmasını sağladığı için önemli sonuçlar kaydetmiştir. Elektrospun nanofiberler, çok geniş yüzey alanına, kontrol edilebilir gözenek boyutuna ve ayarlanabilir ilaç salım profillerine sahip olup, gelecek vadeden adaylardır. Elektroğirme yönteminin nanofiber yapıları üretiminde sunduğu göreceli kolaylık, farklı polimer yapıların, polimer veya inorganik maddelerin kompozit olarak kullanılabilmesi, farklı boyut, şekil, gözenek boyutlarında üretilebilmeleri, dış ve/veya iç uyaranlara (pH, sıcaklık, manyetik alan, ışık vb.) yanıt verme yeteneklerine sahip olabilmeleri, yeni stratejilerin ve yeni araştırmaların sayısını oldukça arttırmaktadır. Bunun yanında, nanofiberlerin kanser tedavisinde uygulanmasına ilişkin çok sayıda araştırma literatürde mevcuttur. Bu derleme makale, başarılı kanser tedavisi için rapor edilmiş, bazı elektrospun nanofiberlere genel bir yaklaşımla odaklanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektroğirme, nanofiber, ilaç salımı, kanser tedavisi

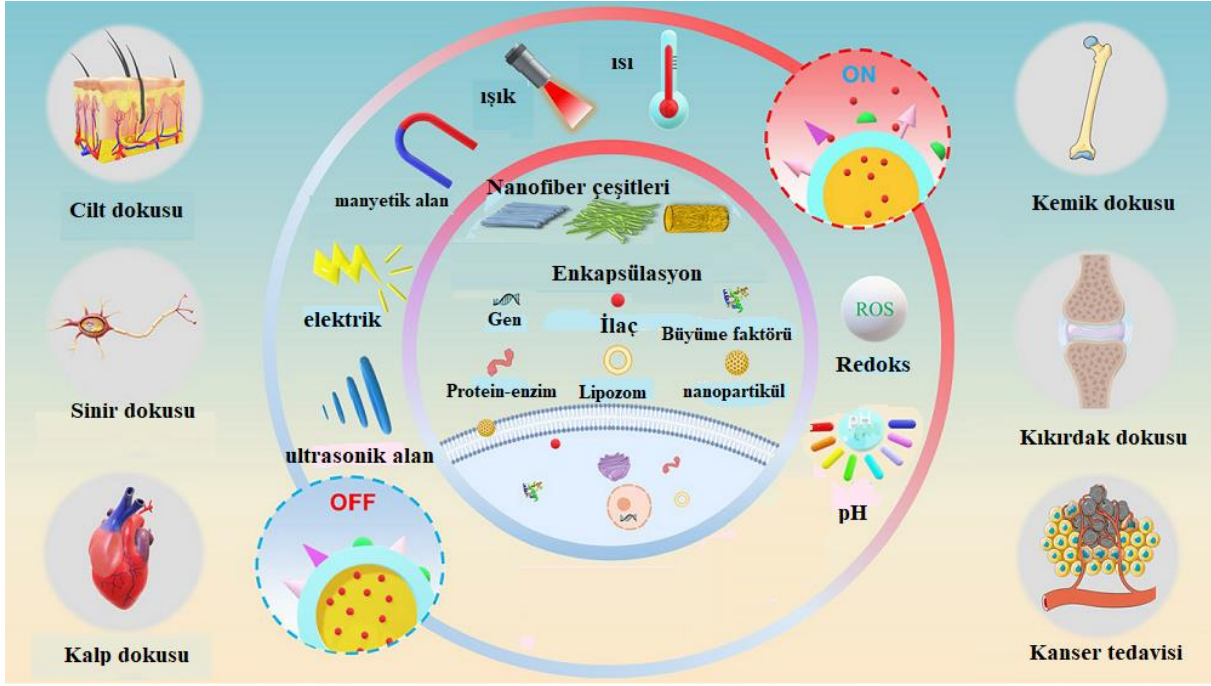
## 1. MEVCUT KANSER TEDAVİLERİNE GENEL BAKIŐ

Kanser, 100'den fazla türü olan ve dünyada ölüm oranları açısından kalp hastalıklarından sonra ikinci ölümcül hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 raporuna göre, 10 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir [1]. DNA'sı hasar gördüğünde, bir hücre, hücre ölümü veya hasarın onarılması yerine, DNA'daki değişikliğe yanıt olarak, çok aşamalı bir süreçle normal hücreden kanser hücresine dönüşür. Bu dönüşmüş hücreler önce büyümeye sonra da bölünmeye başlar. Kanser tedavisi ile ilgili bilimsel çalışmalar devam ederken, tedavi süreci kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerle sürdürölmektedir. Bu tedavilerin yanında, kanser türü ve hastanın durumu değerlendirilerek, biyolojik tedavi (hedef tedavi ve immünoterapi), hipertermi, fotodinamik tedavi, lazer tedavisi, kök hücre nakli, kan ürünlerinin bağışı veya transfüzyonu ve hormon tedavileri de uygulanabilmektedir [2,3]. Kanser hastalıklarının tedavisine yönelik klasik ilaçlar, kanser hücrelerinin DNA replikasyonunu önleyerek etki gösterirler. Fakat bilimsel verilere göre, ilaçların kanser hücrelerine seçici bir etki yarattığını söylemek güçtür. Ayrıca kemoterapi saç dökülmesine, ağız yaralarına, yorgunluğa, mide bulantısına ve diğer sağlıklı hücrelerde hasara neden olabilir. Radyoterapi ile ilişkili yan etkiler yorgunluk ve diğer sağlıklı canlı hücrelerde hasardır. Cerrahi müdahalelerde ise yan etkiler ağrı ve enfeksiyondur. Ağrı, şişlik, kızarıklık, döküntü, kaşıntı, kalp çarpıntısı, sinüs tıkanıklığı, düşük/yüksek kan basıncı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, halsizlik, ateş, ishal ve yorgunluk ise immünoterapinin başlıca istenmeyen etkileridir. Hormon tedavisi, zayıflamış kemikler, ishal, yorgunluk ve ateş basması, sindirim sistemi sorunu ve baş ağrısına neden olabilir [4, 5]. Yani, mevcut yöntemler, sağlıklı hücrelere de benzer etki gösterdikleri için, alternatif yöntem arayışları devam etmektedir. Ne yazık ki, kanserin yüksek karmaşıklığı ve farklı kanser türlerindeki geniş varyasyonlar, şimdiye kadar optimum, sağlıklı hücrelere etki etmeden uygulanabilir bir tedavi bulmayı zorlaştırmıştır [6-10].

## 2. NANOTEKNOLOJİ, NANOFİBERLER VE KLİNİK UYGULAMALAR

Nanoteknolojideki gelişmeler, birçok endüstriyel sektörle birlikte sağlık biliminin uygulama alanlarındaki sorunlara da yenilikçi çözümler üretebilmektedir [11]. Bu nanomalzemeler, oldukça küçük boyutları ve geniş yüzey alanı/hacim oranları, yüzey modifikasyonlarındaki verimlilik gibi özellikleri nedeniyle aynı kimyasallarla hazırlanan mikromalzemelere göre daha iyi sonuçlar sağlar [12-14]. Bunun yanında, farklı nanomalzemeler için, mekanik dayanıklılık, korozyona karşı koruma, seçici absorpsiyon, düşük dielektrik sabiti, gelişmiş termal

iletkenlik, gelişmiş fotokatalitik aktivite, antibakteriyel aktivite, enerji depolama verimliliği, daha esnek yapı, süperhidrofobiklik veya süperhidrofiliklik, kendi kendini temizleme ve biyomolekül veya ilaç taşıyıcısı olarak biyomolekül/ilac fonksiyonlarını artırma gibi ilave özellikler de literatürde tanımlanmıştır [13-42]. Özellikle klinik uygulamalarda, ilaç salım sistemlerinde bu nano-taşıyıcıların kullanımı son derece önemlidir. Lipozomlar, miseller, nanopartiküller, nanofiberler ve hidrojeller gibi nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcıları, salım sistemleri için umut vadetmektedir [43]. Bununla birlikte, nanoteknoloji tabanlı ilaç salım sistemlerinin pek çoğu, hızlı ilaç salımını ve düşük ilaç kapsüllenmesi gibi ana problemler yaşayabilir ki bu sınırlamalar, ilaç yüklü nanopartiküllerin ticarileştirilmesindeki başlıca engellerdir [44- 46]. Literatürde ilaç yüklü nanofiberlerin bu problemleri azalttığı bildirilmiştir. Shan ve ark. [47], model aktif bileşen olarak sığır serum albümünü kullanarak ilaç salım uygulamasında nanopartikülleri ve nanofiberleri karşılaştırmış ve nanofiberlerin, nanopartiküllere kıyasla sürekli ilaç salımı sağladığını bildirmişlerdir. Bu durumu, ilaç yüklü nanopartiküllerin, hem nanopartikül kapsülleme sırasında ilacın adsorpsiyonu nedeniyle ilk ani salımı, hem de daha sonra ilacın difüzyonu nedeniyle sürekli salımı sağlaması; nanofiberlerin ise çekirdek-kabuk yapısından dolayı sadece difüzyonla ilişkili ilaç salımını sağlaması ile açıklamışlardır. Bu nedenle, ilaç iletimi için nanofiberlerin kullanılması, ilacın ilk ani salımını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda daha uzun sürede, daha sürekli salım sağlanabileceği için kanser hücrelerine karşı etkinliği de artırabilir. Bu nanofiberlerin diğer avantajları ise, sentez kolaylığı ve nanopartiküllerin sentezine kıyasla insan hatalarından kaynaklanan şekil değişikliklerine karşı daha az hassas olmalarıdır. Nanopartiküllerin sentezindeki küçük bir hata, tamamen farklı morfolojiye yol açabilir. Oysa araştırmacılar, nanofiber sentezini optimize ederek, uygun tekrarlanabilirlik ile aynı morfolojilere sahip üretim yapabilirler. Nanofiberleri üretmek için elektroğirme dışında, eriyik üfleme, faz ayırma, iki bileşenli eğirme, çekme, kuvvetle eğirme gibi çeşitli yöntemler vardır, ancak parametrelerin basitliği ve kolay kontrolü nedeniyle nanofiberlerin üretimi için en yaygın olarak elektroğirme kullanılır ve bu nedenle bu makalede bu yönteme odaklanılacaktır. Elektroğirme yöntemi ile hazırlanmış nanofiberlere dayalı ilaç salım sistemleri literatürde pek çok çalışmada yer almıştır. Elektroegrilmiş nanofiberler, hazırlama kolaylığı, malzeme çeşitliliği ve ilaç salımı için uygun yüzey özellikleriyle tercih edilebilir. Özellikle yüksek gözeneklilik ve geniş yüzey alanı, yüklemeye verimliliğini artırır. Bu fiberlerin hücre dışı matriks benzeri morfolojisi ise, doku rejenerasyonunda kullanımlarını sağlar [48-53]. Şekil 1'de elektroegrilmiş nanofiberlerin klinik kullanımları ile ilgili şematik gösterim [54] verilmiştir.

