



Memeli Tümör ve Normal Hücre Hatlarında Nanopartikül Uygulamaları Nanoparticle Applications in Mammalian Tumor and Normal Cell Lines

Yeşim Dağlıoğlu¹, Huri Özkan Yılmaz², Orhan Yılmaz³

¹Ordu Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ordu, Turkey

²Dr. Ali Menekşe Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Giresun, Turkey

³Prof. Dr. A.İlhan Özdemir Devlet Hastanesi, Nöroloji bölümü, Giresun, Turkey

ABSTRACT

In the 2000s, as a result of the rapid progress of nanotechnology, nanomedicine emerged as a new science and technology field, and the most deadly disease of the 21st century, cancer remedies were sought. In recent years, by combining cell line applications and nanotechnology, it is aimed to develop targeted cancer treatments with new generation drugs produced by using nanoparticles which kill tumor cells and which do not damage healthy (normal) cells. In this review, recent studies on nanoparticle applications in mammalian normal and tumor cell lines were discussed.

Keywords: Cell line, nanoparticle, cancer, nanotechnology, nanotoxicology.

ÖZ

İki binli yıllarda nanoteknolojinin hızla ilerlemesi sonucu, nano tıp yeni bir bilim dalı ve teknoloji alanı olarak ortaya çıkmış ve 21. yüzyılın en ölümcül hastalığı olan kansere çareler aranmıştır. Son yıllarda, hücre hattı uygulamaları ile nanoteknoloji biliminin birleşmesiyle tümör hücrelerini öldüren, sağlıklı (normal) hücrelere hasar vermeyen nanopartiküllerle üretilen yeni nesil ilaçlarla hedefe yönelik kanser tedavilerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu derlemede, memeli tümör ve normal hücre hatlarında nanopartikül uygulamaları ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hücre hattı, nanopartikül, kanser, nanoteknoloji, nanotoksikoloji.



Giriş

Nanoteknolojinin hızla gelişmesi çoğunlukla karmaşık yapılara ve yüzey işlevselleşmelerine sahip sayısız mühendislik nanomalzemelerin gelişimini sağlamıştır¹⁻⁴. Nanokalsinasyona uğramış metal partikülleri (altın ve gümüş nanopartiküller), yarı iletkenler (kuantum nokta), karbon (nanotüp ve buckyball) ve oksitler (demir oksit, titanyum dioksit ve silika) endüstriyel üretimde olduğu kadar bilimsel, biyolojik ve tıbbi araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Biyolojik sistemlerde nanoboyutlu partiküller/nanopartiküller (NP'ler) kararsız bir rol oynayabilir. Bir yandan toksik yan etkileri ortaya çıkabilirken diğer yandan yeni nanokristaller teşhis ve ilaç dağıtım araçları olarak daha iyi tıbbi tedavi için kullanım vaat etmektedir⁴⁻⁶. Özellikle nanopartiküller, teşhis ve/veya terapötik nedenlerle tümör ve inflamatuvar hücrelerin hedeflenmesinde birinci derecede ilgilidirler. Tümör hücre hatları genellikle nanopartikül-hücre etkileşimlerinin çalışması için model olarak kullanılır.

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü 60 (UKE60) /US/National Cancer Institute 60 (NCI60), insan tümör hücre hattı kullanılarak antikanser ilaç taramasında nakledilebilen hayvan tümörleri kullanımının yerine geçmeyi amaçlayan *in vitro* ilaç keşfi aracı olarak 1980'lerin sonunda kurulmuştur⁷. UKE60, sitotoksitenin ölçülmesine yönelik testlerin geliştirilmesi, mikrolate biçiminde minyatürleşmenin tanıtılması, sıvı işleme/kullanım otomasyonu ve benzeri görülmemiş ölçekte yüksek hacimli veri analizinin geliştirilmesi gibi birçok yeni teknolojinin geliştirilmesini sağlayan, türünün ilk ve yüksek verimli kanser hücre hattı tarama programıdır^{13,20}. Bununla birlikte, 1980'lerin ortalarında dünya genelinde birçok tümör hücre hattı kurulmuş ve birçoğu Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu/American Type Culture Collection (ATCC) gibi depolarda temin edilmiştir. Önerilen trama için potansiyel materyal kaynak, yaklaşık 1.500 hücre hattından oluşmuştur⁷.

1970'lerde Walter Nelson-Rees ve meslektaşları çeşitli tümör modelleri olarak nispeten geniş kullanımı olan birçok tümör hücre hattının ölümsüz insan hücre hatından HeLa servikal karsinoma hücre hattından türetildiğini tespit etmiştir⁸⁻¹⁰. Karakteristik HeLa marker kromozomlarının belirlenmesi, özellikle kromozom bantlaması gibi sitogenetik tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde mümkün olmuştur. Bir HeLa türeviden olan en eski *in vitro* anti-kanser ilaç taraması çalışmalarında NCI tarafından kullanılan ve ağız boşluğundaki bir epidermoid karsinomdan türetildiği düşünülen 'KB' hücre hattıdır¹¹. Hücre hatlarının tanımlanması ile ilgili endişelerin yanında, doku orijininin özgünlüğü, tümör tipi ve yüksek geçiş hücre hatlarının potansiyel gelişimiyle ilgili olarak, hastada olduğu gibi artık tümörü temsil etmediğine ilişkin

endişelerde ortaya çıkmıştır. Aday hücre hatlarının karakterizasyonu için standart hücre kültürü ortamına adaptasyonunda dahil olmak üzere, genel olarak kabul edilebilir büyüme özelliklerini gösteren hücre hatları, mikoplazma kontaminasyonu başta olmak üzere sterilite için test edilir ve sitogenetik olarak kromozom bantlaması ile karakterize edilir. Bu özellikle, HeLa marker kromozomların belirlenmesine yöneliktir⁷. *In vitro* tarama modelinin tasarımı, hücre hatları panellerinin her bir bileşeni içindeki her bileşik için konsantrasyon-tepki testi uygulanır, böylece test bileşimlerinin hücre hatları boyunca göreceli potansiyelini belirlenir^{7,12}.

İnsan tümöründen türeyen hücre hatları tarihsel olarak yeni kanser tedavilerinin keşfedilmesi ve geliştirilmesinde çok büyük bir role sahiptir. Etkili kanser ilaçlarının keşfi ve geliştirilmesi geçmişte aday ajanların terapötik etkinliğini değerlendirilmesi için güvenilir öngörülebilir klinik öncesi modellerin bulunmaması nedeniyle engellenmiştir. Bu tür modeller büyük oranda kültürde veya farelerde kenograft* olarak çoğaltılan insan tümöründen türetilmiş hücre hatlarından ve son zamanlarda insan tümörigenezinin genetik olarak tasarlanmış fare modellerinden oluşmuştur¹³. Bu modellerin her birinin fizyolojik önemi ve ilaç etkinliğini değerlendirmede kullanışlılığı hala tartışmalı olması ve her yaklaşımın önemli uyarılarla ilişkili olmasına rağmen, araştırmacıların çoğu bu ilaçların en iyi ve muhtemelen tıbbi amaçlı kanser hastalarında potansiyel olarak klinik yarar sağlayabilen ajanlar olduğunu kabul etmişlerdir. Tümör kaynaklı hücre hatları ilaç keşfi araçları olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır⁷. Bununla birlikte, araştırmacılar, kanserli insan hasta popülasyonlarında ve dolayısıyla tümör kaynaklı hücre hatlarında genomik heterojenliğin muazzam derecesini ve bu çeşitliliğin tedaviye değişken klinik yanıtta önemli rolü olduğunu kabul etmeye başlamışlardır. Bu gerçekleştirme, genotip-tepki ilişkilerinin ortaya konması ve farklı amaçlar doğrultusunda bu hatların kullanması için yeniden canlanan çabalar^{7,13}. Antikanser ajanları değerlendirmek için hücre hattı platformlarının gelişiminin tarihçesine baktığımızda 1950 yılında hayvan hücre kültürü rutin hale gelmiştir.

1951 de Amerikalı bir kanser hastasından geliştirilen ilk insan hücre hattı 'HeLa' geliştirildi ve yine bu tarihte gelişimsel Terapötik Program/Developmental Therapeutics Program (DTP) kuruldu ve hücre kültürü ortamı geliştirildi^{7,14}. 1963'de memeli hücrelerin dondurarak saklanması için yöntemler geliştirildi. 1977'de çok hücreli tümör sferoidleri (multicellular tumour spheroids) olarak insan tümör hücreleri yetiştirildi. 1986-1990 yılları arasında NCI60 model geliştirme kuruldu. 1989 yılında karşılaştırma algoritması, 1990-2000 yılları arasında NCI60 ilaç keşfi taraması, 1992'de kümelenmiş ısı haritaları yapıldı. 1995 de poliviniliden florid (PVDF) içi boş elyaflarda insan tümör hücrelerinin kültürü yapıldı. 1997'de Gelişimsel Terapötik

Program (GTP)/Developmental Therapeutics Program (DTP) harici inceleme yaptı. 1998 yılında JFCR39 programına başladı. 2000'den bugüne NCI60, ilaç profillemesi için servis taraması olarak çalışmaktadır. 2006 yılında Moleküler Terapötikler Merkezi 100 (MTM1000/ The Center for Molecular Therapeutics 1000 (CTM1000) programına başladı ve 2010 yılında 1200 hücre hattı ile mümkün olduğunca geniş bir sunuma sahip insan tümör hücre hattı platformu haline gelmiştir. Bu platform onaylanmış ve araştırılmakta olan kanser önleyici ajanlara duyarlılığın genetik temelini araştırmak için kullanılmaktadır¹³. Ayrıca, insan tümör hücre hatlarının türetildikleri primer tümörün genomik özelliklerini koruduklarını ortaya çıkarmıştır⁷.

Hücre hattı uygulamalarının temel amacı ya ilaç geliştirme ya da hedef organa ilaçların iletilmesidir. Tümör hücre hatları ise genellikle nanopartikül-hücre etkileşimlerinin çalışması için model olarak kullanılır. Nanopartiküller vücuttaki belirli bölgelere boyuta bağlı olarak pasif hedefleme veya reseptör aracılı etkileşimleri kullanarak aktif hedefleme yoluyla gönderilebilir¹⁵⁻¹⁹. Bu derlemenin amacı, memeli normal ve kanser/tümör hücre hatlarında çeşitli nanopartiküllerin sebep olduğu sitotoksikite ve genotoksikitenin tespiti, sinyal yollarının belirlenmesi, reaktif oksijen türleri (ROT), proteolitik çalışmalar gibi çeşitli yaklaşımlar kullanılarak yapılan çalışmalarının hemen hemen tamamının bir araya getirilerek etki şekillerinin sentezlenerek ortaya konulması ve bu konuda çalışma yapacak araştırmacılara rehber olması amaçlanmıştır.

*Xenograft, bir türün bağışçısından alınan ve başka bir türün alıcısına aşılama, doku grefti/yama – heterograft heterotransplant, ksenotransplant

Hücre Hattı Uygulamalarında En Sık Kullanılan Testler

Hücre Canlılığı ve Çoğalması/Proliferasyonu Testleri

Hücre canlılığı, hemositometre ve çeşitli metabolik testlerle (MTT, XTT, WST1) belirlenir. Hücre çoğalması ise DNA sentez ölçümü ile yapılır. Genellikle, sitotoksikite çalışmalarında daha güvenilir veriler elde etmek için birden fazla test kullanılır. Derlemede adı geçen çalışmalarda genellikle MTT ve XTT kullanılmıştır. Bunlar ökaryotik hücre aktivitesinin çalışmasında kolorimetrik hücre canlılığı deneyleri için önemli testlerdir. Bu tekniklerin temel dayanağı tetrazolyum tuzlarının kullanımını ile renk değişiminin ölçülmesini içeren deneylerdir.