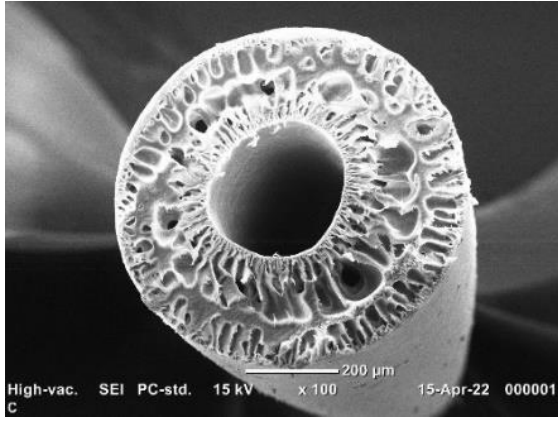


Şekil 1. Elektroegrilmiş nanofiberlerin klinik kullanımlarının şematik gösterimi (Kaynaktan değiştirilerek kullanılmıştır) [54]

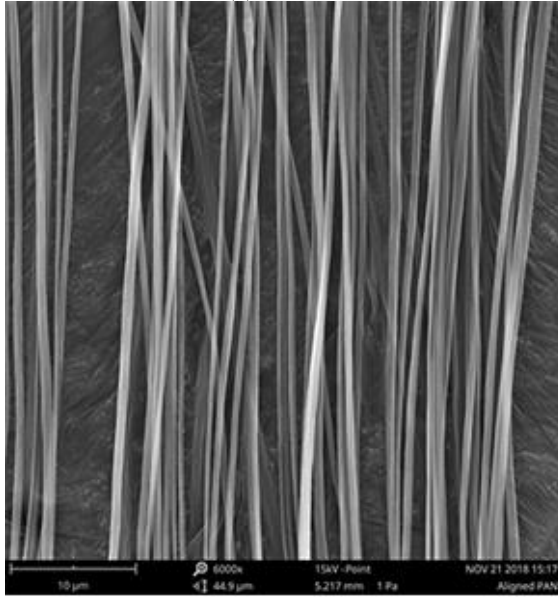
### 3. ELEKTROEĞRİLMİŞ (ELEKTROSPUN) NANOFİBERLER

Elektrik alan varlığında viskoelastik bir sıvıdan fiber oluşturmaya dayalı olan elektrospinning tekniği ile nanometre ölçeğinde fiberler üretilebilmektedir. Çapları 500 nm' den daha ince olan fiberlere nanofiber ya da elektrospun fiber adı verilir. Elektroegrime (electrospinning) cihazı, yüksek voltajlı bir güç kaynağı, bir şırınga pompası, bir iğne ve bir iletken toplayıcıdan oluşur. İlk olarak, polimer çözeltisi iğneden çıkarken yüzey geriliminden dolayı asılı bir damlacık oluşturur. Yüksek voltajlı güç kaynağı uygulandığında, damlacık yüzeyinde oluşan aynı yükler arasındaki elektrostatik itme, onu, yüklü bir toplayıcıya fırlatmak üzere bir Taylor konisine dönüştürür. Eğilme kararsızlığı davranışı nedeniyle, toplayıcıya başlangıçta düz bir çizgide uzandıktan sonra bir kamçılama hareketine girer, hızla katılaştır ve sonunda iletken toplayıcının yüzeyinde birikir [55]. Farklı uygulamalar için, egrime işlemi, voltaj, polimer çözelti bileşimi ve toplayıcı tasarımı gibi parametreler değiştirilerek farklı elektrospun fiber boyutları ve morfolojileri elde edilebilir [56]. Şekil 2'de farklı elektrospun nanofiber çeşitlerinin SEM görüntüleri verilmiştir. Elektroegrilmiş nanofiberler, tarım alanında, savunma endüstrisinde, doku

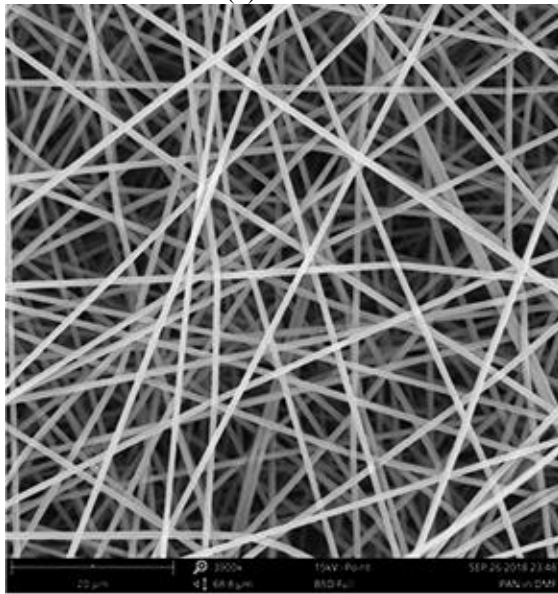
mühendisliğinde, ilaç salım sistemlerinde, yara örtü malzemelerinde, katalizör uygulamalarında, elektronik cihazlarda, gaz algılama aygıtlarında ve enerji depolama malzemelerinde gibi alanlar olmak üzere 100'den fazla farklı uygulama için kullanılmıştır [59-70]. Elektrospun nanofiberler, doku mühendisliği (kemik ve cilt), yara iyileştirme dahil, fakat bunlarla sınırlı olmamak üzere birçok uygulamada kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu nanofiberlerin kanser hücrelerini tedavi etme ve teşhis etme gibi potansiyel uygulamalarını inceleyen çalışmalar mevcuttur [71]. Tümör hücrelerinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra, tümör hücrelerinin lokal tekrarlaması kemoterapiyi de gerektiren önemli bir endişe kaynağıdır [72]. Kanser tedavisi için kullanılan ilaçların özgüllüğünün düşük olması, yalnızca kanser hücrelerini öldürmekle kalmayıp normal hücreleri de yok etmesi, önemli bir sorundur. Normal hücrelere olan bu toksisiteyi azaltmak için, ameliyattan sonra, lokal alanda uygun bir antikanser ilaç uygulaması yapılabilir [73]. Antikanser ilaç yüklü nanofiberler, yerel bölgelerde sürekli ilaç salımını sağlayabilir.



(a)



(b)



(c)

**Şekil 2.** Farklı elektroçirilmiş nanofiberlerin SEM görüntüleri (a) Poliviniliden florür hollowfiberler [57] (b) Sıralı poliakrilonitril nanofiberler [58] (c) Rastgele poliakrilonitril nanofiberler [58]

Bu nedenle, nanofiberler, ameliyattan sonra kanserin tekrarlama riskini azaltmak için avantajlı araçlardan biridir [72] ve tedavi için doğrudan tümör hücrelerine (anormal hücrelerin bir araya gelerek oluşturduğu doku külesine) implante edilebilir [74]. Aynı amaçla nanopartiküller kullanıldığında ise, damarlara enjekte edildiğinde kan dolaşımı sırasında dalak ve karaciğer tarafından yakalanarak, etkinlik kaybına uğrayabilirler [75]. Dolayısıyla nanofiberlerin, nanopartiküllere göre kanser tedavisi için daha tercih edilebilir olduğu söylenebilir.

Toksik olmamaları kadar, eğerimde kullanılan polimerlerin ilaçlarla benzer hidrofilik veya hidrofobik özellikte olması, kanser tedavisinde etkili ilaç salım ve salım kinetiği için anahtar faktörlerden biridir. PLA (poli laktik asit)'nin bozulan ürünü laktik asit olduğundan, bu özelliği ve iyi stabilitesi onu tıbbi uygulamalarda kullanılmak için ideal bir polimer yapar [76]. Zeng ve ark. [77] PLA elektroçirilmiş nanofiberlere paklitaksel, doksorubisin hidroklorür ve doksorubisin ayrı ayrı yükleyerek, ilacın salım kinetiklerini çalışmışlardır. Paklitaksel ve doksorubisin yüklü PLA elektroçirilmiş nanofiberler, hidrofobik yapılarından dolayı ani salım davranışı göstermezken, doksorubisin hidroklorür yüklü PLA elektroçirilmiş nanofiberler, hidrofilik ilacın hidrofobik PLA polimeri ile uyumsuzluğundan dolayı, ilacın başlangıçta ani salım göstermesiyle sonuçlanmıştır. Dolayısıyla, PLA ile uyumlu hidrofobik ilaçların (paklitaksel ve doksorubisin) sıfır dereceli ilaç salım kinetiğine uyduğu (her bir zaman aralığında salınan etken madde miktarının sabit olması) rapor edilmiştir. Chen ve ark. [78], ilaç ilavesinin fiber oluşumunu değiştirdiğini ve maksimum %15 titanosen diklorür yüklemesiyle PLA'nın pürüzsüz nanofiberlerinin elde edildiğini bildirmiştir. Nanofiberler, insan akciğer kanseri hücrelerine karşı test edilmiş ve kanser hücresi büyümesini, ortalama %70 oranında azalttığı görülmüştür [78]. Kurkumin yüklü PLA elektroçirilmiş nanofiberlerin (ortalama çapları 200 nm), sıçan Glioma C6 hücrelerini %60-80'e kadar azalttığı ve ilk ani salımını takiben, sürekli ilaç salımı gösterdiği rapor edilmiş ve 192 saat sonra %86,7'ye varan ilaç salımı gözlenmiştir [79]. Dikloroasetat ve oksaliplatin yüklü PLA bazlı çok katmanlı nanofiber yapılar, hem *in vitro* (laboratuvar koşullarında) hem de *in vivo* (canlı organizma içinde) çalışmalarda kanser hücrelerinin etkili ölmesini sağlamıştır. Bu PLA bazlı çok katmanlı nanofiberler, bir tümörün ameliyatla çıkarıldığı bir alana da kolaylıkla uygulanabilir [80]. PLA'nın morfolojisini değiştirmenin bir yolu da yapılan katkılarla kompozit olarak üretmektir. Qiu ve ark. [81], insan rahim ağzı kanseri hücre hattında (HeLa hücreleri) doksorubisin hidroklorür ile yüklenmiş mezogözenekli silika nanopartiküller içeren PLA bazlı nanofiberleri çalışmışlar, bu nanofiberler, ilk ani ilaç salımının ardından 808 saate kadar kontrollü salım göstermişlerdir. Ayrıca, doksorubisin içeren PLA'nın bu kompozit nanofiberleri, serbest doksorubisine

kıyasla daha az sitotoksikite göstermiştir. Xu ve arkadaşları [82] siçanın glioma C6 kanser hücrelerine karşı, bir antikanser ilacı olan BCNU (1,3-bis(2-kloroetil)-1-nitrozoüre) yüklü PLA-PEG elektrospun nanofiberleri incelemiştir. %20 oranında ilaç yüklemesi ile 48 saatte, %89 olan hücre büyümesi inhibisyonu, 72 saatte %89'dan %93'e yükselmiştir. Buna karşılık serbest BCNU, 48 saatte yalnızca %90 hücre büyümesi inhibisyonu göstermiş, ancak 72 saatte ilacın kararsızlığından dolayı %62'ye düşmüştür. HeLa hücrelerine karşı doksorubisin yüklü kitosan/PLA elektrospun fiberler, Ignatova ve arkadaşları tarafından çalışılmış, fiberler, serbest doksorubisine göre, ilk 6 saate kadar HeLa hücrelerine karşı daha fazla inhibisyon etkisi göstermiştir [83]. Ayrıca Ignatova ve arkadaşları bir başka çalışmada, [84], insan meme kanseri hücre hatlarına karşı doksorubisin yüklü kitosan/PLA elektrospun fiberlerin başarılı bir şekilde uygulandığını ve karsinoma hücreleri için iyi bir anti-proliferasyon etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Toshkova ve arkadaşları [85], Graffi miyeloid tümör hücrelerine karşı doksorubisin yüklü kitosan içeren coPLA elektrospun fiberleri kullanarak, hücre büyümesi inhibisyonu etkisinin arttığını belirlemiştir. Kitosanın apoptoz değerlendirilmesinin yapıldığı bir başka çalışmada, Hasegawa ve arkadaşları [86] mesane tümör hücrelerine karşı, kitosanın etkisiyle %100'lük bir ölüm oranı elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Wei ve arkadaşları [87], *in vitro* analiz sırasında, hem hidrofobik antikanser ilacı kamptotesin hem de hidrofobik bir ilaç olan doksorubisin ile yüklenmiş ZnO nanoparçacıkları/jelatin/PLGA (poli(laktik-ko-glikolik asit) kompozit elektrospun fiberlerden oluşan bir sistem çalışarak, hibrit elektro eğirme fiberlere yüklenmiş doksorubisinin yavaş ilaç salımı, yüklenmiş kamptotesinin ise, hızlı salımı gösterdiğini ve HepG-2 kanser hücre hatlarına karşı iyi sitotoksikite gösterdiklerini belirlenmişlerdir. Vashisth ve arkadaşları [88] tarafından, Hep G2 kanser hücre hatlarında ferulik asit yüklü PLGA/PEO (polietilen glikol) elektrospun fiberlerinin, *in vitro* etkisi çalışılmış, Hep G2 hücrelerine karşı iyi sitotoksikite ve %71.30'a kadar büyüme inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir. PCL (polikaprolakton)'nin kurkumin ve doğal ekstrakt yüklü nanofiberler, cis-platin yüklü PCL nanofiberler ile karşılaştırıldığında, insan meme kanseri hücre hattı (MCF7) ve akciğer kanseri (A459) hücre hattına karşı daha fazla *in vitro* sitotoksikite ve daha iyi büyüme inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir [89]. Yohe ve ark. [90] tarafından, hidrofobik poli(gliserol monostearat-co-ε-kaprolakton)/PCL elektrospun fiberler iki tür anti-kanser ilacı ile birlikte, insan kolorektal kanser hücrelerine karşı çalışılmış ve 90 günden fazla sitotoksikite kaydedildiği bildirilmiştir. Guo ve arkadaşları [91], Glioma 9L kanser hücrelerine karşı kurkumin yüklü PCL-PEG-PCL nanofiberleri çalışmış, fiberlerdeki ilaç miktarı arttıkça, sitotoksikitenin önemli ölçüde arttığını ve Glioma 9L hücrelerinin 72 saatlik inkübasyonunda %45.1

apoptotik hücreler rapor etmişlerdir. İndometasin/doksorubisin yüklü PCL/jelatin fiberler, doğrudan fare tümör hücrelerine uygulanarak başarılı sonuçlar rapor edilmiştir [92]. Yeşil çay fenollerini yüklü PCL ve çok duvarlı karbon nanotüpler ile elde edilen elektrospun fiberler, insan epitelyal (A549) ve hepatom (Hep G2) kanser hücre hatlarına karşı başarılı sonuçlar elde etmiştir. Yeşil çay fenollerini yüklü kompozit nanofiberlerin Hep G2 hücrelerine, A549 hücrelerine göre daha fazla antitümör etkisinin olduğu bulunmuştur [93]. Ardeshirzadeh ve arkadaşları [94], doksorubisin yüklenmiş kitosan/PEO/grafen oksit (GO) nanofiberleri kullanarak, 72 saatte A549 hücrelerine karşı oldukça iyi büyüme inhibisyonu sağlamayı başarmışlardır. Beş farklı antikanser ilacının yüklenmesiyle hazırlanan PHBV (Poli(3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalat) ve kollajen peptid nanofiberler, gastrik MKN28 kanser hücrelerine karşı çalışılmış ve kanser hücrelerinin büyümesi inhibe edilmiştir [95].

Yang ve arkadaşları [96] tarafından, D-peptid ve L-peptid nanofiberlerinin hem *in vitro* hem de farelerde *in vivo* ortamda stabilitesi, biyolojik dağılımı ve toksisitesi üzerine sistematik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, D-nanofiberlerin, L- nanofiberlere göre daha iyi *in vitro* ve *in vivo* biyolojik stabiliteye sahip olduğu, D-nanofiberlerin 24 saat boyunca plazmada yapısal bütünlüğünü koruduğu, L-nanofiberlerin ise %50'sinin ise 6 saat sonunda plazmada bozunduğu bulunmuştur. L-nanofiberlerin esas olarak midede biriktiğini, D-nanofiberlerin ise çoğunlukla karaciğerde dağıldığı ortaya konmuştur. Ayrıca, bu nanofiberlerin karaciğer ve böbrek fonksiyon hasarlarına ve bağışıklık tepkisine neden olmadığı görülmüştür. Ma ve arkadaşları [97], paklitaksel yüklü kitosan ve PEO karışımından üretilen oldukça gözenekli elektrospun nanofiberlerinin, DU145 prostat kanseri hücrelerine karşı etkili hücre büyümesi inhibisyonu gösterdiğini belirlemiştir.

#### 4. UYARAN DUYARLI ELEKTROEÇİRİLMİŞ NANOFİBERLER

Uyaran duyarlı (akıllı) elektrospun nanofiberler, akıllı ilaç salımının geliştirilmesinde çok önemli bir gruba oluşturmaktadır [98]. İnsan metabolizmasındaki birçok önemli fonksiyonun bölgeye özgü ve uyaranlara bağlı olarak kontrollü bir şekilde gerçekleşmesi gibi, uyaranlara yanıt veren yeni ilaç salım stratejilerinin geliştirilmesi birçok avantaj sunar [99, 100]. Bu yöntem ile, ilaçların seçiciliği ve hedeflenmesi önemli ölçüde iyileştirilebilir, uygun ilaç konsantrasyonları belirli bir zamanda hedef bölgeye ulaştırılabilir, yan etkiler etkin bir şekilde azaltılabilir, doku rejenerasyonu ve kanser tedavisi gereksinimleri karşılanabilir. Uyaran duyarlı elektrospun nanofiberlerde kullanılan uyaranlar, ısı, ışık, manyetik alan, pH, elektrik, ultrasonik etki veya redoks etkisi olabilir. Normal fizyolojiye kıyasla, patolojik



ortamlarda pH, enzim ifadesi, ROS seviyeleri ve glikoz içeriğindeki farklılıklar, akıllı ilaç salım platformlarının geliştirilmesi için farklı fikirler sağlayabilir. Gerçekten de içsel uyarılara yanıt veren çeşitli tipte nanofiber salım sistemleri, hücrelerdeki veya dokulardaki mikroçevresel değişikliklere dayalı olarak geliştirilmiştir [101, 102]. Isı, ışık, elektrik, manyetik alan ve ultrason gibi dış uyarılar, invaziv olmayan yapıları, yüksek doku penetrasyon derinliği ve kontrol edilebilirlikleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir [103-132]. Tüm bu stratejiler, kanser tedavisi için yeni yollar sağlayarak, dış ortamı manipüle ederek gerçek fizyolojik koşullar altında uyarıcı tepkisini etkinleştirmek ve ilaç salım profillerini senkronize etmek için ilaç yüklü elektrospun taşıyıcılarla birleştirilebilir.

Uygun polimer tipi seçilerek, elektroegrilmiş fiberlerle pH'a duyarlı ilaç salım sistemleri hazırlanabilir [104, 105]. pH'a duyarlı polimerik nanofiberler, harici pH değişikliklerine yanıt olarak kendi hacimlerini değiştirerek akıllı ve duyarlı ilaç salımını mümkün kılar [106]. Bazı nanofiber membranlar, hidrojen ve hidroksit iyonlarına duyarlı kimyasal gruplar içerir ve dış pH değiştiğinde polimerlerin moleküller arası kuvvetlerini değiştirerek, ilaçların kontrollü salımını sağlar. Örneğın, asidik koşullar altında kitosanın amino ve asetil amino grupları, bir amin katyonu oluşturmak için bir protonasyon reaksiyonuna girer [107]. Amonyak katyonları ve hidrojen iyonları arasındaki karşılıklı itme nedeniyle nanofiberlerin şişmesi artar. Böylece ilacın ortama salınmasını hızlandırır. Bununla birlikte, alkali ortamlarda, hidroksit iyonları, nanofiberler arasındaki etkileşimler belirgin değildir ve bu da fiberin şişme derecesini azaltır.

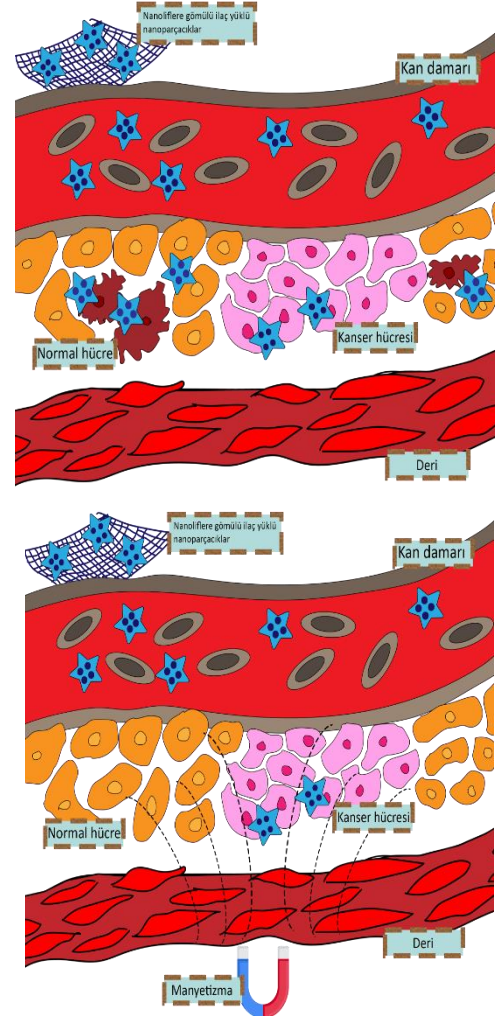
Fiberlerin şişmesine ek olarak, pH'a duyarlı ilaç salımı, kimyasal bağ kırılması yoluyla, harici pH değişikliği ile tetiklenebilir. Örneğın, aldehit grupları içeren IL-4 yüklü lipozomlar, Schiff bazı reaksiyonları yoluyla amino grupları içeren fiberlerin yüzeyine aşılacaktır [108]. Asidik ortamlarda hidroliz reaksiyonları nedeniyle bu kimyasal bağlar kırılır ve lipozomlar nanofiberlerden salınır. *In vitro* salım profili, lipozomların salım hızının, pH 7.4 veya pH 6.6'ya göre, pH 5.8'de önemli ölçüde daha hızlı olduğunu göstermiştir [108]. Birçok araştırıcı, anti-kanser ilaçların ilaç yüklü nanofiberlerden pasif salımına ek olarak, asidik tümör mikroçevresine dayalı anti-kanser ilaçları vermek için pH'a duyarlı fiberler tasarlamıştır [48]. Örneğın, yapı iskelesini aside duyarlı yapmak için emülsiyon elektroegrime yoluyla doksorubisin ile PLLA (Poli (L -laktid)) fiberlerine sodyum bikarbonat eklemesi yapılmıştır. NaHCO<sub>3</sub> asidik çözeltiyle reaksiyona girer, böylelikle CO<sub>2</sub> hızlı bir şekilde hücreden dışarı salınır. Fiberlerin iç kısımlarından ilaç salımını hızlandırmış olur. Öte yandan, fiberlerin yüzeyindeki NaHCO<sub>3</sub>, fiberlerin ıslanabilirliğini artırabilir, bu da ilacın fiberden salınmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, NaHCO<sub>3</sub> eklenmesi

antiinflamatuar ilacın salınımını hızlandırabilir. [109]. Yapılan bu çalışmada, normal hücre proliferasyonunu teşvik ettiği ve aynı zamanda tümör hücrelerinin inhibisyonu üzerinde bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Doksorubisin yüklü mezoporlu silika nanofiberlerin hazırlandığı başka bir çalışmada, CaCO<sub>3</sub> mezoporlu silika nanofiberlere kapak olarak kullanılmış ve asidik tümör mikro ortamında CaCO<sub>3</sub>, karbon dioksit oluşturmak için hidrojen iyonları ile reaksiyona girerek doksorubisinin fiberden salınmasını teşvik etmiştir [110]. Kemoterapik ilaçlar, fotothermal ajanlar veya ışığa duyarlılaştırıcılarla birlikte nanofiberlere gömülerek verilmesi, tümör hücrelerini etkili bir şekilde öldürebilir [111-113]. Albumin-kloro-6-mangan dioksit nanopartikülleri (ACM) ile yüklenen nanofiberleri, bir tavşan yemek borusu kanseri modeli kullanılarak, fotodinamik terapi etkisi değerlendirilmiştir [114]. Dokulardaki oksijen seviyesinin normal değerin altında olduğu durumlarda hipoksi terimi kullanılmaktadır. Tümörlü dokularda bu duruma sık rastlanır. Endojen hidrojen peroksit varlığında, doku hasarı alanına implante edilen bir nanofiber yapı, oksijen üretebilmiş ve tümör hipoksisini hafifletebilmiştir. Aynı zamanda, ACM nanopartikülleri yapıdan tümöre kademeli olarak yayılmış ve kanser tedavisi için etkili fotodinamik terapi ile sonuçlanmıştır [114].