[3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromür] (MTT) Testi

Hücre çoğalması ve sitotoksikite analizlerinde yaygın olarak kullanılır. MTT'nin en hücrenel biyolojik redüksiyonu endoplazmik retikulum enzimleriyle ilişkilidir ve indirgenmiş piridin

nükleotidlerini (NADH ve daha az NADPH) içerir. Hücre canlılığı göstergesi olarak süksinat dehidrogenaz mitokondriyal aktivitesini ölçmek için kullanılır. Süksinat mitokondriyal MTT redüksiyonu için zayıf bir elektron vericisidir²¹. Canlı hücrelerin soluk sarı substratı (tetrazolyum tuzu) kullanma ve daha sonra da mitokondriyal süksinat dehidrogenaz ile lacivert bir formazan ürününe değiştirme yeteneğine dayanan niceliksel kolorimetrik bir deneydir.

[2,3-bis(2-metoksi-4-nitro-5-sulfofenil)-2H-tetrazolyum-5-karboksianilid](XTT) Testi

Sarı renkli tetrazolyum tuzu olup metabolik aktivite varlığında turuncu renkli formazana dönüşür (XTT'den formazaya dönüştürmenin birincil mekanizmaları mitokondriyal sukkinoksidaz ve sitokrom P450 sistemleri yanı sıra flavoprotein oksidazlardır). Formazan ürünü suda çözünür olduğu için hücresel süpernatantlarda kolayca ölçülür²²⁻²³.

Annexin V/PI Testi

Apoptozis ve nekrozdan pozitif olan hücreler annexin V/propidyum iyodür (PI) testi ile ölçülür²⁴. Fosfatidilserinin erken aşamalı apoptozun bir markeri olarak dışa vurumu, FITC'ye konjuge edilen annexin V proteini tarafından tespit edilirken, geç dönemdeki apoptoz/nekroza bağlı membran hasarı PI'nın nükleer DNA'ya bağlanmasıyla tespit edilir.

Membran Bütünlüğü (LDH sızıntısı) Testi

Laktat dehidrogenaz (LDH) laktatın piruvata dönüşen sitoplazmada yaygın olarak bulunan bir enzimdir. Plazma membran bütünlüğü bozulduğunda LDH kültür ortamına sızar ve hücre dışı seviyesi yükselir²⁵.

Nötr Kırmızı Alım (NRU) Testi

Metabolik olarak aktif hücreler lizozomlarında nötral kırmızı boyasını tutma kabiliyetiyle hücre canlılığı ölçülür. Nötral kırmızı zayıf katyonik bir boya olup kolaylıkla hücre mebranına geçer ve lizozomlarda birikir. Hücre yüzeylerinde ve membranlardaki değişiklikler nötral kırmızı boya alımını azaltır. Böylece, canlı hücreler kırmızıya boyanırken, ölmüş veya hasarlı hücreler boyanmaz²⁶⁻²⁷.

Apoptoz

Hayvanlarda gelişme, normal homeostaz ve hastalık sırasında istenmeyen hücreleri uzaklaştırma ve organizmanın öldürmesini sağlayan temel ve karmaşık bir biyolojik süreçtir²⁸⁻²⁹. Apoptozun aktivasyonu ve yürütülmesiyle ilgili tüm proteinlerin ICE benzeri proteazlar veya

kaspazlardır, çeşitli metazoan organizmalardaki bu süreç için çok önemli olduğu ortaya çıkmaktadır³⁰⁻³². Memelilerde kaspazlar (özellikle kaspaz-3) önemli yapısal proteinlerin ve önemli sinyalizasyon, homeostatik ve onarım enzimlerinin uygun olmayan bir şekilde aktivasyonu veya hızlı devre dışı bırakılmasına yol açan bir proteaz kaskadında aktive edilmiş gibi görünmektedir³⁰. Kaspaz-3 sıklıkla aktive edilmiş bir ölüm proteazıdır ve olağanüstü bir doku, hücre tipi veya ölüm uyarısına spesifik bir şekilde hücre ölümü için önemlidir. Kaspaz-3, hücre morfolojisinde ve bazı apoptozun uygulanması ve tamamlanmasına bağlı bazı biyokimyasal olaylardaki karakteristik değişiklikler için önemlidir³³.

[4'-6-diamidino-2-fenilindol] (DAPI)

Çözeltideki DNA miktarını ölçmek için kullanılır ve DNA-boya ilişkilendirmesi yalnız boyanınkinden çok daha fazla bir flüoresansa sahiptir³⁴⁻³⁶. DAPI bileşiği, DNA'nın A-T zengin bölgelerine tercihen bağlanmaktadır ve kromozom bantlama çalışmaları için kullanılmıştır³⁷⁻³⁹.

Enzim Bağlı İmmunosorbent Testi (ELISA)

Özgül antijen-antikor reaksiyonlarını göstermek için enzimlerin kullanıldığı serolojik tanı yöntemidir⁴⁰.

Western Blot (WB)

Genellikle proteinleri ayırmak ve tanımlamak için araştırmalarda kullanılır. Bu teknikte, protein karışımı, moleküler ağırlığa ve dolayısıyla türe göre jel elektroforezi yoluyla ayrılır. Bu sonuçlar daha sonra her protein için bir bant üreten bir membrana aktarılır. Membran daha sonra ilgilenilen proteine spesifik antikor etiketleri ile inkübe edilir⁴¹.

Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektroforezi (SDS-PAGE)

Denatüre polipeptit zincirlerinin M_r 'sını ve protein preparatının saflığını hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendiren popüler ve doğrudan yöntemlerden biridir. SDS-PAGE proteinlerin büyüklüğünün tahmini, saflığının değerlendirilmesi, kantifikasyonu, bütünlüğünü izleme ve farklı örneklerin protein kompozisyonunun karşılaştırılması, polipeptit alt birimlerinin sayısının ve boyutunun analizi, western blot kullanırken, 2D haritaların ikinci bir boyutu olarak kullanım gibi amaçları vardır⁴².

Comet Analizi (SCGE)

Kırık DNA'nın, alkali elektroforez sırasında hücre dışına çıkması ile DNA hasarını yansıtan

kuyruklu yıldız görüntüsüdür⁴³. Bu yöntem, DNA'daki hasar düzeyinin tespitinde kullanılan en yaygın tekniklerden birisidir. Alkali pH'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı şekilde göç etmeleridir. Tek hücreler veya çekirdekçikler agaroz gömülerek yüksek tuz ve deterjanlı çözeltilerde hücrelerin parçalanması sağlanır. Daha sonra bu DNA'ların elektroforezde yürütülmesiyle hasarlı ve hasarsız olması değerlendirilir. Elektriksel alanda, hasarsız DNA'lar bütünlüğünü kaybetmez (kuyruk oluşturmaz), hasarlı olanlar ise hasarlarından dolayı farklı molekül ağırlıklarına ve elektrik yüklerine sahip olduklarından farklı hızla hareket eder (kuyruk oluşturur). DNA'nın bu elektriksel alanda göç görüntüleri değerlendirilerek hasarın boyutu tahmin edilir⁴³⁻⁴⁶.

Konu ile İlgili Yapılmış Çalışmaların Değerlendirilmesi

Na ve arkadaşları,⁴⁷ kendiliğinden birleştirilmiş hidrojel NP'leri, karboksimetillenmiş (KM) - kurdan'dan sentezlenmiş ve kendi kendine montaj için bir hidrofobik parça olarak bir sülfonilüre (SÜ) ile değiştirmiştir. Hepatik karsinoma hücre hattı (HepG2) ile spesifik etkileşim için CK-kurdana ek olarak laktobiyonik asit (LBA) konjuge edilmiştir. LBA/KM-kurdan/SÜ hidrojel NP'lerin, vücuttaki KM-kurdan'ın potansiyel immünolojik arttırma aktiviteleri, ligand-reseptör aracılı spesifik etkileşim yoluyla hepatoma hücresine (HepG2) bağlanabilmesi ve anti-kanser ilacının kontrollü salımından dolayı karaciğer kanser tedavisi için yararlı bir ilaç taşıyıcısı olabileceği sonucuna varılmıştır.

Table 1. Yapılmış çalışmaların özellikleri

Nanopartikül	Uygulama alanı/Kullanım nedeni	Hücre hattı	Kullanılan test/analiz	Çalışma
Kurdan türevlerinden kendi kendine birleştirilmiş hidrojel NP'leri	Potansiyel biyomedikal ve farmasötik uygulamaları vardır ⁴⁷ .	Hepatoma hücre hattı (HepG2)	Polimerlerin RITC etiketlenmesi, floresan yoğunluk analizi, ilaç yükleme ve bırakma oranı ölçümleri, konfokal lazer mikroskopik analizler (KLMA).	Na ve ark., 2000 ⁴⁷
Kitosan NP'leri (KNP)'ler	KNP'ler, aşılarda, genler ve antikanser ajanlar için potansiyel taşıyıcı sistemlerdir ⁴⁸⁻⁴⁹ .	insan respiratuar epitel hücre hattı A549	Kitosan alım çalışması, KLMA	Huang ve ark., 2002
Çoklu duvarlı	ÇDKNT'ler tarama prob	İnsan akut	İnflamatuar	Sato ve

karbon nanotüpler (ÇDKNT'ler)	mikroskopisi için prob ucunun geliştirilmesi, aşı iletimi, ilaç ve gen aktarımı ve selektif moleküler adsorpsiyon için hedeflenen terapiler için kullanılan vektörün geliştirilmesinde kullanılır ⁵¹⁻⁶¹ .	monositik lösemi hücre hattı (THP-1)	cevap, optik mikroskopi ve transmisyon elektron mikroskopisi ile histolojik prosedür ve gözlemler	ark., 2005 ⁶²
Kiton NP ve bakır yüklü kitosan NP (KNP-Cu NP)	Kitosan NP'leri ilaç taşıyıcıları olarak sentezlenir ⁶³⁻⁶⁵	İnsan BEL7402, BGC823 ve Colo320 tümör hücre hatları ile L-02 normal karaciğer hücre hattı	Sitotoksitesite testi	Qi ve ark., 2005 ⁶⁶
Kitosan NP	Kitosan, gıda ve eczacılıkta işlevsel bir biyopolimer* olarak kullanılır. Kitosanın, immüno- arttırıcı etkiler, antitümöral, antifungal ve antimikrobiyal aktiviteleri ile biyolojik etkinlikleri vardır ⁶ .	İnsan gastrik karsinoma hücre hattı (MGC803)	MTT analizi ve hücre döngüsü etkileri	Qi ve ar., 2005 ⁷⁰
Silika ve silika-kitosan NP'leri	Nanobiyoteknolojide amorf silika; teşhis, biyoanaliz ve görüntüleme, ilaç dağıtımı ve gen transferi gibi alanlarda potansiyel uygulamaları vardır. ⁷¹⁻⁷⁸	İnsan tümör epitel hücre hatları (A549/akciğer, HT-29/kolon ve MKN-28/mide) ve normal fibroblast hücre hatları (MRC-5/akciğer, WSI/deri ve CCD-966sk/deri)	MTT ve LDH	Chang ve ark. 2007 ⁷⁹
Katı lipid NP (KLNP'leri)	LNP'leri, ilaçları kan-beyin bariyeri boyunca nakletme ve teslim etmede değerlendirilir ⁸⁰ .	İnsan beyin endotel hücre hattı (hCMEC/D3)	MTT ve hücre canlılığı	Chattopadhyay ve ark., 2008 ⁸¹
Benzer eşdeğer küresel çapa sahip 24 nanopartikül türü	NP'ler dünya çapında hızla gelişmesi ve üretimine neden olan şaşırtıcı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir ⁸² .	İnsan pulmoner hücre hatları (alveolar epitelyal A549 ve makrofaj THP-1)	MTT, nötral kırmızı ile boyama	Lanone ve ark. 2009 ⁸³
Çok işlevli Au	Au NP'leri, biyoyumluluk, boyut,	Servikal tümör	MTT deneyi,	Hosta-