Deri, kemik ve memedeki tümörler için cerrahi müdahale ciddi doku hasarlarına neden olur. Bu nedenle, kalan tümör hücrelerinin çıkarılmasına doku rejenerasyonunun teşvik edilmesi eşlik etmelidir [115]. Bu nedenle, tümör hücrelerini temizlemelerini ve doku yenilenmesini teşvik etmelerini sağlamak için nanofiber yapıları işlevsel hale getirmek özellikle önemlidir. Örneğın bir çalışmada, ilaç yüklü bakır silikat içi boş mikroküreler, mükemmel fotothermal etki gösteren ve yakın infrared (NIR) ışınması altında ilaç salımını tetikleme yeteneğini sergileyen nanofiber yapıları yüklenmiştir. NIR ışınması üzerine, ilaç salımı tetiklenerek hem tümörleri %59.1 oranında ortadan kaldırmış hem de nanofiber yapıda var olan terapötik elementler (Cu ve Si) cilt dokusunun iyileşmesini desteklemiştir [116]. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin yakalanması, kanser metastazını geciktirmek için kritik öneme sahiptir [117]. Bununla birlikte, dolaşımdaki kandan tümör hücrelerini yakalamak oldukça zordur. Nanofiberlerin yüksek özgül yüzey alanı ve esnek yüzey modifikasyonunun avantajları nedeniyle, hedeflenen aptamer ile modifiye edilmiş nanofiber yüzeyi, dolaşımdaki tümör hücrelerini yakalamak için kullanılabilir. Örneğın, PLGA nanofiberlerin yüzeyinde anti-CD146 antikoları-tomelanom kaplama, dolaşımdaki melanom hücrelerinin yakalanmasını sağlayabilmiştir [118].

Son zamanlarda, ilaç salımı için birden çok uyarının sinerjistik olarak uygulanması fikrine dikkat çekilmiştir. Örneğın, alternatif bir manyetik alan ve ısıya yanıt olarak iki aşamalı ilaç salımını aynı anda

değiştirme yeteneğine sahip akıllı bir hipertermik nanofiber geliştirilmiştir (Şekil 3) [119]. Hücre davranışı ve doku rejenerasyonu üzerindeki etkilerine ek olarak, fototermal terapi, manyetotermal terapi, elektromanyetik termoterapi ve sonodinamik terapi gibi bazı ilgili terapiler de bu stratejilerden türetilmiştir ve ilaçlarla sinerjistik etkileri olduğu gösterilmiştir [120]. Sinerjistik sono-fotodinamik terapi ile, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu önemli ölçüde desteklenmiş ve 808 nm NIR ışınlanması ve 1 MHz ultrason tedavisi altında %95.8'lik bir meme kanseri hücre inaktivasyon oranına ulaşılmıştır [121]. Bu potansiyel bütünleştirici mekanizmalar, gelecekteki nanotıpın gelişimini kolaylaştırmak ve doku rejenerasyonunu ve kanser tedavisini desteklemek için ilaç yüklü elektrospun fiber yapı iskelelerine dahil edilebilir. Manyetik alan altında süperparamanyetik demir oksit nanopartiküllerin (IONP'ler) neden olduğu hipertermi sayesinde, ısıya duyarlı polimerler yardımıyla, polimerlerin sıcaklık değişimlerinde üç boyutlu yapısı değişerek bir "açma-kapama" düğmesi gibi ilaç salımı kontrol edilebilmektedir. Sonuç olarak bu tür malzemeler ilaç iletim kaybını azaltmak ve hedeflenen iletimi arttırmak için de faydalıdır. [122-124]. Bir çalışmada, sıcaklığa duyarlı polimerler, manyetik nanoparçacıklar (MNP'ler) ve doksorubisinden oluşan bir nanofiber yapı tasarlanmıştır. MNP'ler, nanofiberlerdeki polimer ağını ayıran ve doksorubisinin salınmasına izin veren alternatif bir manyetik alan altında ısı üretmiştir. Manyetik alan "açma-kapama" yapılarak, ilaç salım özellikleri değiştirilebilmiştir. Serbest bırakılan doksorubisinin, kemoterapötik etkileri ve üretilen ısı hızla kanser hücresi apoptozunu indüklemiştir [125]. Kanser tedavisinde dolaylı olarak kullanılan bir diğer yöntem, ışığa duyarlı elektroegrilmiş nanofiberlerdir. Işığa duyarlı kanser tedavisi bileşiklerinin kullanımının iki ana sebebi; uzaktan ve doğru bir şekilde kontrol edilebilmesi, kanserli bölgeye hassas bir şekilde odaklanılabilmesi ve açılıp kapatılabilmesidir. Bu özelliklere sahip olduğu için ışık duyarlılığı kanser çalışmalarında geniş çapta araştırmalara yöneltilmesine sebep olmuştur. Işığa duyarlı malzemelerin kanser tedavisi için ilaç salımında kullanılmasının temel prensibi, bileşen moleküllerinin fotoizomerizasyonundan yararlanan ışığa duyarlı malzemeler, farklı ışık dalga boylarına maruz bırakılmaya tepki olarak yapının bozulmasına sebep olan konformasyonel bir değişiklik göstermesidir [126].



**Şekil 3.** Manyetik özellikli ve klasik elektroegrilmiş nanofiberlerin ilaç salım farkı (Kaynaktan esinlenerek çizilmiştir) [119]

Ultraviyole (UV) ışık altında azobenzen molekülleri konformasyonel değişikliğe uğrayarak izomerine dönüşür (trans-formdan, cis-forma geçer), ardından 400nm'nin üzerinde dalga boyuna sahip ışığa maruz bırakıldığında geri dönme yeteneğine sahip olmuştur. Bu özelliği sayesinde UV ile tetiklenen ilaç salım sistemi geliştirmek için uygundur [127, 128]. Diğer bir çalışmada, merosiyanin PSA (ışığa duyarlı ajan) için, ışığa ve pH'a duyarlı bir polimerik bir yapı geliştirilmiştir. Bu yapıda spiropiran (SP) grupları, UV ışığa ve pH'a duyarlılık sergilemiştir ve misellerin yapısı pH değerlerinin değiştirilmesiyle ayarlanabilmiştir [129]. UV dalga boyu ışınması sonucu ve düşük pH'ta hidrofobik karaktere sahip olan SP grubu, hidrofilik karakterdeki merosiyanin veya merosiyanin H<sup>+</sup>'ya izomerleştirilmiştir. Sonuç olarak UV dalga boyu ışınması ile tasarlanan malzemede yapısal değişikliğe yol açarak ilaç salımını kontrol edilmiştir. Kopolimer miselleri iyi bir biyoyumluluğa sahiptir ve sahip olduğu bu özellik sayesinde antikanser ilacı olarak kullanılan doksorubisinin kontrollü salımında ilaç salım sistemi olarak kullanılmıştır [129].

Başka bir çalışmada, hipertermi ve kemoterapinin birlikte uygulaması için dış bir manyetik alan yardımıyla kanser bölgesinde hem pH'a bağlı ilaç salımı hem de ısı ile kanser hücrelerini öldürecek bir yöntem önerilmiştir. Elektroegrime yoluyla sentezlenen katekolik manyetik nanofiberlere antikanser ilacı Bortezomib bağlanmış, nanofiberlerin katekol kısımları ile Bortezomib'nin borat kısımları pH değişimleri ile bağlanma ve salınma gerçekleştirmiştir. Bununla birlikte hipertermi tedavileri için demir oksit nanopartiküller kullanılmış ve yapılan *in vitro* alışmalar, katekolik manyetik nanofiberlerin mükemmeli bir antikanser etkisi sergilediğini göstermiştir [130]. Bortezomib (BTZ) antikanser ilacının kullanıldığı başka bir çalışmada elektroegrime yöntemiyle sentezlenen ilaç yüklü manyetik nanofiberlerin, manyetik alan ile hem hipertermi uygulaması hem de sinerjistik kanser tedavisini mümkün kılmak için kanser hücresine özgü ilaç salımında kullanılabilir olduğu bildirilmiştir [131]. Meme kanseri tedavisinde kullanılan doksorubisinin elektroegrime tekniği ile sentezlenen membranlarda pH ve redoks uyarılarına göre salım profilleri incelenmiştir. Elektroegrilmiş membran asidik ve indirgeyici ortamda uyarılan ikili kontrollü salım göstermiş, meme kanseri hücre haatlarında ciddi sitotoksik etki yaratmıştır [132].

## 5. SINIRLAMALAR VE ÖNERİLER

Her ne kadar, kanser hücrelerini nanofiber temelli ilaç salım sistemleri ile tedavi etmek için mevcut yöntemler, geleneksel kemoterapiye göre çok büyük avantajlar sunsa da asıl dezavantaj, bu nanofiberlerin hazırlanması için kullanılan ve ilaçla etkileşime girerek kullanım amacına zarar verebilecek tehlikeli çözücülerdir. Çözücü kalıntısı, bu fiberlerin bir yerinde tutuklanırsa normal hücre hasarına yol açabilir. Bu hücre hasarı konusu, dünyanın önde gelen araştırma grupları tarafından daha önce yayınlanan makalelerde iyi bir Şekilde vurgulanmıştır [133]. Suda znr polimer avantajlıdır, ancak bunlar aynı zamanda, bu polimerlerin hidrofilik yapısından dolayı yüklenmiş ilacın hızlı salımına ilişkin ana dezavantajla da ilişkilidir. Kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama ani salım sorununu bir dereceye kadar üzebilir, ancak bu polimerlerin yavaş bozunması nedeniyle ilaçların salım süreleri hidrofobik polimerlerle karşılaştırılmaz. Bunları hidrofobik olanlarla karşılaştırılabilir kılmak için bu hidrofilik ve biyoyumlu polimerlerden salımı azaltmak için bazı yenilikçi yaklaşımlar tasarlanmalıdır. Genel olarak, bu nanofiberler, sürekli ilaç salımı sağlamak için tümör bölgesine ameliyattan sonra veya transdermal olarak uygulanır. Nanofiberleri oral yoldan yani ağızdan belirli bir tümör bölgesine iletme, nanosferler ve nanokapsllere kıyasla çok daha zor olması nedeniyle birçok dezavantaj sunar. Bu dezavantajlar, nanofiberlerin yapısal polimerlerinin özelliklerine göre değişmekle birlikte, hızlı bozunma, yavaş mekanik stabilite ve tam/kısmi çözünme olarak

sayılabilir. Elektrosun nanofiberlerin kanser tedavisinde kullanımına yönelik pek çok araştırma yapılmasına rağmen, bu nanofiberlerin ticarileştirilmesinden önce klinik deneylerin sonuçları önemlidir, nk *in vitro* olağanüstü iyi performans gösteren herhangi bir uygulamanın, klinik deneylerde aynı Şekilde performans göstermemesi olasılıktır.

## 6. SONUÇ VE GELECEK PERSFEKTİFLER

Nanoteknoloji her gün bilimi yeni ufuklara taşımış, kusursuz bir Şekilde klinik bilimler, nanoteknoloji tabanlı sistemler kullanılarak desteklenmiştir. Bu makaleye konu olan nanofiberler, hedeflenen ve sürekli ilaç salımı için umut verici bir yaklaşımdır. İlaç yüklenmiş nanofiberler, serbest ilaca kıyasla sürekli ilaç salımı gösterir ve bu nedenle kanser hücrelerine karşı daha iyi performans gösterir. Basit kanser hücreleri, metastatik kanser hücreleri ve ilaca dirençli kanser hücreleri için kullanılabilirler. Sürekli ilaç salımı için doğru kombinasyonun belirlenmesinde, ilaç ve polimer seçimi çok önemlidir. Yüksek miktarda farklı antikanser ilaçları ve kanser tedavisi için yararlı doğal etken maddeler, tek başına veya kombinasyon halinde manyetik nanofiberlere kapsllenebilir. Zerdeçal gibi suda çözünen ve zayıf çözünen etken maddelerin verilmesi, nanofiberler yardımıyla lokal olarak uygulanabilir. Bu nedenle nanofiberler, kansere karşı insanlığa hizmet etmede önemli avantajlara sahiptir. Jelatin, selüloz asetat, ipek fibroin ve kollajenin (suda çözünmediği bilinen) su bazlı sistemlerden başarılı bir Şekilde elektrosun olduğu rapor edilmiştir [134]. Tıbbi uygulamaları olan diğer polimerler de su bazlı elektroegrime işlemlerinde araştırılmalıdır; bu alanda büyük bir boşluk henüz doldurulmamıştır. Son yıllarda kanser hedefli elektrosun nanofiberle yapılan çalışmalarda, polikaprolakton özellikle çalışılan bir polimerdir [135, 136]. Yine, diğer umut vadeden elektrosun nanofiberler, manyetik özellikli nanofiberler ki, manyetik alan içerisinde hedeflenebilir oluşları ve hipertermide de kullanılabilmeleri, onlara diğer nanofiberlere göre kanser terapisi açısından avantaj sağlamaktadır [137]. Diğer yandan, ilaçların mevcut başlangıç ani salımını azaltmak hala bir zorluktur. Çeşitli kanser hücrelerini tedavi etmek için, karma sistem (bir sistemde hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçlara sahip olan), tek tip ilaç yüklü nanofiberlerden daha çok tercih edilebilir. Bu tür nanofiberler, daha az yan etki ve daha fazla etkinlik ile etkili bir kanser tedavisi için umut verici adaylar olabilirler. Ancak, bu nanofiberlerin ağızdan verilmesi yoluyla hedeflenen ilaç salımı, lokal alanda ameliyattan sonra uygulaması yapılan nanofiberlere göre hala bir zorluktur. Ayrıca metastatik kanser hücrelerinin nanofiberler kullanılarak tedavi edilmesi de önemli konulardan biridir, nk bu fiberler kan dolaşımında nanopartiküller gibi serbestçe hareket edemezler ve bu nedenle sadece lokal düzeyde (cerrahi yol)



uygulanabilirler. Bu nedenle, bu nanofiberlerin kanser tedavisindeki olası uygulamalarını artırabilecek belirli bölgelerde bu nanofiber ağlarını hedeflemek için çaba gösterilmelidir. Bu sınırlılıklar nedeniyle, bu nanofiberlerin kanser ilacı salımında kullanıldığı ticari ürünler piyasaya başarılı bir şekilde sürülememiştir. Tek başına veya kombinasyon halinde inorganik ve organik ilaçlar üzerine yapılan araştırmalar, bu nanofiberlerin kanser tedavisinde olası ticarileştirilmesi için sistemin etkinliğini artırmak üzere daha fazla incelenebilir.

**Çıkar çatışmaları:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Kaynaklar

- [1] World Health Organization, "World health statistics" (2020). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [2] C.R. UK, "Cancer Treatments." Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [3] American Cancer Society, "Types of Cancer Treatment." <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/treatmenttypes/treatment-types-landing>. [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [4] National Cancer Institute, "Types of Cancer Treatment" <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>. [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [5] C. R. UK, "General Side Effects of Hormone Therapy." <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [6] American Cancer Society, "What Is Cancer?," (2012). <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/what-is-cancer.html>. [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [7] American Cancer Society, "Cancer Facts and Figures 2019", (2019). <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019>.
- [8] H. Han, X. L. Li, "Multi-resolution independent component analysis for high-performance tumor classification and biomarker discovery," *BMC bioinformatics*, (2011), 12, 1, 1-14, doi:10.1186/1471-2105-12-S1-S7
- [9] J. H. Maeng, D. H. Lee, K. H. Jung, Y. H. Bae, I. S. Park, S. Jeong, ... S.S. Hong, "Multifunctional doxorubicin loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for chemotherapy and magnetic resonance imaging in liver cancer," *Biomaterials*, (2010), 31, 18, 4995-5006. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.068
- [10] V. Trevino, M. G. Tadesse, M. Vannucci, F. Al-Shahrour, P. Antczak, S. Durant, ... F. Falciani, "Analysis of normal-tumour tissue interaction in tumours: prediction of prostate cancer features from the molecular profile of adjacent normal cells." *PloS one* (2011), 6, 3, e16492, doi: 10.1371/journal.pone.0016492
- [11] M. F. Maitz, "Applications of synthetic polymers in clinical medicine." *Biosurface and Biotribology* (2015), 1, 3, 161-176, doi: 10.1016/j.bsbt.2015.08.002
- [12] T. Su, Q. Shao, Z. Qin, Z. Guo, Z. Wu, "Role of interfaces in two-dimensional photocatalyst for water splitting". *ACS Catal.* (2018), 8, 2253-2276, doi:10.1021/acscatal.7b03437
- [13] Z. Sun, L. Zhang, F. Dang, Y. Liu, Z. Fei, Q. Shao, H. Lin, J. Guo, L. Xiang, N. Yerra, Z. Guo, "Experimental and simulation-based understanding of morphology controlled barium titanate nanoparticles under co-adsorption of surfactants." *CrystEngComm*, (2017), 19, 24, 3288-3298, doi: 10.1039/C7CE00279C
- [14] H. Gu, H. Zhang, J. Lin, Q. Shao, D.P. Young, L. Sun, T.D. Shen, Z. Guo, "Large negative giant magnetoresistance at room temperature and electrical transport in cobalt ferrite-polyaniline nanocomposites." *Polymer*, (2018), 143, 324-330. doi: 10.1016/j.polymer.2018.04.008
- [15] B. Song, T. Wang, H. Sun, Q. Shao, J. Zhao, K. Song, L. Hao, L. Wang, Z. Guo, "Two-step hydrothermally synthesized carbon nanodots/WO<sub>3</sub> photocatalysts with enhanced photocatalytic performance." *Dalton Transactions*, (2017), 46,45, 15769-15777, doi:10.1039/C7DT03003G
- [16] C. Lin, L. Hu, C. Cheng, K. Sun, X. Guo, Q. Shao, J. Li, N. Wang, Z. Guo, "Nano-TiNb<sub>2</sub>O<sub>7</sub>/carbon nanotubes composite anode for enhanced lithium-ion storage." *Electrochimica Acta*, (2018), 260, 65-72, doi:10.1016/j.electacta.2017.11.051

- [17] C. Wang, B. Mo, Z. He, X. Xie, C.X. Zhao, L. Zhang, Q. Shao, X. Guo, E.K. Wujcik, Z. Guo, "Current applications of electrospun polymeric nanofibers in cancer therapy." *Materials Science and Engineering: C*, (2019), 97, 966-977, doi:10.1016/j.msec.2018.12.105
- [18] C. Wang, M. Zhao, J. Li, J. Yu, S. Sun, S. Ge, X. Guo, F. Xie, B. Jiang, E.K. Wujcik, Y. Huang, N. Wang, Z. Guo, "Silver nanoparticles/graphene oxide decorated carbon fiber synergistic reinforcement in epoxy-based composites." *Polymer*, (2017), 131, 263-271. doi:10.1016/j.polymer.2017.10.049
- [19] C. Wang, Z. He, X. Xie, X. Mai, Y. Li, T. Li, M. Zhao, C. Yan, H. Liu, E.K. Wujcik, Z. Guo, "Controllable cross-linking anion exchange membranes with excellent mechanical and thermal properties." *Macromolecular Materials and Engineering* (2018), 303, 3, 1700462, doi: 10.1002/mame.201700462
- [20] J. Huang, Y. Li, Y. Cao, F. Peng, Y. Cao, Q. Shao, H. Liu, Z. Guo, "Hexavalent chromium removal over magnetic carbon nanoadsorbents: synergistic effect of fluorine and nitrogen co-doping." *Journal of Materials Chemistry A*, (2018), 6, 27, 13062-13074, doi:10.1039/C8TA02861C
- [21] J. Lin, X. Chen, C. Chen, J. Hu, C. Zhou, X. Cai, W. Wang, C. Zheng, P. Zhang, J. Cheng, Z. Guo, H. Liu, "Durably antibacterial and bacterially antiadhesive cotton fabrics coated by cationic fluorinated polymers." *ACS applied materials & interfaces* (2018), 10, 7, 6124-6136, doi.:10.1021/acsmi.7b16235
- [22] K. Gong, Q. Hu, L. Yao, M. Li, D. Sun, Q. Shao, B. Qiu, Z. Guo, "Ultrasonic pretreated sludge derived stable magnetic active carbon for Cr (VI) removal from wastewater." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, (2018), 6, 6, 7283-7291, doi:10.1021/acssuschemeng.7b04421
- [23] K. Gong, Q. Hu, Y. Xiao, X. Cheng, H. Liu, N. Wang, B. Qiu, Z. Guo, "Triple layered core-shell ZVI@ carbon@ polyaniline composite enhanced electron utilization in Cr (vi) reduction." *Journal of Materials Chemistry A*, (2018), 6, 24, 11119-11128, doi:10.1039/C8TA03066A
- [24] K. Sun, P. Xie, Z. Wang, T. Su, Q. Shao, J. Ryu, X. Zhang, J. Guo, A. Shankar, J. Li, R. Fan, D. Cao, Z. Guo, "Flexible polydimethylsiloxane/multi-walled carbon nanotubes membranous metacomposites with negative permittivity." *Polymer*, (2017), 125, 50-57, doi: 10.1016/j.polymer.2017.07.083
- [25] K. Sun, R. Fan, X. Zhang, Z. Zhang, Z. Shi, N. Wang, P. Xie, Z. Wang, G. Fan, H. Liu, C. Liu, T. Li, C. Yan, Z. Guo, "An overview of metamaterials and their achievements in wireless power transfer." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6, 12, 2925-2943, doi: 10.1039/C7TC03384B
- [26] L. Zhang, M. Qin, W. Yu, Q. Zhang, H. Xie, Z. Sun, Q. Shao, X. Guo, L. Hao, Y. Zheng, Z. Guo, "Heterostructured TiO<sub>2</sub>/WO<sub>3</sub> nanocomposites for photocatalytic degradation of toluene under visible light." *Journal of the Electrochemical Society*, (2017), 164,14, H1086, doi: 10.1149/2.0881714jes
- [27] P. Xie, H. Li, B. He, F. Dang, J. Lin, R. Fan, C. Hou, H. Liu, J. Zhang, Y. Ma, Z. Guo, "Bio-gel derived nickel/carbon nanocomposites with enhanced microwave absorption." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6, 32, 8812-8822. doi:/10.1039/C8TC02127A
- [28] P. Xie, Z. Wang, Z. Zhang, R. Fan, C. Cheng, H. Liu, Y. Liu, T. Li, C. Yan, N. Wang, Z. Guo, "Silica microsphere templated self-assembly of a three-dimensional carbon network with stable radio-frequency negative permittivity and low dielectric loss." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6,19, 5239-5249, doi:10.1039/C7TC05911F
- [29] Q. Hou, J. Ren, H. Chen, P. Yang, Q. Shao, M. Zhao, X. Zhao, H. He, N. Wang, Q. Luo, Z. Guo, "Synergistic hematite-fullerene electron-extracting layers for improved efficiency and stability in perovskite solar cells." *ChemElectroChem*, (2018), 5, 5, 726-731, doi:10.1002/celec.201701054
- [30] Q. Luo, H. Ma, Q. Hou, Y. Li, J. Ren, X. Dai, Z. Yao, Y. Zhou, L. Xiang, H. Du, H. He, N. Wang, K. Jiang, H. Lin, H. Zhang, Z. Guo, "All-carbon-electrode-based durable flexible perovskite solar cells." *Advanced Functional Materials*, (2018), 28, 11, 1706777, doi:10.1002/adfm.201706777
- [31] S. Sun, L. Zhu, X. Liu, L. Wu, K. Dai, C. Liu, C. Shen, X. Guo, G. Zheng, Z. Guo, "Superhydrophobic shish-kebab membrane with self-cleaning and oil/water separation properties." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, (2018), 6, 8, 9866-9875, doi:10.1021/acssuschemeng.8b01047