NP'leri	karakterizasyon kolaylığı ve yüzey kimyasının zengin geçmişi nedeniyle biyolojik uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır ⁸⁴⁻⁸⁶ .	hücre hattı (HeLa), nöroblastoma SHSH-5Y hücreleri	KLTM	Rigau ve ark. 2010 ⁸⁷
Manyetik NP'ler	<i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> uygulamalarda, ayırma, ilaç dağıtımı ve enzim immobilizasyonlarında yaygın kullanılmaktadır. Ayrıca, afinite probu gibi en çok tercih edilen substratlar olarak manyetik özelliklerine göre örnek solüsyondan manyetik malzeme hedef konjugatın izolasyonunun kolay olması nedeniyle tercih edilen substratlardır ⁸⁸⁻⁹³ .	İnsan hepatosellüler karsinom (HCC 7703) hücre hattı	Glikoprotein zenginleştirilmesi, protein sindirimi, otomatik nano-RPLC-ESI-MS/MS analizi	Tang 2010 ⁹⁴
Nikel ferrit NP'leri	Kimyasal ve termal stabiliteyi olan farklı manyetik ve elektriksel özelliklerden dolayı, manyetik rezonans görüntüleme, ilaç dağıtımı ve hipertermi gibi pek çok uygulamada kullanılır ⁴⁹⁻⁵³ .	İnsan akciğer epitelyal hücre hatları (A549)	MTT, NRU ve LDH	Ahamed ve ark. 2011 ¹⁰⁰
ZnO nanorodlar	Kataliz, elektronik, giysi, boya, güneş kremi ve kozmetikte ayrıca, tıp biyolojik sensör ve uygulamalarda kullanılır ¹⁰¹⁻¹⁰⁶ .	İnsan alveolar adenokarsinoma hücreleri (A549)	MTT, LDH ve oksidatif stres biyomarker testleri, western blot analizi, ROT, kaspaz-3 ve kaspaz-9 analizleri.	Ahamed ve ark. 2011 ¹⁰⁷
Gümüş (Ag) NP'leri	Ag NP'leri antimikrobik özelliklerinden dolayı elektronik, kozmetik, ev eşyaları, tekstil, gıda üretimi ve tıbbi ürünler başta olmak üzere çeşitli tüketici ürünlerde kullanılır ¹⁰⁸⁻¹¹⁰ .	İnsan akciğer kanser hücre hattı (A549)	MTT, Annexin V/PI analizi, ROS analizi, DNA "Eklenti" Oluşumu (³² P-etiketleme)	Foldbjerg ve ark. 2011 ¹¹¹
Polistiren* NP'leri	Polistiren NP'leri, biyosensör, fotonik, ve kendi kendini monte eden nanoyapılar gibi	İnsan makrofajları ve monositik Hücre Hattı	Hücre canlılığının ve farklılaşması, protein	Lunov ve ark. 2011 ¹¹⁸

	uygulamaları kolaylaştırır ve çok çeşitli ebatlarda kolayca sentezlenebilir. Biyolojik ortamdaki spesifik yüzey değişiklikleri, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve koloidal stabilite, deneysel ilaç taşıyıcı sistemlerde uygulanabilir. ¹¹²⁻¹¹⁷ .	(THP-1)	ekspresyonunun ve western blot, nanopartikül alım çalışmaları, nanopartikül-protein etkileşimi.	
<i>Melia azedarach</i> kullanılarak biyolojik olarak sentezlenmiş yeşil AgNP'leri	AgNP'leri kanser yönetiminde büyük potansiyeli vardır, çünkü seçici olarak AgNP'leri, mitokondriyal solunum zincirinin bozulmasına ve ROT üretimine ve DNA hasarına neden olan ATP sentezinin kesilmesine neden olur ¹¹⁹⁻¹²⁰ .	İnsan epitelial karsinom hücre hattı (HeLa), İnsan meme <i>sürekli hücre hattı</i> (HBL 100) ve DAL hücre hattı	MTT analizi	Sukirtha ve ark.2012 ¹²¹
<i>Vitex negundo</i> yaprak ekstraktından sentezlenmiş yeşil AgNP'ler	AgNP'leri, retinanın neovaskülarizasyonu* gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde eşsiz özellikleri ve terapötik potansiyelleri nedeniyle nanotıpta kullanılır ¹²³ . Tanik asit bakımından zengin olan <i>Vitex negundo</i> antitümör ajan olarak kullanılır ve AgNP'leri sentezleme potansiyeli sahiptir ¹²⁴ . *neovaskülarizasyon, anormal vücut dokularında yeni kan damarları oluşumu	İnsan kolon kanser hücre hattı HCT15	Hücre canlılığı, comet ve MTT testi	Prabhu ve ark. 2013 ¹²⁵
Çinko oksit (ZnO) NP	Dünya genelinde ZnO NP'lerinin yaygın kullanımı, insanlara olumsuz etkilere neden olmasından dolayı, biyolojik etkilerini ve bunlarla ilişkili risklerinin anlaşılmasının önemli olması sebebiyle kullanılmıştır ¹²⁶ .	İnsan malign melanoma deri (A375) hücre hattı	MTT, ROT, lipid peroksidasyon, glutatyon seviyeleri, süperoksit dismutaz, katalaz aktivitesi, kaspaz-3 deneyi, DNA iplikçik kırılmasının tayini, DAPI	Alarifi ve ark. 2013 ¹²⁶

			boyama	
Altın (Au) NP	Au-NP'leri biyolojik sistemlerde nerdeyse hiç toksik olmayan, karakteristik yüzey plazmon emilim/saçılma ve ampermetrik özellikleri nedeniyle biyolojik uygulamalar için üstün araçlar olarak belirlenmiştir ¹²⁷ .	Fare B lenfosit hücre hattı (CH12.LX), Fare CH12 B hücreli lenfoma	Geçici transfeksiyon analizleri, protein korona analizi, protein izolasyonu, ELISA, SDS-PAGE ve Western blot analizi	Sharma ve ark., 2013 ¹²⁷
<i>Albizia adianthifolia</i> 'nin Ag NP'leri (AA _{AgNP})	<i>Albizia adianthifolia</i> saponin* içeriği ile AgNP'lerinde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmasından dolayı sentezlenmiştir ¹²⁸⁻¹²⁹ . *Saponin, çeşitli bitki türlerinde bulunan bir kimyasal bileşik sınıfıdır. İnsan göğüs kanser hücre hattında hücre döngüsünü durması ve lösemi hücre hattında apoptozun başlamasına sebep olduğu bilinen bitki glikozitidir. Ayrıca, saponinlerin bazı sınıfları serum kolesterolünü saptayabilir ve bağışıklık tepkisini modüle edebilir ¹³¹⁻¹³⁴ .	İnsan akciğer karsinoma hücre hattı (A549)	MTT, ATP, western blot, comet, oksidatif stres, kaspaz analizi	Govender ve ark., 2013 ¹³⁰
<i>Albizia adianthifolia</i> yaprağından biyosentez AgNP'ler	<i>A. adianthifolia</i> geniş bir biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Ayrıca, kabuk ve kök özütləri asetilkolinesteraz ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe eder. Bu anti-inflamatuar özellikler, oksidatif strese bağlı hastalıklarının tedavisinde faydalı olabilir ¹³⁵⁻¹³⁹ .	İnsan akciğer kanseri hücre hattı (A549) ve normal sağlıklı periferik lenfositler (PL'ler)	MTT analizi, Laktat dehidrogenaz (LDH) analizi.	Gengan ve ark., 2013 ¹⁴⁰
Ag NP	Yara bakım ürünleri, implante edilebilir tıbbi cihazlar, tanı, ilaç dağıtımı ve görüntüleme gibi tıbbi uygulamalar için önemli olan biyolojik özelliklere	Fare karaciğer primer hücre kültürü ve insan hepatokarsinomu (HepG ₂) hücre hattı	MTT analizi	Faedmaleki ve ark., 2014 ¹⁴¹

	sahiptir ¹⁴¹ .			
<i>Corallina officinalis</i> 'den biyosentez altın nanopartikülleri (GNP'ler)	GNP'ler, mevcut meme kanseri tedavi yöntemlerine özgü bazı zorlukların üstesinden gelmeye yardımcı olabilir ¹⁴² . Potansiyel avantajları, daha önce yayılmış bir alanda tekrarlayan tümörler için radyasyon dozunun artırılması veya benzer tekrarlayan tümörlerin hipertermik tedavisi yoluyla radyo sensitizasyonudur*. Sensitizasyon**, vücutta antijen niteliğindeki maddelere karşı, ikinci defa girişinde şiddetli reaksiyona sebep olacak şekilde duyarlık oluşması, hassas hale gelme veya getirilmez.	İnsan meme kanseri hücre hattı (MCF-7)	DNA fragment analizi, sitotoksik aktivite,	El-Kassas ve ark., 2014 ¹⁴³
AuNP'leri	AuNP'leri, biyosensör uygulamaları, hedefli antikanser ilaçların verilmesi, hücrelerin ve dokuların biyolojik görüntüsü ve bağışıklık maddeleri gibi teşhis ve terapötik amaçlı kullanımları vardır ¹⁴⁴ .	İnsan normal akciğer fibroblastı (MRC5), domuz böbreği (PK-15), <i>afrika yeşil maymun böbrek</i> (Vero), fare embriyonik fibroblast (NIH3T3) hücre hattı	MTS ve <i>klonojenik analizler</i> , cDNA mikroarray analizi, apoptoz tespiti.	Chueh ve ark., 2014 ¹⁴⁵
Demir oksit nanopartikülleri	Demir oksit NP'leri aynı anda çeşitli işlevler (örneğin, ilaç taşıyıcı, düşük konsantrasyonda bile manyetik rezonans görüntüleme (MR) kontrast ajan ve radyoterapide radyosensitizer) sunabildiği için radyosensitizer* olarak kullanılır ¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ . *Radyosensitizer, tümör hücrelerini radyasyon terapisine daha duyarlı yapan bir ilaçtır. Bazen radyasyona duyarılaştırıcı veya radyo-arttırıcı	İnsan prostat kanseri hücre hattı (DU145)	<i>Tripin ve prusya mavisini</i> ile boyama, NP'lerin hücre alımı, klonojenik analiz, hücre canlılığı.	Khoei ve ark., 2014 ¹⁴⁸

	olarak da bilinir.			
bio-AgNP'ler ve kim-AgNP'ler	AgNP'leri, eşsiz fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinden dolayı oldukça ilgi görmektedir ¹⁴⁸ .	İnsan akciğer epitelyal adenokarsinoma hücre hattı (A549)	ROT, <i>mitokondriyal membran potansili</i> , <i>JC-1</i> testi ve MTT testi, AgNP'lerin alımı	Han ve ark., 2014 ¹⁴⁹
Demir oksit NP'leri	Demir oksit NP'leri, tıbbi teşhis için manyetik rezonans görüntüleme, kanser terapisinde hipertermi*, doku onarımı, ilaç dağıtımı ve hücresele tedavi gibi <i>in vivo</i> uygulamalar vardır ¹⁵⁰ .	İnsan meme kanseri hücre hattı MCF-7	MTT, LDH testi, <i>glutasyon (GSH)</i> tahmini, katalaz ve süperoksit dismutazın ölçümü, DAPI boyama, kaspaz-3, LPO, comet analizleri	Alarifi ve ark., 2014 ¹⁵³
<i>Solanum trilobatum</i> meyve özütünden AgNP sentezi	Biyosentez AgNP'ler, yüksek dispersiyona sahiptir ve güneş enerjisi emilimi, depolama pilleri için ara tabakalaştırma materyali üretimi, optik alıcılar için spektral seçimli kaplamalarda uygulanır ¹⁵⁴ .	İnsan meme kanseri hücre hattı MCF 7	Hücre canlılığı, nükleer morfoloji testi, propidiyum iyodür boyama, western blot analizi, reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonuyla (RT-PCR)	Ramar ve ar., 2015 ¹⁵⁵
Silica (SiO ₂) NP'leri	SiO ₂ NP'leri hazırlanması kolay ve ucuzdur. Boyalar, plastikler, sentetik kauçuk formülasyonunda katkı maddeleri veya reolojik modifikatör olarak kullanılırlar ¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ . Son yıllarda, görüntüleme, kontrol edilebilir ilaç dağıtımı ve theranostics, gıda ve kozmetik için katkı maddeleri dahil olmak üzere temel biyomedikal	İnsan akciğer fibroblast hücreleri (MRC-5)	Hücre canlılığı, ROT üretimi, glutatyon konsantrasyonu, protein oksidatif değişiklikleri, ısı şok proteinlerinin ifadesi, apoptoz, otofaji ile ilgili ana proteinler	Voicu ve ark., 2015 ¹⁶³