- [32] X. Cui, G. Zhu, Y. Pan, Q. Shao, C. Zhao, M. Dong, Y. Zhang, Z. Guo, "Polydimethylsiloxane-titania nanocomposite coating: fabrication and corrosion resistance." *Polymer*, (2018), 138, 203-210, doi: 10.1016/j.polymer.2018.01.063
- [33] X. Lou, C. Lin, Q. Luo, J. Zhao, B. Wang, J. Li, Q. Shao, X. Guo, N. Wang, Z. Guo, "Crystal structure modification enhanced FeNb<sub>11</sub>O<sub>29</sub> anodes for lithium-ion batteries." *ChemElectroChem*, (2017), 4,12, 3171-3180, doi: 10.1002/celec.201700816
- [34] Y. Guo, G. Xu, X. Yang, K. Ruan, T. Ma, Q. Zhang, J. Gu, Y. Wu, H. Liu, Z. Guo, "Significantly enhanced and precisely modeled thermal conductivity in polyimide nanocomposites with chemically modified graphene via in situ polymerization and electrospinning-hot press technology." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6, 12, 3004-3015. doi: 10.1039/C8TC00452H
- [35] Y. He, S. Yang, H. Liu, Q. Shao, Q. Chen, C. Lu, Y. Jiang, C. Liu, Z. Guo, "Reinforced carbon fiber laminates with oriented carbon nanotube epoxy nanocomposites: magnetic field assisted alignment and cryogenic temperature mechanical properties." *Journal of colloid and interface science*, (2018), 517, 40-51, doi: 10.1016/j.jcis.2018.01.087
- [36] Y. Li, T. Jing, G. Xu, J. Tian, M. Dong, Q. Shao, B. Wang, Z. Wang, Y. Zheng, C. Yang, Z. Guo, "3-D magnetic graphene oxide-magnetite poly (vinyl alcohol) nanocomposite substrates for immobilizing enzyme." *Polymer*, (2018), 149, 13-22, doi:10.1016/j.polymer.2018.06.046
- [37] Y. Ma, L. Lv, Y. Guo, Y. Fu, Q. Shao, T. Wu, S. Guo, K. Sun, X. Guo, E.K. Wujcik, Z. Guo, "Porous lignin based poly (acrylic acid)/organo-montmorillonite nanocomposites: swelling behaviors and rapid removal of Pb (II) ions." *Polymer*, (2017), 128, 12-23, doi:10.1016/j.polymer.2017.09.009
- [38] Y. Zhang, L. Qian, W. Zhao, X. Li, X. Huang, X. Mai, Z. Wang, Q. Shao, X. Yan, Z. Guo, "Highly efficient Fe-NC nanoparticles modified porous graphene composites for oxygen reduction reaction." *Journal of The Electrochemical Society*, (2018), 165, 9, H510, doi: 10.1149/2.0991809jes
- [39] Y. Zhang, M. Zhao, J. Zhang, Q. Shao, J. Li, H. Li, B. Lin, M. Yu, S. Chen, Z. Guo, "Excellent corrosion protection performance of epoxy composite coatings filled with amino-silane functionalized graphene oxide." *Surface and Coatings Technology*, (2017), 317, 1-9, doi:10.1016/j.surfcoat.2017.03.050
- [40] Z. Hu, D. Zhang, F. Lu, W. Yuan, X. Xu, Q. Zhang, H. Liu, Q. Shao, Z. Guo, Y. Huang, "Multistimuli-responsive intrinsic self-healing epoxy resin constructed by host-guest interactions." *Macromolecules*, (2018), 51, 14, 5294-5303, doi:10.1021/acs.macromol.8b01124
- [41] Z. Wu, H. Cui, L. Chen, D. Jiang, L. Weng, Y. Ma, X. Li, X. Zhang, H. Liu, N. Wang, J. Zhang, Y. Ma, M. Zhang, Y. Huang, Z. Guo, "Interfacially reinforced unsaturated polyester carbon fiber composites with a vinyl ester-carbon nanotubes sizing agent." *Composites Science and Technology*, (2018), 164, 195-203, doi:10.1016/j.compscitech.2018.05.051
- [42] Z. Wu, S. Gao, L. Chen, D. Jiang, Q. Shao, B. Zhang, Z. Zhai, C. Wang, M. Zhao, Y. Ma, X. Zhang, L. Weng, M. Zhang, Z. Guo, "Electrically insulated epoxy nanocomposites reinforced with synergistic core-shell SiO<sub>2</sub>@MWCNTs and montmorillonite bifillers." *Macromolecular Chemistry and Physics*, (2017), 218, 23, 1700357, doi:10.1002/macp.201700357
- [43] A. Luraghi, F. Peri, L. Moroni, "Electrospinning for drug delivery applications: A review." *Journal of Controlled release*, (2021), 334, 463-484, doi:10.1016/j.jconrel.2021.03.033
- [44] M. Zamani, M.P. Prabhakaran, S. Ramakrishna, "Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials", *Int. J. Nanomedicine*, (2013), 8, 2997-3017.
- [45] T.J. Sill, H.A. von Recum, "Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering." *Biomaterials*, (2008), 29, 13, 1989-2006, doi:10.1016/j.biomaterials.2008.01.011
- [46] V.J. Mohanraj, Y. Chen, "Nanoparticles-a review." *Tropical journal of pharmaceutical research*, (2006), 5, 1, 561-573, doi: 10.4314/tjpr.v5i1.14634
- [47] X. Shan, C. Liu, F. Li, C. Ouyang, Q. Gao, K. Zheng, "Nanoparticles vs. nanofibers: a comparison of two drug delivery systems on assessing drug release performance in vitro." *Designed Monomers and Polymers*, (2015), 18, 7, 678-689, doi:10.1080/15685551.2015.1070500

- [48] J.W. Zhao, W.G. Cui. "Functional electrospun fibers for local therapy of cancer." *Advanced Fiber Materials*, (2020), 2, 229-245, doi: 10.1007/s42765-020-00053-9
- [49] J.J. Xue, J.W. Xie, W.Y. Liu, Y.N. Xia., "Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications." *Accounts of chemical research*, (2017), 50, 8, 1976-1987, doi: 10.1021/acs.accounts.7b00218
- [50] R.S. Bhattarai, R.D. Bachu, S.H.S. Boddu, S. Bhaduri "Biomedical applications of electrospun nanofibers: Drug and nanoparticle delivery." *Pharmaceutics*, (2018) 11, 1, 5, doi: 10.3390/pharmaceutics11010005
- [51] X.R. Feng, J.N. Li, X. Zhang, T.J. Liu, J.X. Ding, X.S. Chen. "Electrospun polymer micro/nanofibers as pharmaceutical repositories for healthcare." *Journal of Controlled Release*, (2019), 302, 19-41, doi:10.1016/j.jconrel.2019.03.020
- [52] G Yang, XL Li, Y He, JK Ma, GL Ni, SB. Zhou, "From nano to micro to macro: Electrospun hierarchically structured polymeric fibers for biomedical applications." *Progress in Polymer Science*, (2018), 81, 80-113, doi:10.1016/j.proppolymsci.2017.12.003
- [53] R. Nayak, R. Padhye, I.L. Kyratzis, Y.B. Truong, L. Arnold, "Recent advances in nanofibre fabrication techniques." *Textile Research Journal*,(2012), 82, 2, 129-147, doi: 10.1177/0040517511424524
- [54] L. Li, R. Hao, J. Qin, J. Song, X. Chen, F. Rao, J. Zhai, Y. Zhao, L. Zhang, J. Xue, "Electrospun fibers control drug delivery for tissue regeneration and cancer therapy." *Advanced Fiber Materials* (2022), 4, 1375-1413, doi:10.1007/s42765-022-00198-9
- [55] J.J. Xue, T. Wu, Y.Q. Dai, Y.N. Xia, "Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications." *Chemical reviews*, (2019), 119, 8, 5298-5415, doi:10.1021/acs.chemrev.8b00593
- [56] Y. Sun, S. Cheng, W. Lu, Y. Wang, P. Zhang, Q. Yao. "Electrospun fibers and their application in drug controlled release, biological dressings, tissue repair, and enzyme immobilization." *RSC advances*, (2019), 9,44, 25712-25729, doi: 10.1039/C9RA05012D
- [57] Y. O., Mostafa, K. A., Abed, , N. A. H., El Mahallawy, M., Sorour, M. El Bayoumi, "The effect of microwave irradiation on morphological and mechanical characteristics of nano silica loaded PVDF hollow fiber membranes." *Egyptian Journal of Chemistry*, (2022), 65,13, 735 – 744, doi: 10.21608/EJCHEM.2022.145444.6338
- [58] <https://www.nanoscience.com/applications/electrospun-nanofiber-orientation> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [59] S. Sundarrajan, K.L. Tan, S.H. Lim, S. Ramakrishna, "Electrospun nanofibers for air filtration applications." *Procedia Engineering*, (2014), 75, 159-163, doi:10.1016/j.proeng.2013.11.034
- [60] S.A.A.N. Nasreen, S. Sundarrajan, S.A. Syed Nizar, R. Balamurugan, S. Ramakrishna, "In situ polymerization of PVDF-HEMA polymers: electrospun membranes with improved flux and antifouling properties for water filtration." *Polymer journal*, (2014), 46, 3, 167-174, doi:10.1038/pj.2013.79
- [61] J. Lannutti, D. Reneker, T. Ma, D. Tomasko, D. Farson, "Electrospinning for tissue engineering scaffolds." *Materials Science and Engineering: C*, (2007), 27,3, 504-509, doi:10.1016/j.msec.2006.05.019
- [62] S. Abid, T. Hussain, A. Nazir, A. Zahir, N. Khenoussi, "Acetaminophen loaded nanofibers as a potential contact layer for pain management in Burn wounds." *Materials Research Express*, (2018), 5, 8, 085017, doi:10.1088/2053-1591/aad2eb
- [63] Y.F. Goh, I. Shakir, R. Hussain, "Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery, and wound dressing." *Journal of Materials Science*, (2013), 48, 3027-3054, doi.org/10.1007/s10853-013-7145-8
- [64] J. Fu, C. Zhao, J. Zhang, Y. Peng, E. Xie, "Enhanced gas sensing performance of electrospun Pt-functionalized NiO nanotubes with chemical and electronic sensitization." *ACS applied materials & interfaces*, (2013), 5, 15, 7410-7416, doi:10.1021/am4017347
- [65] S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.-E. Teo, T. Yong, Z. Ma, R. Ramaseshan, "Electrospun nanofibers: solving global issues." *Materials today*, (2006), 9, 3, 40-50, doi:10.1016/S1369-7021(06)71389-X
- [66] Y. Dai, W. Liu, E. Formo, Y. Sun, Y. Xia, "Ceramic nanofibers fabricated by electrospinning and their applications in

- catalysis, environmental science, and energy technology." *Polymers for Advanced Technologies*, (2011), 22, 3, 326-338, doi:10.1002/pat.1839
- [67] J. Miao, M. Miyauchi, T.J. Simmons, J.S. Dordick, R.J. Linhardt, "Electrospinning of nanomaterials and applications in electronic components and devices." *Journal of nanoscience and nanotechnology*, (2010), 10,9, 5507-5519, doi:10.1166/jnn.2010.3073
- [68] L. Ji, X. Zhang, "Electrospun carbon nanofibers containing silicon particles as an energy-storage medium." *Carbon*, (2009), 47,14, 3219-3226, doi:10.1016/j.carbon.2009.07.039
- [69] N.G. Rim, C.S. Shin, H. Shin, "Current approaches to electrospun nanofibers for tissue engineering." *Biomedical materials*, 8, 1 (2013), 8, 1, 014102, doi:10.1088/1748-6041/8/1/014102
- [70] F. Zhang, Z. Zhang, T. Zhou, Y. Liu, J. Leng, "Shape memory polymer nanofibers and their composites: electrospinning, structure, performance, and applications." *Frontiers in Materials*, 2, (2015), 2, 62, 1-10, doi:10.3389/fmats.2015.00062
- [71] R. Sridhar, S. Sundarajan, J.R. Venugopal, R. Ravichandran, S. Ramakrishna, "Electrospun inorganic and polymer composite nanofibers for biomedical applications." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, (2013), 24, 4, 365-385, doi:10.1080/09205063.2012.690711
- [72] X. Luo, C. Xie, H. Wang, C. Liu, S. Yan, X. Li, "Antitumor activities of emulsion electrospun fibers with core loading of hydroxycamptothecin via intratumoral implantation." *International journal of pharmaceuticals*, (2012), 425, 1-2, 19-28, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.01.012
- [73] S. Cheng, Y. Du, B. Ma, D. Tan, "Total synthesis of a furostan saponin, timosaponin BII." *Organic & Biomolecular Chemistry*, (2009), 7,15, 3112-3118, doi:10.1039/B905091D
- [74] B.D. Weinberg, E. Blanco, J. Gao, "Polymer implants for intratumoral drug delivery and cancer therapy." *Journal of pharmaceutical sciences*, (2008), 97, 5, 1681-1702, doi:10.1002/jps.21038
- [75] S.M. Moghimi, A.C. Hunter, J.C. Murray, "Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice." *Pharmacological reviews*, (2001), 53, 2, 283-318.
- [76] A.J.R. Lasprilla, G.A.R. Martinez, B.H. Lunelli, A.L. Jardini, R.M. Filho, "Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices—A review." *Biotechnology advances*, (2012), 30,1, 321-328, doi:10.1016/j.biotechadv.2011.06.019
- [77] J. Zeng, L. Yang, Q. Liang, X. Zhang, H. Guan, X. Xu, X. Chen, X. Jing, "Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation." *Journal of controlled release*, (2005), 105,1-2, 43-51, doi:10.1016/j.jconrel.2005.02.024
- [78] P. Chen, Q. Wu, Y. Ding, M. Chu, Z. Huang, W. Hu, "A controlled release system of titanocene dichloride by electrospun fiber and its antitumor activity in vitro." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, (2010), 76, 3, 413-420, doi:10.1016/j.ejpb.2010.09.005
- [79] E. Thangaraju, N.T. Srinivasan, R. Kumar, P.K. Sehgal, S. Rajiv, "Fabrication of electrospun poly l-lactide and curcumin loaded poly l-lactide nanofibers for drug delivery." *Fibers and Polymers*, (2012), 13, 823-830, doi:10.1007/s12221-012-0823-3
- [80] Z. Zhang, S. Liu, Y. Qi, D. Zhou, Z. Xie, X. Jing, X. Chen, Y. Huang, "Time-programmed DCA and oxaliplatin release by multilayered nanofiber mats in prevention of local cancer recurrence following surgery." *Journal of Controlled Release*, (2016), 235, 125-133, doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.046
- [81] K. Qiu, C. He, W. Feng, W. Wang, X. Zhou, Z. Yin, L. Chen, H. Wang, X. Mo, "Doxorubicin-loaded electrospun poly (L-lactic acid)/mesoporous silica nanoparticles composite nanofibers for potential postsurgical cancer treatment." *Journal of Materials Chemistry B*, (2013), 1, 36, 4601-4611, doi:10.1039/C3TB20636J
- [82] X. Xu, X. Chen, X. Xu, T. Lu, X. Wang, L. Yang, X. Jing, "BCNU-loaded PEG-PLLA ultrafine fibers and their in vitro antitumor activity against Glioma C6 cells." *Journal of controlled release*, (2006), 114, 3, 307-316, doi:10.1016/j.jconrel.2006.05.031
- [83] M.G. Ignatova, N.E. Manolova, R.A. Toshkova, I.B. Rashkov, E.G. Gardeva, L.S. Yossifova, M.T. Alexandrov, "Electrospun nanofibrous



- mats containing quaternized chitosan and polylactide with in vitro antitumor activity against HeLa cells." *Biomacromolecules*, (2010), 11, 6, 1633-1645, doi:10.1021/bm100285n
- [84] M. Ignatova, L. Yossifova, E. Gardeva, N. Manolova, R. Toshkova, I. Rashkov, M. Alexandrov, "Antiproliferative activity of nanofibers containing quaternized chitosan and/or doxorubicin against MCF-7 human breast carcinoma cell line by apoptosis." *Journal of bioactive and compatible polymers*, (2011), 26, 6, 539-551, doi:10.1177/0883911511424655
- [85] R. Toshkova, N. Manolova, E. Gardeva, M. Ignatova, L. Yossifova, I. Rashkov, M. Alexandrov, "Antitumor activity of quaternized chitosan-based electrospun implants against Graffi myeloid tumor." *International journal of pharmaceutics*, (2010), 400, 1-2, 221-233, doi:10.1016/j.ijpharm.2010.08.039
- [86] M. Hasegawa, K. Yagi, S. Iwakawa, M. Hirai, "Chitosan induces apoptosis via caspase-3 activation in bladder tumor cells." *Japanese journal of cancer research*, (2001), 92, 4, 459-466, doi:10.1111/j.1349-7006.2001.tb01116.x
- [87] J. Wei, J., Hu, M., Li, Y., Chen, Y. Chen, "Multiple drug-loaded electrospun PLGA/gelatin composite nanofibers encapsulated with mesoporous ZnO nanospheres for potential postsurgical cancer treatment." *RSC advances*, (2014), 4, 53, 28011-28019, doi:10.1039/C4RA03722G
- [88] P. Vashisth, N. Kumar, M. Sharma, V. Pruthi, "Biomedical applications of ferulic acid encapsulated electrospun nanofibers." *Biotechnology Reports*, (2015), 8, 36-44, doi:10.1016/j.btre.2015.08.008
- [89] R. Sridhar, S. Ramanan, J.R. Venugopal, S. Sundarajan, D. Pliszka, S. Sivasubramanian, P. Gunasekaran, M. Prabhakaran, K. Madhaiyan, A. Sahayaraj, K.H.C. Lim, S. Ramakrishna, "Curcumin-and natural extract-loaded nanofibres for potential treatment of lung and breast cancer: in vitro efficacy evaluation." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, (2014), 25, 10, 985-998, doi:10.1080/09205063.2014.917039
- [90] S.T. Yohe, V.L.M. Herrera, Y.L. Colson, M.W. Grinstaff, "3D superhydrophobic electrospun meshes as reinforcement materials for sustained local drug delivery against colorectal cancer cells." *Journal of controlled release*, (2012), 162, 1, 92-101, doi:10.1016/j.jconrel.2012.05.047
- [91] S. Fu, L. Zhou, H. Liang, M. Fan, F. Luo, Z. Qian, Y. Wei, "Preparation of curcumin loaded poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-poly (ethylene glycol)-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) nanofibers and their in vitro antitumor activity against Glioma 9L cells." *Nanoscale*, (2011), 3, 9, 3825-3832, doi:10.1039/C1NR10484E
- [92] S. Liu, Z. Hou, P. Ma, D. Yang, C. Li, J. Lin, "Multifunctional electrospinning composite fibers for orthotopic cancer treatment in vivo." *Nano Research*, (2015), 8, 1917-1931, doi:10.1007/s12274-014-0701-y
- [93] L. Li, G. Yang, J. Li, C. Luo, T. Gong, S. Zhou, "Controlled green tea polyphenols release from electrospun PCL/MWCNTs composite nanofibers." *International journal of pharmaceutics*, (2011), 421, 2, 310-320, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.09.033
- [94] B. Ardeshirzadeh, N.A. Anaraki, M. Irani, L.R. Rad, S. Shamshiri, "Controlled release of doxorubicin from electrospun PEO/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds." *Materials Science and Engineering: C*, (2015), 48, 384-390, doi:10.1016/j.msec.2014.12.039
- [95] Y.J. Kim, H.I. Bae, O.K. Kwon, M.S. Choi, "Three-dimensional gastric cancer cell culture using nanofiber scaffold for chemosensitivity test." *International journal of biological macromolecules*, (2009), 45, 1, 65-71, doi:10.1016/j.ijbiomac.2009.04.003
- [96] C. Yang, L. Chu, Y. Zhang, Y. Shi, J. Liu, Q. Liu, S. Fan, Z. Yang, D. Ding, D. Kong, J. Liu, "Dynamic biostability, biodistribution, and toxicity of L/D-peptide-based supramolecular nanofibers." *ACS applied materials & interfaces*, (2015), 7, 4, 2735-2744, doi:10.1021/am507800e
- [97] G. Ma, Y. Liu, C. Peng, D. Fang, B. He, J. Nie, "Paclitaxel loaded electrospun porous nanofibers as mat potential application for chemotherapy against prostate cancer." *Carbohydrate polymers*, (2011), 86, 2, 505-512, doi:10.1016/j.carbpol.2011.04.082
- [98] X. Zhou, Q. Saiding, X. Wang, J. Wang, W. Cui, X. Chen. "Regulated Exogenous/Endogenous Inflammation via "Inner-Outer" Medicated Electrospun Fibers for Promoting Tissue Reconstruction." *Advanced healthcare*