	uygulamalarda kullanımı önemli derecede artmıştır ¹⁵⁸⁻¹⁶²			
Thioglucose bağlı altın nanopartikülleri (Glu-GNP'ler)	GNP'leri, ilaç sunumu ve gen terapisi gibi teknik ve tıbbi uygulamalar için biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılmaktadır ¹⁶⁴ . Geleneksel araçların kombinasyonu ile GNP'ler kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olmuştur. Son zamanlarda, araştırmacılar GNP'lerin radyoterapinin insan habis hücre üzerindeki etkisini artırabileceğini bildirdiler ¹⁶⁵⁻¹⁶⁹ . Glukoz bağlı GNP'ler (Glu-GNP'ler) normal dokulara kıyasla glukoz için daha yüksek metabolizmaları nedeniyle kanser hücreleri için daha kuvvetli bir afinite gösterir ^{165,170} .	İnsan meme kanseri hücre hattı (MDA-MB-231)	Akış sitometrisi ile hücre döngüsü analizi MTT, Klonojenik hücre canlılığı testi	Wang ve ark., 2015 ¹⁷¹
Kitosan ile işlevselleştirilmiş Ag ve Au NP'leri	Fonksiyonel NP'ler, düşük toksisitesi, yüksek stabilitesi ve biyoyoumluluk özelliği nedeniyle ilaç dağıtım sistemleri için çok umut vericidir ¹⁷²⁻¹⁷⁴ .	insan alveolar adenokarsinoma (A549) ve insan bronş epitel (BEAS-2B) hücre hattı ile primer insan bronş epitel hücreleri (NHBE)	Hücre gelişimi, sitotoksosite, hücre canlılığı (LDH, CTB), oksidatif stres	Schlinkert ve ar., 2015 ¹⁷⁵
Biyojenik* üretilen SnO ₂ nanopartikülleri	Büyük bir bant enerjisine sahip önemli bir metal oksit yarı iletken olan SnO ₂ , güneş pilleri, gaz sızıntısı algılama, katalitik destek malzemeleri, çevresel izleme, şeffaf elektrotlar ve katı hal kimyasal sensörler gibi geniş potansiyel uygulamaları vardır ¹⁷⁶	Hepatoselüler karsinoma hücre hattı (HepG2)	UV-Vis analizi, sistotoksosite çalışması	Roopan ve ark., 2016 ¹⁷⁷

Huang ve arkadaşları,⁵⁰ kitosan'ın NP'ler halinde formüle edilmesi A549 hücreleri tarafından alınımını belirgin şekilde artırdığını kaydetmiştir. Kitosan* NP'lerinin hücreler tarafından

içselleştirilmesi, ağırlıklı olarak NP'ler ve hücre membranları arasındaki nonspesifik etkileşimlerle başlatılan adsorptif endositoz ile cereyan etmiş ve kısmen klatrin** aracılı endositoz aracılık etmiştir. Kitosan, kitin, selülozdan sonra dünyada en yaygın olarak bulunan ikinci biyopolimerdir. Kitinin birçok türevi bulunmakla beraber, bunlar arasında en önemlisi kitosandır. **klatrin, hücre dışı veziküllerin belirli bir şekle kavuşması için rol oynayan temel proteinlerdir ve sitoplazmada küçük veziküller oluşmasını kolaylaştırır.

Sato ve arkadaşları,⁶² insan akut monositik lösemi hücre hattı THP-1'in *in vitro* olarak aktivasyonu ve *in vivo* subkütan dokudaki yanıtın farklı uzunluklarda çoklu duvarlı karbon nanotüplere (ÇDKNT'ler) aktarılmasını araştırmışlardır. ÇDKNT'ler morfoloji, nano-alanlar ve büyük spesifik yüzey alanı gibi olağanüstü özelliklere sahiptir. Deneyler için 220-KNT'ler ve 825-KNT'ler olarak adlandırılan 220 nm ve 825 nm uzunluğundaki KNT numunelerini kullanılmıştır. 220-KNT'ler ve 825-KNT'ler insan monositlerini *in vitro* olarak indüklemiş, ancak etkinliği mikrobik lipopeptid ve lipopolisakkaridin aktivitesinden önemli derecede düşük çıkmıştır ve KNT'lerin uzunluğundaki değişimin hiçbir aktiviteye sebep olmamıştır. Diğer yandan, sıçanlarda subkütan dokuda inflamatuvar yanıt derecesi 220-KNT'lerin çevresinde 825-KNT'lere kıyasla hafif bir fark oluşturmuştur. Bu sonuçlar, makrofajların 220-KNT'yi 825-KNT'lerden daha kolay örtrebildiğinden 825-KNT'ler civarında iltihaplanma derecesinin 220-KNT'lerinkinden daha güçlü olduğunu göstermiştir. Ayrıca, deney periyodu boyunca her iki KNT çevresinde *in vivo* nekroz, dejenerasyon veya nötrofil infiltrasyon gibi şiddetli bir enflamatuvar yanıt gözlemlenmemiştir.

Qi ve arkadaşları,⁶⁶ kitosan NP'leri (KNP) ve bakır (II) yüklü kitosan (KNP-Cu) NP'lerinin sitotoksik aktivitelerini araştırmış ve fizyokimyasal özellikler ile aktivite arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Buna göre, bakır iyonu olmayan KNP'lere kıyasla şelasyon teorisi* ve yüksek yüzey yük yoğunluğu nedeniyle yüklü hücre zarlarına karşı KNP'lerin ve bakır (II) yüklü KNP'lerin KNP'den daha yüksek sitotoksisite gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca, KNP'ler ve KNP-Cu'lerin tümör hücre hatlarının çoğalması üzerine doz bağımlı inhibitör etki göstermiştir.

Qi ve arkadaşları,⁷⁰ kitosan NP'lerinin, insan gastrik karsinoma hücre hattı MGC803'nin proliferasyonunu *in vivo* olarak çoklu mekanizmalar yoluyla inhibe ettiğini ve insan karsinomasına karşı faydalı bir ajan olabileceğini rapor etmiştir. Kitosan NP'leri ile hücre vialibitesi inhibisyonu doza ve zamana bağlı olarak net bir şekilde gözlenmiş ve MGC803 hücreleri çok hasar görmüştür. Parçalara bölünen hücreler 4 saatlik maruziyetten sonra petek şeklini almıştır. Zar bütünlüğünün kaybı ve gözenek oluşturan yüzey morfolojisi nekrotik hücre

ölüm tipini ve kitosan NP'leri ile plazma membranı arasındaki eşsiz etkileşim mekanizmasını ile açıklanmıştır. Kitosan NP maruziyetinden sonra apoptotik piklere rastlanmıştır ve hücre apoptotik insidansı doza bağımlı bir şekilde artmıştır. Sonuç olarak çalışmalarında kitosan NP'lerinin insan gastrik karsinoma MGC803 hücre hattına karşı yüksek sitotoksosite gösterebileceğini kaydetmişlerdir.

Chang ve arkadaşları,⁷⁹ kanser hücre kültürü silika NP süspansiyonları ile inkübe edildiğinde akciğer ve deri fibroblast hücre hatlarından daha yüksek hücre canlılığına sahiptir. Buna karşılık silika-kitosan kompozit NP'leri uygulanan hücre hatlarında hücre yaşayabilirliğinde azalma göz ardı edilebilir seviyededir. Kitosan varlığında silika sentezi geliştirilmiş biyoyumluluk ile neredeyse toksik olmayan silis NP'lerinin üretilmesine yardımcı olmuştur. Silis kitosan kompozit NP'leri kültürlenmiş hücreler için 48 saate kadar önemli bir membranolitik etkiye neden olmamıştır. Buna karşılık, saf silika NP'lerinin aynı durumda önemli zar hasarına neden olduğu bulunmuştur. Böylece deri ve pulmoner fibroblast hücreleri silis NP'lerinin tümör hücrelerinden ziyade zar yaralanmalarına karşı daha duyarlı olduğu gözlenmiştir⁷⁹.

Chattopadhyay ve arkadaşları⁸¹ atazanavir sülfat HIV enfeksiyonunun tedavisinde sıkça kullanılan HIV-1 proteazinin azapeptid inhibitörü olup katı lipid nanopartikülleri (KLN'ler) ile dağıtımını artırmışlardır. İnsan beyin endotel hücre hattı (hCMEC/D3) lipid NP'lerinin sitotoksitesininin MTT testinde düşük minimal toksisite gösterdiğini kaydetmişlerdir. Hücreler tarafından daha fazla miktarda ilacın alımı ile birleşen hücre canlılığı araştırmalarından elde edilen sonuçlar, in vitro olarak KLN'lerin atazanaviri insan beyin endotel hücrelerine etkili bir şekilde verebildiğini göstermektedir. Çalışmalarında KLN'lerin, atazanavir ve potansiyel diğer proteaz inhibitörleri beyin tarafından alınımı arttırmak için umut verici bir ilaç dağıtım sistemi olabileceğini düşündürmektedir.

Lanone ve arkadaşları⁸³ insan pulmoner hücre hatlarının (alveolar epitelyal A549 ve makrofaj THP-1) NP'lere 24 saat maruz kalmada sitotoksik etkisini değerlendirmek için en hassas deney tasarımının MTT deneyi olduğunu kaydetmişlerdir. Buna göre, bakır ve çinko esaslı NP'lerin toksik olduğunu göstermişlerdir. Titania, alüminyum, ceria ve zirkonyum dayalı NP'lerin orta şiddette toksisiteye sahip olduğunu ve tungsten karbid için toksisite gözlenmemiştir. Ayrıca, sitotoksosite ile eşdeğer küresel çap veya spesifik yüzey alanı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Sonuç olarak çalışmalarında, farklı nanomalzemelerin kimyasal kompozisyonu, boyut (nano) ve yüzey alanına bağlı olarak ortaya çıkan toksisitenin etkili bir şekilde karşılaştırılması sağlanmıştır. Bununla birlikte, Cu ve Zn NP'lerin potansiyel

kritik bir kullanıma sahip nanomalzemeler olarak ayırt etmişlerdir.

Hosta-Rigau ve arkadaşları⁸⁷ altın nanopartiküllerini (AuNP'leri) hem hedefleme peptidi hem de ilaç peptid ligandı ile fonksiyonize etmiş ve konjugatların seçiciliği ile serbest ilaç üzerindeki antitümör aktivitelerinde iyileştirmeyi amaçlamışlardır. AuNP'lerin hedefleme peptidi (BN) ve bir antitümör peptit (RAF) ile çok fonksiyonlu hale getirilmesi yoluyla AuNP-peptid konjugatlarının aktivitesini ve hücre seçiciliğini arttırmak için bir strateji belirledikleri çalışmalarında, BN'nin bulunduğu eşleniklerin GRPr'yi aşırı ifade eden hücrelere nüfuz ettiğini doğrulamıştır. Aktivite ve seçicilikteki iyileşme, terapötik indeksi azaltarak RAF'ın terapi için etkinliğinin potansiyel olarak geliştirilmesini sağlayabileceğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca, bu strateji, sözde moleküler cerrahi gibi lokalize (nanometrik) bir terapi için taşıyıcı olarak kullanılan AuNP'lerin kontrollü olarak verilmesine fırsat sağlayacağını rapor etmişlerdir.

Tang 2010⁹⁴ glikoproteinler için konkanavalin A (Kon A) modifiye manyetik NP'lerin seçici yakalama yeteneği, standart glikoproteinler ve insan hepatosellüler karsinom hücre hattı 7703'ün hücre lizati kullanılarak test etmiştir. 101 glikoproteine karşılık gelen 172 farklı glikopeptid içinde toplam 184 glikosile edilmiş alan tespit etmiştir. Deney sonuçları, Kon A modifiye manyetik NP'lerin kolay ve düşük maliyetli bir sentezle glikoproteinler için uygun ve etkin bir zenginleştirme yaklaşımı sağladığını ve karmaşık biyolojik numunelerde detaylı glikoproteomik araştırma için umut verici olduğu kanıtlamıştır.

Ahamed ve arkadaşları,¹⁰⁰ nikel ferit NP'leri doza bağımlı sitotoksiste, reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu ve antioksidan olan glutatyonun (GSH) tükenmesi ile kanıtlanan oksidatif stres oluşturduğunu kaydetmişlerdir. Kantitatif gerçek zamanlı PCR analizi ile A549 hücrelerinin nikel ferit NP'lerine maruz kaldıktan sonra, hücre döngüsü kontrol noktası protein *p53 ve apoptotik proteinlerin (bax, kaspaz-3 ve kaspaz-9) mRNA ekspresyonlarının seviyesinin önemli derecede yukarı regüle ettiğini, anti-apoptotik proteinlerin (survivin ve bcl-2) ekspresyonunun ise aşağı regüle etmiştir. Kaspaz-3 ve kaspaz-9 enzimlerinin aktiviteleri, nikel ferit NP'lerine maruz kalan hücrelerde de anlamlı şekilde daha yüksektir.

Ahamed ve arkadaşları,¹⁰⁷ ZnO nanorodun sitotoksitesinin gösterilmesinde MTT redüksiyonu ve LDH sızıntı testi kullanılmıştır. Buna göre, MTT sonuçları A549 hücreleri ZnO nanorodlarına maruz kaldıktan sonra zaman ve konsantrasyona bağlı sitotoksiste göstermiştir. ROT'un hücre içi üretimi yine ZnO nanorodunun maruziyet zamanına ve dozuna bağımlı olarak değişmiştir. Sonuç olarak, insan alveolar adenokarsinoma A549 hücrelerinde ZnO nanorodlarının sitotoksiste, oksidatif stres ve apoptozu indüklediği ve westren blot sonuçları ile de hücre

hasarının biyolojik işareti olan Hsp70' ekspresyonunun ZnO nanorodları tarafından indüklendiğini göstermiştir. ZnO nanorodları, hücre döngüsü kontrol noktası proteini p53'ü yukarı regüle etmiş ve antiapoptotik proteini survivini aşağı regüle etmiştir.

Foldbjerg ve arkadaşları¹¹¹ gümüş (Ag) NP'lerinin, ROT üretiminde artışa ve sonuçta apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne yol açmasından dolayı hücreler tarafından alındığı düşünmüşlerdir. Antioksidan uygulamaları ROT üretimini azaltabilir ve hücre canlılığını büyük ölçüde artırabilir. Dahası, büyük DNA adüktlerinin* oluşumu antioksidan tedavi ile engellenebilir ve bu da ROT oluşumunun AgNP toksisitesinde önemli olabileceğini düşündürür. Ag NP'lerine 24 saat maruz bırakılan A549 hücrelerinin mitokondriyal fonksiyondaki azalma, doza-bağımlı bir şekilde gözlenmiştir. Annexin V/PI testi, Ag NP maruziyeti tarafından 24 saat boyunca indüklenen hücre ölüm mekanizmasını araştırmak için kullanılmıştır. Ag NP'lerin hücre yaşayabilirliği üzerindeki doza-bağımlı etkisi, MTT testinde tespit edilenle benzerlik göstermiş ve bu etki kısmen florosamin (florosamin, flüoresan olmayan kendiliğinden oluşan bir spiro bileşigidir, ancak yüksek derecede flüoresan ürünler oluşturmak için birincil aminler ile reaksiyona girer. Dolayısıyla, aminler ve peptidlerin tespiti için bir reaktif olarak kullanılır), N-asetil-L-sistein ön-muamelesiyle önlenmiştir. Ayrıca, Ag NP'lerinin A549 hücreleri tarafından alındığını ve oksidatif stres ve hücre ölümüyle sonuçlandığını ve ROT'un hem doğrudan hem de dolaylı zararlı DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir. ³²P radyo-etiketlenmesi tekniğini kullanarak, Ag NP'lerine 24 saat maruz kaldıktan sonra büyük DNA adükt seviyesinde doza-bağımlı artış bulmuştur.

Lunov ve arkadaşları, 118 polistiren* NP'lerinin, insan makrofajları tarafından farklılaşmamış mekanizmalar ve forbol-12-miristat-13-asetat (PMA) ile farklılaşmış monositik THP-1 hücreleri tarafından farklı mekanizmalar ile içselleştirildiğini göstermişlerdir. Alım mekanizmaları, tampon ve insan serumu içeren ortamda analiz edildiğinde, tüm hücre tipleri ve partiküller farklılıklar göstermiştir. Uygulama sonrasında, NP'lerin çoğunluğu makrofajlar tarafından algılanır/tanınır ve içselleştirilir. Yüzey işlevselleştirmesi, makrofajların partikül tanıma ve alımını büyük ölçüde etkileyebilir. Bu yüzden makrofajlar tarafından alınımını kolaylaştıracak veya engelleyebilecek partikül özelliklerini analiz etmek önemlidir. İleri diferansiyasyon** durumundan ötürü, monositik THP-1 hücreleri çoğunlukla NP'lerin alımını incelemek için in vitro makrofajların vekilleri olarak kullanılır. NP içselleştirilmesi, partikül alım kinetiği ve partikül alım mekanizmaları arasında büyük oranda farklılık gösterebilir. Alım mekanizmaları primer hücreler, fenotipik olarak ilgili tümör hücre hatları ve farklılaşmış tümör hücrelerinden türetilmiş hücreler arasında, büyük ölçüde NP'lerin yüzey yüküne ve bunların serum proteinleri

ile opsonizasyonuna bağlı olarak farklılık gösterebilir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, hücre hattı modelleri üzerindeki nanopartikül-hücre etkileşimlerinin çalışmalardan elde edilen sonuçların normal ayırt edilmiş hücrelerdeki duruma uygulanabilir olmadığını göstermektedir. Sukirtha ve arkadaşları,¹²¹ AgNP'lerin HeLa hücreleri ve normal HBL100 hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için MTT analizini kullanmışlardır. Böylece, hücre ölümünün, biyosentez AgNP'lerin sitotoksik etkisiyle indüklenen olası mekanizma olabileceği hipotezine dayanır. AgNP uygulanan HeLa hücrelerinde doza bağımlı sitotoksosite gözlenmiş ve AgNP konsantrasyonundaki artış HeLa hücrelerinde sitotoksositeyi artırdığını göstermiştir. Ayrıca *in vivo* DAL fare modelinde doza bağımlı yaşam süresinde belirgin bir artış sergilediğini ortaya koymuştur.

Prabhu ve arkadaşları,¹²⁵ biyosentez AgNP'leri insan kolon kanseri hücre hattı HCT15'in proliferasyonunu 48 saat inkübasyonda 20 µg/ml'lik IC₅₀ ile inhibe ettiğini göstermişlerdir. Tek hücreli jel elektroforezi tekniği ile propidyum iyodür boyama ve DNA parçalanması kullanan nükleer morfolojik inceleme çalışmasında görüldüğü gibi AgNP'lerin apoptosisi teşvik ettiğidir. Biyosentez AgNP'ler HCT15 hücrelerini G₀/G₁ ve G₂/M evrelerinde S-fazında karşılık gelen azalma ile durdurmuştur. Buna göre, AgNP'lerin kolon kanseri hücrelerinin büyümesini baskılaması, DNA sentezini azaltması ve apoptozu indükleyerek G₀/G₁ fazını durdurarak kolon kanseri hücre hattına antiproliferatif etkileri gösterebileceğini göstermektedir

Alarifi ve arkadaşları,¹²⁶ A375 hücrelerinde ZnO NP'lerinin neden olduğu sitotoksosite, oksidatif stres ve apoptozu araştırmışlardır. A375 hücreleri ZnO NP'lerine maruz bırakıldıktan sonra MTT ve laktat dehidrogenaz testleri sonucunda hücre yaşayabilirliğinde belirgin bir azalma göstermiştir ve faz kontrastlı görüntüler, bu NP'ler ile muamele edilen hücrelerin daha düşük yoğunlukta ve yuvarlak morfolojiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca ZnO NP'leri oksidatif stres oluşturması ROT oluşması ve antioksidan glutatyonun tükenmesi ile kanıtlamışlardır. Apoptozun indüksiyonu, kromozomal yoğunlaşma testi ve kaspaz-3 aktivasyonu ile teyit edilmiştir. Dahası, en yüksek konsantrasyonda ZnO NP'lerine maruz kalan hücrelerde daha fazla DNA hasarı gözlenmiştir.

Sharma ve arkadaşları,¹²⁷ CH12.γ2b-3'IghRR hücreleri, 10 nm Au-NP'lerinin değişen konsantrasyonları ile muamele edilmiş ve γ2b ve IgA protein seviyeleri ELISA ile değerlendirilmiştir. NF-kB üzerindeki etkiye benzer şekilde, 5 mg/mL Au-NP regüle 3'IghRR γ2b transgenin ekspresyonunu önemli ölçüde arttırmıştır. Au-NP'lerin hücre fonksiyon üzerinde etkiye dönüşen *NFκB* sinyalleme üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır. Au-NP'leri, NF-kB

aktivasyonuna neden olmuş ve muhtemelen Au-NP'lerin NF-kB aktivasyonunun kanonik yolağı ile doğrudan etkileşimini işaret eden IKK-alfa ve IKK-beta ile fiziksel olarak etkileşime geçme potansiyelini göstermiştir. Kısacası, hücre viabilitesi üzerine doğrudan etki olmaksızın hücre sel fonksiyonun modülasyonu, Au-NP'leri ile önemli sinyal yolları arasındaki moleküler etkileşimleri gösterilmiştir.

Govender ve arkadaşları,¹³⁰ *Albizia adianthifolia*'nın Ag NP'leri (AA_{AgNP})'nin sitotoksitesi MTT analizi ile tespit edilmiş olup hücre viabilitesi doza bağımlı olarak azaldığını kaydetmiştir. ATP seviyesi luminometrik* analizler ile değerlendirilmiş olup kontrole kıyasla 2.5 kat seviyesinde azalmıştır. GSH konsantrasyonu, kontrol grubu hücrelerden daha yüksektir. Kaspazın aktivitesi önemli derecede artmıştır. AA_{AgNP}'leri artan DNA fragmentlerinin gösterilmesiyle A549 hücrelerinde genotoksite oluşturduğunu kaydetmişlerdir. P53 ekspresyonunun, AA_{AgNP} maruziyeti sonrası anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. ,

Gengan ve arkadaşları,¹⁴⁰ A549 ve normal periferik lenfositler (PL'ler) üzerinde MTT, ATP ve laktat dehidrojenaz analizleri ile 10 µg/ml ve 50 µg/ml konsantrasyonlarında AgNP'lerin toksitesini değerlendirmişlerdir. Buna göre, AgNPs A549 hücrelerinde önemli seviyede sitotoksite oluştururken normal sağlıklı PL'lerde sitotoksite oluşturmadığı kaydedilmiştir.

Faedmaleki ve arkadaşları,¹⁴¹ MTT analizlerinin sonuçları, AgNP'lere 24 saat maruz bırakıldıktan sonra hem HepG₂ hücre hattının hem de primer karaciğer hücrelerin viabilitesinin yüzdesinde doza-bağımlı olarak azaldığı kaydetmişlerdir. 120 ppm'de AgNP'lere maruz bırakılan farelerin farklı Ag NP konsantrasyonları ve birincil karaciğer hücrelerine maruz bırakılan HepG₂ hücrelerinde, sınırlı yayılma şekilleri ve artan yüzen hücrelerde dahil olmak üzere hücre ölümünde önemli morfolojik değişiklikleri gözlenmiştir. Bu durum, AgNP'lerinin HepG₂ hücre hattı ve farelerin birincil hücre kültürü üzerinde yüksek dozlarda toksik bir ajan olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, normal hücreler (farelerin primer karaciğer hücreleri) ile karşılaştırıldığında kanserli hücrelerin (HepG₂ hücre hattı) büyümesi üzerinde nano-gümüşün 44 kat daha fazla inhibisyon etkisi olduğunu göstermiştir.

El-Kassas ve arkadaşları,¹⁴³ *Corallina officinalis*'den biyosentez altın nanopartikülleri (GNP'ler), insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) hücrelerine karşı etkili sitotoksik aktivite gösterdiğini kaydetmişlerdir. GNP'ler yüksek konsantrasyonlarda nekroza* neden olurken, düşük konsantrasyonlarda etkisiz olduğu DNA fragment analizi ile gösterilmiştir. İnsan meme kanseri hücrelerine karşı kırmızı alg *Corallina officinalis*'ten biyosentezlenmiş GNP'lerin antitümör etkinliği GNP'lerinin ve algal ekstraktın polifenol içeriğinin sitotoksik etkilerine bağlı olabileceği

kaydedilmiştir.