- materials, (2022), 11, 10, 2102534, doi:10.1002/adhm.202102534
- [99] S. Municoy, M.I.A. Echazu, P.E. Antezana, J.M. Galdoporpora, C. Olivetti, A.M. Mebert, M.L. Foglia, M.V. Tuttolomondo, G.S. Alvarez, J.G. Hardy, M.F. Desimone. "Stimuli-responsive materials for tissue engineering and drug delivery." *International Journal of Molecular Sciences*, (2020), 21, 13, 4724, doi:10.3390/ijms21134724
- [100] D. Mertz, S. Harlepp, J. Goetz, D. Begin, G. Schlatter, S. Begin-Colin, A. Hebraud. "Nanocomposite polymer scaffolds responding under external stimuli for drug delivery and tissue engineering applications." *Advanced Therapeutics*, (2020), 3, 2, 1900143, doi:10.1002/adtp.201900143
- [101] M. Morey, A. Pandit. "Responsive triggering systems for delivery in chronic wound healing." *Advanced drug delivery reviews*, (2018), 129, 169-193, doi:10.1016/j.addr.2018.02.008
- [102] L. Williams, F.L. Hatton, H. Willcock, E. Mele. "Electrospinning of stimuli-responsive polymers for controlled drug delivery: pH-and temperature-driven release." *Biotechnology and Bioengineering*, (2022), 119, 5, 1177-1188, doi:10.1002/bit.28043
- [103] L. Tu, Z. Liao, Z. Luo, Y.L. Wu, A. Herrmann, S. Huo. "Inside Front Cover: Ultrasound-controlled drug release and drug activation for cancer therapy (EXP2 3/2021)." *Exploration*, (2021), 1, 3, doi:10.1002/EXP.20210023
- [104] S. Demirci, A. Celebioglu, Z. Aytac, T. Uyar. "pH-responsive nanofibers with controlled drug release properties." *Polymer Chemistry*, (2014), 5, 6, 2050-2056, doi:10.1039/C3PY01276J
- [105] R.Y. Zhang, E. Zaslavski, G. Vasilyev, M. Boas, E. Zussman. "Tunable pH-responsive chitosan-poly (acrylic acid) electrospun fibers." *Biomacromolecules*, (2018), 19, 2, 588-595, doi:10.1021/acs.biomac.7b01672
- [106] J. Schoeller, F. Itel, K. Wuertz-Kozak, G. Fortunato, R.M. Rossi. "pH-responsive electrospun nanofibers and their applications." *Polymer Reviews*, (2022), 62, 2, 351-399, doi:10.1080/15583724.2021.1939372
- [107] Y. Liu, R. Song, X. Zhang, D. Zhang. "Enhanced antimicrobial activity and pH-responsive sustained release of chitosan/poly (vinyl alcohol)/graphene oxide nanofibrous membrane loading with allicin." *International Journal of Biological Macromolecules*, (2020), 161, 1405-1413, doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.051
- [108] K. Xi, Y. Gu, J. Tang, H. Chen, Y. Xu, L. Wu, F. Cai, L. Deng, H. Yang, Q. Shi, W. Cui, L. Chen. "Microenvironment-responsive immunoregulatory electrospun fibers for promoting nerve function recovery." *Nature communications*, (2020), 11,1, 4504, doi:10.1038/s41467-020-18265-3
- [109] J. Zhao, S. Liu, B. Li, H. Yang, C. Fan, W. Cui. "Stable acid-responsive electrospun biodegradable fibers as drug carriers and cell scaffolds," *Macromol Biosci*, (2013), 7, 885-892, doi:10.1002/mabi.201200452.
- [110] X. Zhao, Z. Yuan, L. Yildirim, J. Zhao, Z.Y. Lin, Z. Cao, G. Pan, W. Cui. "Tumor-triggered controlled drug release from electrospun fibers using inorganic caps for inhibiting cancer relapse." *Small*, (2015), 11, 34, 4284-4291, doi:10.1002/sml.201500985
- [111] F. Qi, Y. Chang, R. Zheng, X. Wu, Y. Wu, B. Li, T. Sun, P. Wang, H. Zhang, H. Zhang. "Copper phosphide nanoparticles used for combined photothermal and photodynamic tumor therapy." *ACS Biomaterials Science & Engineering*, (2021), 7, 6, 2745-2754, doi:10.1021/acsbmaterials.1c00189
- [112] Y. Yang, D. Zhu, Y. Liu, B. Jiang, W. Jiang, X. Yan, K. Fan. "Platinum-carbon-integrated nanozymes for enhanced tumor photodynamic and photothermal therapy." *Nanoscale*, (2020), 12, 25, 13548-13557, doi:10.1039/D0NR02800B
- [113] X. Hou, Y. Tao, Y. Pang, X. Li, G. Jiang, Y. Liu. "Nanoparticle-based photothermal and photodynamic immunotherapy for tumor treatment." *International journal of cancer*, (2018), 143, 12, 3050-3060, doi:10.1002/ijc.31717
- [114] J. Xiao, L. Cheng, T. Fang, Y. Zhang, J. Zhou, R. Cheng, W. Tang, X. Zhong, Y. Lu, L. Deng, Y. Cheng, Y. Zhu, Z. Liu, W. Cui. "Nanoparticle-embedded electrospun fiber-covered stent to assist intraluminal photodynamic treatment of oesophageal cancer." *Small*, (2019), 15, 49, 1904979, doi:10.1002/sml.201904979
- [115] X. Liu, H. Zhang, R. Cheng, Y. Gu, Y. Yin, Z. Sun, G. Pan, Z. Deng, H. Yang, L. Deng, W.

- Cui, H.A. Santos, Q. Shi. "An immunological electrospun scaffold for tumor cell killing and healthy tissue regeneration." *Materials horizons*, (2018), 5, 6, 1082-1091, doi:10.1039/C8MH00704G
- [116] Q. Yu, Y. Han, X. Wang, C. Qin, D. Zhai, Z. Yi, J. Chang, Y. Xiao, C.Wu. "Copper silicate hollow microspheres-incorporated scaffolds for chemo-photothermal therapy of melanoma and tissue healing." *ACS nano*, (2018), 12, 3, 2695-2707, doi:10.1021/acsnano.7b08928
- [117] V. Plaks, C.D. Koopman, Z. Werb. "Circulating tumor cells." *Science*, (2013), 341, 6151, 1186-1188, doi:10.1126/science.1235226
- [118] S. Hou, L. Zhao, Q. Shen, J. Yu, C. Ng, X. Kong, D. Wu, M. Song, X. Shi, X. Xu, W.H. Ou Yang, R. He, X.Z. Zhao, T. Lee, F.C. Brunicardi, M.A. Garcia, A. Ribas, R.S. Lo, H.R. Tseng. "Polymer nanofiber-embedded microchips for detection, isolation, and molecular analysis of single circulating melanoma cells." *Angewandte Chemie*, (2013), 125, 12, 3463-3467, doi:10.1002/ange.201208452
- [119] P.R. Patel, R.V.N. Gundloori. "A review on electrospun nanofibers for multiple biomedical applications." *Polymers for Advanced Technologies*, (2023), 34(1), 44-63, doi:10.1002/pat.5896
- [120] L. Li, X. Zhang, J. Zhou, L. Zhang, J. Xue, W. Tao. "Non-Invasive Thermal Therapy for Tissue Engineering and Regenerative Medicine." *Small*, (2022), 18, 36, 2107705, doi:10.1002/smll.202107705
- [121] D. Sun, Z.Y. Zhang, M.Y. Chen, Y.P. Zhang, J. Amagat, S.F. Kang, Y.Y. Zheng, B. Hu, M.L. Chen. "Co-immobilization of Ce6 sono/photosensitizer and protonated graphitic carbon nitride on PCL/gelatin fibrous scaffolds for combined sono-photodynamic cancer therapy." *ACS Applied Materials & Interfaces*, (2020), 12, 36, 40728-40739, doi:10.1021/acscami.0c08446
- [122] M. Nikolaou, K. Avraam, A. Kolokithas-Ntoukas, A. Bakandritsos, F. Lizal, O. Misik, M. Maly, J. Jedelsky, I. Savva, F. Balanean, T. Krasia-Christoforou. "Superparamagnetic electrospun microrods for magnetically-guided pulmonary drug delivery with magnetic heating." *Materials Science and Engineering*, (2021), 126, 112117, doi:10.1016/j.msec.2021.112117
- [123] H.M. Chen, J.F. Sun, Z.B. Wang, Y. Zhou, Z.C. Lou, B. Chen, P. Wang, Z.R. Guo, H. Tang, J.Q. Ma, Y. Xia, N. Gu, F.M. Zhang. "Magnetic cell-scaffold interface constructed by superparamagnetic IONP enhanced osteogenesis of adipose-derived stem cells." *ACS applied materials & interfaces*, (2018), 10, 51, 44279-44289, doi:10.1021/acscami.8b17427
- [124] C.D.L. Johnson, D. Ganguly, J.M. Zuidema, T.J. Cardina, A.M. Ziemba, K.R. Kearns, S.M. McCarthy, D.M. Thompson, G. Ramanath, D.A. Borca-Tasciuc, S. Dutz, R.J Gilbert. "Injectable, magnetically orienting electrospun fiber conduits for neuron guidance." *ACS applied materials & interfaces*, (2018), 11, 1, 356-372, doi:10.1021/acscami.8b18344
- [125] Y.J. Kim, M. Ebara, T. Aoyagi. "A smart hyperthermia nanofiber with switchable drug release for inducing cancer apoptosis." *Advanced Functional Materials*, (2013), 23, 46, 5753-5761, doi:10.1002/adfm.201300746
- [126] F. Ercole, T. P. Davis, & R. A. Evans, "Photo-responsive systems and biomaterials: photochromic polymers, light-triggered self-assembly, surface modification, fluorescence modulation and beyond," *Polymer Chemistry*, (2010), 1(1), 37-54, Doi:10.1039/B9PY00300B.
- [127] W. Xiao, W. H. Chen, X. D. Xu, C. Li, J. Zhang, R. X. Zhuo, & X. Z. Zhang, "Design of a Cellular-Uptake-Shielding "Plug and Play" Template for Photo Controllable Drug Release," *Advanced Materials*, (2011), 23(31), 3526-3530, doi.org/10.1002/adma.201101806.
- [128] X. Xu, Z. Zeng, Z. Huang, Y. Sun, Y. Huang, J. Chen, & C. Zhao, "Near-infrared light-triggered degradable hyaluronic acid hydrogel for on-demand drug release and combined chemo-photodynamic therapy," *Carbohydrate Polymers*, (2020), 229, 115394, doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115394.
- [129] P. Husni, Y. Shin, J. C. Kim, K Kang, E. S. Lee, Y. S. Youn, ... & K. T. Oh, "Photo-based nanomedicines using polymeric systems in the field of cancer imaging and therapy," *Biomedicines*, (2020), 8(12), 618, doi.org/10.3390/biomedicines8120618.
- [130] A. GhavamiNejad, A.R.K. Sasikala, A.R. Unnithan, R.G. Thomas, Y.Y. Jeong, M. Vatankhah-Varnoosfaderani, F.J. Stadler, C.H. Park, C.S. Kim, "Mussel-Inspired Electrospun

- Smart Magnetic Nanofibers for Hyperthermic Chemotherapy,” *Adv. Funct. Mater.*, (2015), 25(19), 2867-2875, doi.org/10.1002/adfm.201500389.
- [131] A.R.K. Sasikala, A.R. Unnithan, Y-H. Yun, C.H. Park, C.S. Kim, “An implantable smart magnetic nanofiber device for endoscopic hyperthermia treatment and tumor-triggered controlled drug release,” *Acta Biomater.*, (2016), 31,122-123, doi.org/10.1016/j.actbio.2015.12.015.
- [132] S. Federico, A. Martorana, G. Pitarresi, F.S. Palumbo, C. Fiorica, G. Giammona, “Development of stimulus-sensitive electrospun membranes based on novel biodegradable segmented polyurethane as triggered delivery system for doxorubicin,” *Biomater. Adv.*, (2022), 136, 212769, doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212769.
- [133] R. Krishnan, S. Sundarrajan, S. Ramakrishna, "Green processing of nanofibers for regenerative medicine." *Macromolecular Materials and Engineering*, (2013), 298, 10, 1034-1058, doi:10.1002/mame.201200323.
- [134] M. A. A. Khalek, S. A. A. Gaber, El- R. A. Domany, M. A. El-Kemary, ‘Photoactive electrospun cellulose acetate/polyethylene oxide/methylene blue and trilayered cellulose acetate/polyethylene oxide/silk fibroin/ciprofloxacin nanofibers for chronic wound healing.’ *International Journal of Biological Macromolecules*, (2021), 193, 1752-1766, doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.012.
- [135] E. Jaisankar, R. S. Azarudeen, M. Thirumarimurugan, ‘Nanoparticle-mediated polycaprolactone based nanofiber mats for enhanced apoptosis of breast cancer cell line with improved cell viability of fibroblast cell line: Controlled drug release and antimicrobial assay’, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, (2023), 84, 104451, doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104451.
- [136] D. Babadi, S. Dadashzadeh, Z. Shahsavari, S. Shahhosseini, T. Ten Hagen, L., A. Haeri, ‘Piperine-loaded electrospun nanofibers, an implantable anticancer controlled delivery system for postsurgical breast cancer treatment’, *International Journal of Pharmaceutics*, (2022), 624, 121990, doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121990.
- [137] A. Mamun, L. Sabantina, ‘Electrospun Magnetic Nanofiber Mats for Magnetic Hyperthermia in Cancer Treatment Applications—Technology, Mechanism, and Materials’. *Polymers*, (2023), 15(8), 1902, doi.org/10.3390/polym15081902