Chueh ve arkadaşları,¹⁴⁵ çalışmalarında AuNP'lerinin, hücre büyümesinde konsantrasyona bağlı bir düşüşe yol açtığını göstermiştir. Bu inhibe edici etki, afrika yeşil maymun böbrek hücre hattı (Vero) hücrelerinde apoptoz induksiyonu ile ilişkili olup, insan normal akciğer fibroblastı hücre hattı (MRC-5) ve fare embriyonik fibroblast hücre hattı (NIH3T3) ile ilişkili değildir. İlginç olarak, MRC-5 hücrelerindeki cDNA mikroarray analizleri, AuNP kaynaklı sitotoksosite ve genotoksitede DNA hasarı ve onarım cevapları, hücre döngüsü düzenlemesi ve oksidatif strese müdahale ettiğini doğrulamıştır. Ayrıca, otofaji*, AuNP'lerin neden olduğu NIH3T3 hücrelerindeki hücre büyümesinde zayıflatmada rol oynamıştır.

Khoei ve arkadaşları¹⁴⁸ amino grubu (NH₂-NanoMag) ile kaplanmış piyasada bulunan demir oksit NP'lerinin, sitoplazmada lokalize olan insan prostat kanseri hücre hattı (DU145) hücreleri tarafından alındığını ve MV X-ışını ışınlarına maruz bırakıldığında hücrelerde radyasyona duyarlılaşmaya neden olduğu kaydedilmiştir. Kullanılan MV X-ışını demir oksit NP'lerinin gerekli dozunu azaltmak için uygulanabilir. Uygun yüzey modifikasyonlarına sahip olan demir oksit NP'lerinin DU145 hücrelerine girebildiği ve radyasyon tedavisinde megavoltage iyonlaştırıcı radyasyonlara hücre sensitizörü olarak kullanılabilceği gösterilmiştir.

Han ve arkadaşları,¹⁴⁹ ROT düzeyleri ile hücre yaşayabilirliği arasında güçlü bir korelasyon olduğunu kaydetmişlerdir. AgNP'lerin toksisitesinin konsantrasyona bağlı olduğunu ve biyo-AgNP'lerin, kimyasal-AgNP'lerden daha düşük konsantrasyonlarda önemli ölçüde daha toksik olduğu kaydedilmiştir. Hücresel alım çalışmaları, AgNP'lerin hücrelere girdiğini ve nihayetinde oksidatif stres oluşturduğunu ve A549 hücrelerinde otozomların ve otolizozomların oluşmasında oksidatif stresin rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. A549 hücrelerindeki hücre ölümünün ve otofajinin, AgNP'lerin neden olduğu ROT üretimi yoluyla olabileceğini göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, ROT üretimi ve otofajinin düzenlenmesinin akciğer kanseri tedavisi için potansiyel bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Alarifi ve arkadaşları,¹⁵³ insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) hücrelerinde, konsantrasyona ve zamana bağlı sitotoksosite gözlemişlerdir. Demir oksit NP'lerinin, MCF-7 hücrelerinde reaktif oksijen türünün artması, lipid peroksidasyonu ve süperoksit dismutaz, glutatyon ve katalaz aktivitelerinin tükenmesi ile kanıtlanan oksidatif stres oluşturmuştur. Demir oksit NP'leri (60 µg/ml), morfoloji, yoğunlaşma ve MCF-7 hücrelerinin çekirdeğinin parçalanması ile tanımlanan önemli apoptozu indüklemiştir. Ayrıca, kaspaz-3 aktivitesini indüklediği de gözlenmiştir. Comet analizi ile tespit edilen DNA iplikçik kırılması, demir oksit NP'lerinin konsantrasyonuna ve

zamana bağlı bir şekilde oluşmuştur. Oksidatif stres yoluyla demir oksit NP'lerinin MCF-7 hücrelerinde sitotoksosite ve genotoksosite oluşturduğunu kaydetmiştir.

Ramar ve arkadaşları,¹⁵⁵ *Solanum trilobatum* meyve özütünden sentezlenmiş AgNP'lerin mükemmel antibakteriyel ve antikanser özelliği, insan patojenik bakterilere karşı (hem gram-negatif hem de gram-pozitif) ve ayrıca insan meme kanseri hücre hattı MCF 7'ye karşı gözlenmiştir. Bu AgNP'leri ilaç dağıtımı, gıda ve ilaç endüstrisinde kullanılabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Voicu ve arkadaşları,¹⁶³ glutatyon (GSH) ve protein sülfhidril gruplarının konsantrasyonunu azalmasının yanı sıra 24, 48 ve 72 saatlerde artan ileri oksidasyon proteini ürünlerinin, karbonil gruplarının ve artan reaktif oksijen türleri (ROT) tarafından hücre canlılığı ve hücrel oksidatif stresin indüksiyonu olduğunu göstermiştir. Hsp27, Hsp60 ve Hsp90'nın protein ekspresyonu tüm zaman aralığında azalırken, protein Hsp70 seviyesi maruz kalma esnasında değişmeden kalmıştır. Benzer şekilde, p53, MDM2 ve Bcl-2 ekspresyonu, tüm zaman aralıklarında önemli ölçüde azalırken, apoptoz için bir markör olan Bax önemsiz bir şekilde azalmıştır. Otofajinin SiO₂ NP'lerine hücrel tepki vermedeki rolü, flüoresan etiketli bir yöntemle ve artmış LC3-II/LC3-I oranı ile gösterilmiştir. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde, SiO₂ NP'lerinin MRC-5 hücrelerinde ROS-aracılı otofajiyi olası bir hücre hayatta kalma mekanizması olarak indüklediği varsayılmıştır.

Wang ve arkadaşları,¹⁷¹ thioglucose bağlı altın nanopartikülleri (Glu-GNP'ler), G2/M fazında daha fazla hücre bulunmasıyla muhtemelen hücre döngüsünün dağılımını düzenleyerek radyasyonun MDA-MB-231 hücrelerine karşı sitotoksitesini artırabileceğini kaydetmiştir. Ayrıca, radyasyon artışının etkisi, hücrelerdeki Glu-GNP miktarlarıyla ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir.

Schlinkert ve arkadaşları,¹⁷⁵ kitosan ile işlevselleştirilmiş Ag ve Au NP'lerine maruz kalan üç hücre tipi farklı büyüme özellikleri sergilediğini bildirmişlerdir. insan alveolar adenokarsinoma hücre hattı (A549) hücreleri, birleşik tek katmanlı bir yapıya dönüşmüş, insan bronş epitel hücre hattı (BEAS-2B) hücreleri çok katlı hale dönüşmüş ve primer insan bronş epitel hücreleri (NHBE) hücreleri ise birleşik bir tabaka oluşturamadığı görülmüştür. A549 hücreleri, NP işlevselleşmesine bakılmaksızın NP'lere en az duyarlı olan hücre hattı olmuştur. BEAS-2B hücrelerinde yüksek pozitif yüklü Au NP'lere maruz bırakıldığında sitotoksosite artmıştır. En büyük sitotoksosite NHBE hücrelerinde gözlenmiştir, burada hem Ag hem de Au NP'ler +40 mV üzerindeki bir yük ile sitotoksositeye neden olmuştur. ROT üretimi, ROT'un en yüksek miktarını

indükleyen Au NP'lerine (+65-75 mV) maruz kalan A549 hücrelerinde en belirgindir. Ek olarak, hücrede ROT ölçümleri, kitosan kaplamadaki artış ile ROT üretiminde belirgin bir artış göstermiştir. Sonuçta oluşan yüksek yüzey yükleri ile NP'lerin kitosan fonksiyonizasyonu, NP toksisitesinde önemli bir rol oynamaktadır. İnert ve genellikle sitotoksik olmayan Au NP'leri, belirli yüklü moleküller ile kaplama üzerine toksik hale gelebilir. Özellikle, bu etkiler partiküllerin çekirdek malzemesine, test için kullanılan hücre türüne ve bu hücre kültürü model sistemlerinin büyüme özelliklerine bağlıdır.

Roopan ve arkadaşları,¹⁷⁷ SnO₂ NP'leri, hücre proliferasyonunu 148 µg /mL'lik bir IC50 değeri ile doza ve zamana bağımlı bir şekilde engellediğini kaydetmiştir. Maruz kalan hücreler artan SnO₂ NP konsantrasyonları ile morfolojileri değişiklik göstermiştir. SnO₂ NP'leri, test edilen konsantrasyonlarda hepatoselüler karsinomaya (HepG2) karşı orta düzeyde sitotoksikite göstermiştir.

Sonuç

Bu derleme kapsamında değerlendirilen makaleler arasında tümör (kanser) ve normal hücre hatlarında, ağırlıklı olarak nanopartikül forma dönüştüğünde antibakteriyel özelliğini koruduğu bilinen gümüş nanopartikülleri (AgNP'leri) kullanılmıştır. Çalışmaların bir çoğunda bu AgNP'leri, tıbbi özellikleri bilinen bitkilerden elde edilen ekstraktların kullanımıyla biyolojik olarak sentezlenerek (biyosentez) kullanılmıştır. Bu derlemede incelenen toplam 31 makaleden AgNP'leri ile yapılan bilimsel çalışma sayısı 10 adet olup (%32) çoğunlukla insan akciğer kanser hücre hattı model olarak kullanılmıştır. Çünkü akciğer kanseri tüm kanserler arasında en yaygın olup Yaklaşık olarak her yıl dünyada 1.3 milyon kişi akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ayrıca, bilimsel çalışmalarda AgNP'lerinin sentetik ve biyosentez gibi farklı formlarda kullanımları vardır. Sentetik AgNP'lerin yaygın şekilde kullanılmasına rağmen, biyosentez AgNP'lerin sitotoksik etkileri, apoptoz indüksiyonu gibi etkilerinin araştırıldığı çalışma oldukça az sayıdadır. Biyolojik olarak sentezlenen AgNP'leri ile yapılan çalışmalar özellikle 2012 ve sonraki yıllarda artmıştır. Sentezde kullanılan bitki türleri ise genellikle daha önceden bilinen tıbbi özellikleri için tercih edilmiştir. Bunlardan biri, *Melia azedarach*, Hindistanda yerli bir bitki türü olup anti-helminthik, anti-mantar, sıtma önleyici, anti-bakteriyel ve antioksidan gibi özelliklere sahiptir. Ayrıca, bazı terapötik tıbbi özellikleri sayesinde yüzyıllardır kullanılmaktadır^{121,178-181}.

M. azedarach'ın zengin tanik asit içeriği ile biyosentez AgNP'lerinin oluşumu sağlanır. Diğer bitki türü, Güney Afrika'nın doğu kıyısında bol bulunan ve kolay yetişen *Albizia adianthifolia*,

prosapogeninler ve triterpen saponinler gibi saponin içeriği ile bilinir^{130,182-183}. *Vitex negundo*'nın yaprak, çiçek, tohum, kabuk ve kök özleri, antibakteriyel anti-diyabetik, anti-inflamatuar, antioksidan, anti-HIV, yılan zehiri nötralizasyonu, anti-fungal ve larvasidal etkinliğe (larva öldürücü) sahip olduğu bilinir^{125,184-190}. *Solanum trilobatum*, yine Hindistan'da yaygın olarak yetişir ve aynı zamanda antibakteriyel faaliyetlere sahip olduğu bilinir ve geleneksel hint tıbbi sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve solunum yolu hastalıklarına karşı iyi geldiği bilinmektedir¹⁵⁵. Tüm bu bitkilere baktığımızda AgNP'leri gibi bunlarında ortak özelliği antibakteriyel özelliğe sahip olmalarıdır. Biyosentez AgNP'lerinin tümör hücrelerinde sitotoksik etki göstermeleri, oksidatif stres oluşturmaları, apoptoz indüksiyonu ve otofaji'ye sebep olduğu yapılan çalışmalarda kaydedilmiştir. Bununla birlikte normal hücre hatlarında bu etkileri göstermemesinden dolayı, gelecek yıllarda *in vitro* ve *in vivo* modellerde ileri kanser tedavileri için sentetik ve biyosentez AgNP'lerinin kullanılması ön görülmektedir.

Ag NP'lerinden sonra en sık kullanılan nanopartikül türü kitosan nanopartikülü (KNP) olup hücre hattı çalışmalarında ilk çalışılan maddelerden birisidir. 2002-2007 yılları arasında ise genel olarak KNP'leri çalışılmıştır. KNP'leri tek başına kullanıldığı gibi bir çok nanopartikülle kompozit olarak çalışılmıştır. Kitosan, ağırlıklı olarak glukozamin birimlerinden oluşan bir polikationik polimerdir^{50,191}. Kitosanın antitümör aktiviteleri, bağışıklığı artırıcı etkileri, bazı patojen enfeksiyonlarına karşı koruma etkinin artırılması, antifungal ve antimikrobiyal aktiviteler gibi benzersiz biyolojik aktiviteleri nedeniyle, biyomedikal bir materyal olarak dikkatleri üzerine çekmiştir^{66,192-194}. Hücre hattı çalışmalarında, kompozit KNP'leri sadece nanopartikül veya KNP'lerine kıyasla tümör hücrelerine karşı daha yüksek toksisite, hücre canlılığında azalma ve çoğalmasında inhibitör etki gösterdiği kaydedilmiştir.

Tercih edilen diğer nanopartikül grubu ise metal ve metal oksit nanopartikülleridir. Bunlar tek başlarına kullanılabilir gibi kompozit yapılar halinde yada çeşitli işlemler/eklenmelerle (peptit, lipozom gibi) işlevselleştirilmesiyilede kullanılabilir. Bu derlemede adı geçen metal oksitler silika, demir, çinko ve kalay, metaller ise altın ve gümüş nanopartikülleridir. Özellikle altın nanopartikülü (AuNP) normal hücrelerde toksisite oluşturmaması, yüksek stabilite, iyi biyouyumluluk, mükemmel iletkenlik, geniş yüzey/hacim oranı ve kolay yüzey işlevselleştirilmesi ile hücrelerde seçici hedefleme sağlanabilir ve böylelikle tıbbi teşhis ve tedavide kullanılabilir¹⁹⁵. Bu sebeple, son yıllarda nanopartikül ile ilgili çalışmalarda koruyuculara ve fonksiyonel ligandlara daha fazla önem verilir. Çünkü potansiyel uygulamalar için nanopartiküllerin yüzey işlevselliği oldukça önemlidir¹⁹⁶⁻¹⁹⁷. DNA, enzimler, antikolar ve bazı işlevsel polimerler, AuNP'lerin aktivitelerini hiçbir şekilde etkilemeden kolaylıkla konjuge

edebilir. Örneğin AuNP'lerinin antisense DNA ile işlevselleştirilmesi sonucu protein *ekspresyonu* kontrol edilebileceği kaydedilmiştir¹⁹⁸. İşlevselleştirilmiş nanopartiküller gerektiği gibi/amaca göre tasarlanabilir ve monte edilebilir¹⁹⁹⁻²⁰⁸. Böylece, nanopartiküller biyonanoteknolojide çeşitli uygulamalar için umut vadeden bir platforma dönüşürler. Tanı ve teşhiste, biyomolekül konjüge nanopartiküller artan hassasiyet ve seçicilik ile yeni testler sağlayabilir ve yüksek yüzey alanlı nanopartiküller ile hedef organa ilaç verme vektörleri olarak kullanımı ile etkin bir şekilde belirli bölgelere bu ilaçlar iletilebilir²⁰⁸. İlacın hastalıklı hedef dokuya taşınması, tıpta çok önemlidir, çünkü, hedeflenen ilaç dağıtımı, terapötik etkinliği (hedef dokuda ilaç birikiminin artması) artırabilir ve yan etkileri en aza indirebilir (sağlıklı dokuda ilaç birikiminin azalması). Bununla birlikte, kanser tedavisi için en kritik zorluk, hidrofobik terapötik anti-kanser ilaçların etkili biyoyumlu dağıtım sistemlerinde sınırlı kullanılabilirliği ile ilgilidir. Nanopartiküllerin, hedef organlara veya hücelere terapötik ajanlar sağlamada büyük bir potansiyel olup bu zorlukların aşılması için umut vaat eden bir yaklaşım sunar ve günümüzde kanser tedavisinde aktif olarak geliştirilmektedir. Ayrıca, nanopartiküller, mezo-gözenekli ve suda çözünmeyen ilaçların dağıtımında vektör olarak kullanılmak üzere cazip özelliklere sahiptir²⁰⁹. Bu nanopartiküller, hidrofobik ilaçların depolanması için rezervuar olarak kullanılabilir geniş yüzey alanlarına ve gözenekli iç bölgelere sahiptir²⁰⁹⁻²¹¹. Nanopartiküllerin gözenek boyutu ve ortamı, ilgilenilen farklı molekülleri seçici olarak depolayacak şekilde ayarlanabilirken partiküllerin boyutu ve şekli hücre alımını en üst düzeye çıkarmak için ayarlanabilir^{209,211}. Bu sebeple normal ve tümör hücre hattı çalışmalarında nanopartiküllerin bu üstün avantajlarından dolayı özellikle kullanılır.

Çeşitli memeli hücre hatlarında nanopartiküllere yönelik çeşitli sitotoksik yanıtların, programlanmış hücre ölümünün ve/veya DNA onarım tepkisinin, nanopartiküllerin neden olduğu hücre büyümesinin ve proliferasyonunun baskılanması ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir. Nanopartiküllerin lokalize olduğu belirli mikro ortamlarda oldukça önemlidir. Özellikle farklı hücresel modellerde nanopartiküllerin farklı tipleri, boyutları, konsantrasyon/dozlarıyla ve biyomoleküller arasındaki etkileşiminin kapsamlı olarak karakterize edilmesi bu yüzden üzerinde durulması gereken bir konudur. Bu etkileşimlerin karakterizasyonu büyük olasılıkla nano boyutlu malzemelerin potansiyel fizyolojik etkisinin daha net anlaşılmasına yol açacaktır. Sonuç olarak, kullanılan nanopartiküllerin bir çoğu kanserli hücre hatlarında güçlü proapoptotik potansiyele sahiptir. Bununla birlikte, nanopartiküller karsinom hücrelerdeki gerçek apoptotik yolu aktive eder. Ayrıca, çoğu nanopartikül sağlıklı sistemlerde (normal hücrelerde) toksisite oluşturmaz. Nanopartiküllerin

kanserli hücre hatlarında ROT üretimi ve oksidatif stres oluşturası sonucu DNA hasarına ve nihayetinde apoptotik hücre ölümüne yol açtığı çalışmalarda yaygın olarak bildirilmiştir^{100,107,212}.

Bu derlemenin sonucu olarak, nanopartiküllerin tümör hücre hatlarında; kanseri hücrelerin büyümesinin baskılanması/inhibisyonu, DNA sentezini azaltması, apoptozu indükleyerek hücre bölünmesini G₀/G₁ fazında durdurarak antiproliferatif etki göstermesi, yüksek toksisite ve ROT seviyelerinin artmasıyla apoptosise yol açan sinyal iletim yollarını etkilemesi ve oksidatif stres sonucu apoptosisin indüklenmesi çeşitli tümör hücre hatlarında kaydedilmiştir. Tüm bu nedenlerle hücre hatları, nanopartiküllerin gerek ilaç dağıtım vektörleri olarak geliştirilmesi gerekse tümör hücrelerinin ölümü veya büyümesinin baskılanması gibi araştırmalarda önemli modeller olabileceği öngörülmektedir.

Teşekkür

Akciğer kanserinden vefat eden canım babamız Murat Özkan'a bize olan emeklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Xie J, Huang J, Li X, Sun S, Chen X. Iron oxide nanoparticle platform for biomedical applications. *Curr Med Chem*. 2009;16:1278-94.
2. Moghimi S, M, Hunter A, C, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*. 2005;19:311-30.
3. Mora-Huertas CE, Fessi H, Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Int J. Pharm*. 2010;385:113-42.
4. Lunov O, Syrovets T, Loos C, Beil J, Delacher M, Tron K et al. Differential uptake of functionalized polystyrene nanoparticles by human macrophages and a monocytic cell line. *FASEB J*. 2011;5:1657-69.
5. Boczkowski J, Hoet P. What's new in nanotoxicology? implications for public health from a brief review of the 2008 literature. *Nanotoxicology*. 2010;4:1-14.
6. Kim BY, Rutka JT, Chan WC. Nanomedicine. *New Engl J Med*. 2010;363:2434-43.
7. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Rev Cancer*. 2006;6:813-23.
8. Nelson-Rees WA, Flandermeyer RR, Hawthorne PK. Banded marker chromosomes as indicators of intraspecies cellular contamination. *Science*. 1974;184:1093-6.
9. Nelson-Rees WA, Flandermeyer RR. Inter and intraspecies contamination of human breast tumor cell lines HBC and BrCa5 and other cell cultures. *Science*. 1977;195:1343-4.
10. Nelson-Rees, W. A. The identification and monitoring of cell line specificity. *Prog Clin Biol Res*.

- 1978;26:25–79.
11. Shoemaker RH, Abott BJ, MacDonald MM, Mayo JG, Venditti JM, Wolpert De-Filippes MK. Use of the KB cell line for in vitro cytotoxicity assays. *Cancer Treat Rep.* 1983;67:97.
 12. Teicher BA, Andrews PA. *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials and Approval.* Totowa, Humana Press, 2004.
 13. Sharma VS, Haber AH, Settleman J. Cell line-based platforms to evaluate the therapeutic efficacy of candidate anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2010;10:241-53.
 14. Frei E. 3rd. The National Cancer Chemotherapy Program. *Science.* 1982;217:600-6.
 15. Davis SS, Illum L. Drug targeting using colloidal carriers. *Proc Int Symp Control Release Bioact Mater.* 1985;12:326–32.
 16. Kreuter J. Nanoparticle-based drug delivery systems. *J Control Release.* 1991;16:169–76.
 17. Allemann E, Gurny R, Doelker E. Drug-loaded nanoparticles preparation methods and drug targeting issues. *Eur J Pharm Biopharm.* 1993;39:173–91.
 18. Dunn SE, Coombes AGA, Garnett MC, Davis SS, Davies MC, Illum L. In vitro cell interaction and in vivo biodistribution of poly(lactide-co-glycolide) nanospheres surface modified by poloxamer and poloxamine copolymers. *J Control Release.* 1997;44:65–76.
 19. Na K, Park H-K, Kim WS, Bae HY. Self-assembled hydrogel nanoparticles from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with a hepatoma cell line (HepG2). *J Control Release.* 2000; 69:225–36.
 20. Shoemaker, RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. A comprehensive review of the NCI60 anticancer drug discovery programme, highlighting its history, methodology and major achievements. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6:813-23.
 21. Berridge MV, Herst PM, Tan AS, El-Gewely MR. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnol Annu Rev.* 2005;11:127-52.
 22. Smith DC, Williams DF. *Biocompatibility of Dental Materials.* Boca Raton, CRC Press, 2001.
 23. Wataha JC. Principles of biocompatibility for dental practitioners. *J Prosthet Dent.* 2001;86:203-9.
 24. Van Engeland M, Ramaekers FC, Schutte B, Reutelingsperger CP. A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture *Cytometry.* 1996;24:131-9.
 25. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1955;90:210-3.
 26. Fotakis G, Timbrell JA. In vitro cytotoxicity assays: comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. *Toxicol Lett.* 2006;460:171-7.
 27. Repetto G, Del Peso A, Zurita JL. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nat Protoc.* 2008;3:1125-31.
 28. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science.* 1995;267:1456-62.

29. Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *Cell*. 1997;88:347-54.
30. Nicholson DW, Thornberry A. Caspases: killer proteases. *Trends Biochem Sci*. 1997;22:299-306.
31. Cryns V, Yuan J. Proteases to die for. *Genes Dev*. 1998;12:1551-70.
32. Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*. 1998;281:1312-16.
33. Porter GA, Janicke UR. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*. 1999;6:99-104.
34. Brunk CF, Jones KC, James TW. Assay for nanogram quantities of DNA in cellular homogenates. *Anal Biochem*. 1979;92:497.
35. Hill BT, Whatley S. A simple, rapid microassay for DNA. *FEBS Lett*. 1975;56:20.
36. Kapuscinski J, Skoczylas B. Simple and rapid fluorimetric method for DNA microassay. *Anal Biochem*. 1977;83:252.
37. Comings DE. Mechanisms of chromosome banding. VIII. Hoechst 33258-DNA interaction. *Chromosoma*. 1975;52:229-43.
38. Lin MS, Comings DE, Alfi OS. Optical studies of the interaction of 4'-diamidino-2-phenylindole with DNA and metaphase chromosomes. *Chromosoma*. 1977;60:15.
39. Schnedi W, Mikelssar AV, Breitenback M, Dann O. DAPI and DAPI: fluorescence banding with only negligible fading. *Hum Genet*. 1977;36:167-72.
40. Ak M. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). In: Parazit Hastalıklarında Tanı (Eds MA Özcel, N Altıntaş):241-59. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1997.
41. Mahmood T, Yang PC. Western Blot: technique, theory, and trouble shooting. *Am J Med Sci*. 2012;4:429-34.
42. Hamdan M, Righetti P. Proteomics Today. Protein Assessment and Biomarkers Using Mass Spectrometry, 2D Electrophoresis, and Microarray Technology. Honoken, Wiley, 2005.
43. Singh NP. Microgel electrophoresis of DNA from individual cells In Principles and Methodology, Technologies for Detection of DNA Damage and Mutations (Ed. GP Pfeifer). New York, Plenum Press, 1996.
44. Fidan AF. DNA Hasar Tespitinde Tek Hücre Jel Elektroföresi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi. 2008;8:53-64.
45. Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas F et al. Assessment of peripheral DNA damage by alkaline comet assay in maintenance hemodialysis subjects with hepatitis C infection. *Mutat Res*. 2006;596:137-42.
46. Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation induced DNA damage in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;123:291-8.
47. Na K, Park KH, Kim WS, Bae HY. Na K, Park KH et al. Self-assembled hydrogel nanoparticles from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with a hepatoma cell line (HepG2). *J Control Release*. 2000;69:225-36.
48. Illum L, Jabbal-Gill I, Hinchcliffe M, Fisher A N, Davis SS. Chitosan as a novel nasal delivery system

- for vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;51:81-96.
49. Janes KA, Fresneau MP, Marazuela A, Fabra A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. *J Control Release.* 2001;73:255-67.
 50. Huang M, Ma Z, Khor E, Lim LY. Uptake of FITC-chitosan nanoparticles by A549 cells. *Pharm Res.* 2002;19:1488-94.
 51. Woolley AT, Guillemette C, Cheung CL, Housman DE, Lieber CM. Structural biology with carbon nanotube AFM probes. *Chem Biol Nat.* 2000;7:193-204.
 52. Bianco A, Prato M. Can carbon nanotubes be considered useful tools for biological applications? *Adv Mater.* 2003;15:1765-8.
 53. Pantarotto D, Briand JP, Prato M, Bianco A. Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. *Chem Commun (Camb).* 2004;1:16-7.
 54. Pantarotto D, Partidos CD, Hoebcke J, Brown F, Kramer E, Briand JP, Muller S, Prato M, Bianco A. Immunization with peptide-functionalized carbon nanotubes enhances virus-specific neutralizing antibody responses. *Chem Biol.* 2003;10:961-6.
 55. Lu Q, Moore JM, Huang G, Mount AS, Rao AM, Larcom LL, Ke PC. RNA polymer translocation with single-walled carbon nanotubes. *Nano Lett.* 2004;4:2473-7.
 56. Murakami T, Ajima K, Miyawaki J, Yudasaka M, Iijima S, Shiba K. Drug-loaded carbon nanohorns: adsorption and release of dexamethasone in vitro. *Mol Pharm.* 2004;1:399-405.
 57. Bianco A, Kostarelos K, Partidos CD, Prato M. Applications of carbon nanotubes in drug delivery. *Chem Commun (Camb).* 2005;9:574-679.
 58. Pantarotto D, Singh R, McCarthy D, Erhardt M, Briand JP, Prato M et al. Functionalized carbon nanotubes for plasmid DNA gene delivery. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2004;43:5242-6.
 59. Lu Q, Moore JM, Huang G, Mount AS, Rao AM, Larcom LL et al. RNA polymer translocation with single-walled carbon nanotubes. *Nano Lett.* 2004;4:2473-7.
 60. Fugetsu B, Satoh S, Shiba T, Mizutani T, Lin YB, Terui N et al. Caged multiwalled carbon nanotubes as the adsorbents for affinity-based elimination of ionic dyes. *Environ Sci Technol.* 2004;38:6890-6.
 61. Balavoine F, Schultz P, Richard C, Mallouh V, Ebbesen TW, Mioskowski C. Helical crystallization of proteins on carbon nanotubes: a first step towards the development of new biosensors. *Angewandte Chemie International Edition.* 1999;38:1912-5.
 62. Sato Y, Yokoyama A, Shibata K, Akimoto Y, Ogino S, Nodasaka Y et al. Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo. *Mol Biosyst.* 2005;1:176-82.
 63. Janes KA, Fresneau MP, Marazuela A, Fabra A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. *J Control Release.* 2001;73:255-67.
 64. De Campos AM, Sanchez A, Alonso MJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. application to cyclosporin A. *Int J Pharm.* 2001;224:159-68.

65. Xu Y, Du Y. Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles. *Int J Pharm.* 2003;250:215-26.
66. Qi L, Xu Z, Jiang X, Li Y, Wang M. Cytotoxic activities of chitosan nanoparticles and copper-loaded nanoparticles. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005;15:1397-9.
67. Qin C, Du Y, Xiao L, Li Z, Gao X. Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity. *Int J Biol Macromol.* 2002;31:111-7.
68. Roller S, Covill N. The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice. *Int J Food Microbiol.* 1999;47:67-77.
69. Zheng LY, Zhu JF. Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular weights. *Carbohydr Polym.* 2003;54:527-30.
70. Qi LF, Xu ZR, Li Y, Jiang X, Han XY. In vitro effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World J Gastroenterol.* 2005;11:5136-41.
71. Zhao X, Hilliard L, Mechery S, Wang Y, Bagwe R, Jin S et al. A rapid bioassay for single bacterial cell quantitation using bioconjugated nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15027-32.
72. Wang L, Wang K, Santra S, Zhao X, Hilliard LR, Smith JE et al. Watching silica nanoparticles glow in the biological world. *Anal Chem.* 2006;78:646-54.
73. Wang L, Tan W. Multicolor FRET silica nanoparticles by single wavelength excitation. *Nano Lett.* 2006;6:84-8.
74. Wang L, Yang C, Tan W. Dual-luminophore-doped silica nanoparticles for multiplexed signaling. *Nano Lett.* 2005;5:37-43.
75. Luo D, Han E, Belcheva N, Saltzman WMJ. A self-assembled, modular DNA delivery system mediated by silica nanoparticles. *J Control Release.* 2004;95:333-41.
76. Barbe C, Bartlet J, Kong L, Finnie K, Lin HQ, Larkin M et al. Silica particles: a novel drug-delivery system. *Adv Mater.* 2004;16:1959-66.
77. Georganopoulou DG, Chang L, Nam JM, Thaxton CS, Mufson EJ, Klein WL et al. Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:2273-6.
78. Roy I, Ohulchanskyy TY, Bharali DJ, Pudavar HE, Mistretta RA, Kaur N et al. Optical tracking of organically modified silica nanoparticles as DNA carriers: a nonviral, nanomedicine approach for gene delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:279-84.
79. Chang JS, Chang KLB, Hwang DF, Kong ZL. In vitro cytotoxicity of silica nanoparticles at high concentrations strongly depends on the metabolic activity type of the cell line. *Environ Sci Technol.* 2007;41:2064-8.
80. Wang J, Sun X, Zhang Z. Enhanced brain targeting by synthesis of 3', 5'-dioctanoyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine and incorporation into solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2002;54:285-90.
81. Chattopadhyay N, Zastre J, Wong HL, Wu YX, Bendayan R. Solid lipid nanoparticles enhance the

- delivery of the HIV protease inhibitor, atazanavir, by a human brain endothelial cell line. *Pharm Res.* 2008;25:2262-71.
82. Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Part Fibre Toxicol.* 2006;3:11.
 83. Lanone S, Rogerieux F, Geys J, Dupont A, Maillot-Marechal E, Boczkowski J et al. Comparative toxicity of 24 manufactured nanoparticles in human alveolar epithelial and macrophage cell lines. *Part Fibre Toxicol.* 2009;6:14.
 84. Sokolov K, Follen M, Aaron J, Pavlova I, Malpica A, Lotan R et al. Real-time vital optical imaging of precancer using anti-epidermal growth factor receptor antibodies conjugated to gold nanoparticles. *Cancer Res.* 2003;63:1999-2004.
 85. Elghanian R, Storhoff JJ, Mucic RC, Letsinger RL, Mirkin CA. Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles. *Science.* 1997;277:1078-81.
 86. Bhattacharya R, Mukherjee P, Xiong Z, Atala A, Soker S, Mukhopadhyay D. Gold nanoparticles inhibit VEGF165-induced proliferation of HUVEC cells. *Nano Lett.* 2004;4:2479-81.
 87. Hosta-Rigau L, Olmedo I, Arbiol J, Cruz JL, Kogan JM. Multifunctionalized gold nanoparticles with peptides targeted to gastrin-releasing peptide receptor of a tumor cell line. *Bioconjug Chem.* 2010;21:1070-8.
 88. Nandigala P, Chen TH, Yang C, Hsu WH, Heath C. Immunomagnetic isolation of islets from the rat pancreas. *Biotechnol Prog.* 1997;13:844-8.
 89. Deng YH, Deng CH, Yang D, Wang C, Fu S, Zhang X. Preparation, characterization and application of magnetic silica nanoparticle functionalized multi-walled carbon nanotubes. *Chem Commun (Camb).* 2005;44:5548-50.
 90. Gupta PK, Hung CT. Minireview Magnetically controlled targeted micro-carrier systems. *Life Sci.* 1989;44:175-86.
 91. Deng YH, Wang CC, Shen XZ, Yang WL, Jin L, Gao H et al. Preparation, characterization, and application of multistimuli-responsive microspheres with fluorescence-labeled magnetic cores and thermoresponsive shells. *Chemistry.* 2005;11:6006-13.
 92. Horak C, Rittich B, Safar J, Spanova A, Lenfeld J, Bense MJ. Properties of RNase A immobilized on magnetic poly(2-hydroxyethyl methacrylate) microspheres. *Biotechnol Prog.* 2001;17:447-52.
 93. Guiseppi-Elie A, Sheppard NF, Brahim S, Narinesingh D. Enzyme microgels in packed-bed bioreactors with downstream amperometric detection using microfabricated interdigitated microsensor electrode arrays. *Biotechnol Bioeng.* 2001;75:475-84.
 94. Tang J, Liu Y, Yin P, Yao G, Yan G, Den C et al. Concanavalin A-immobilized magnetic nanoparticles for selective enrichment of glycoproteins and application to glycoproteomics in hepatocellular carcinoma cell line. *Proteomics.* 2010;10:2000-14.
 95. Rana S, Gallo A, Srivastava RS, Misra RK. On the suitability of nanocrystalline ferrites as a magnetic

- carrier for drug delivery: functionalization, conjugation and drug release kinetics. *Acta Biomaterialia*. 2007;3:233-42.
96. Lee JH, Huh YM, Jun YW, Seo JW, Jang JT, Song HT et al. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med*. 2007;13:95-9.
 97. Sun C, Lee JH, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1252-65.
 98. Chertok B, Moffat BA, David AE, Yu F, Bergemann C, Ross BD et al. Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*. 2008;29:487-96.
 99. Willard MA, Kurihara LK, Carpenter EE, Calvin S, Harris VG. Chemically prepared magnetic nanoparticles. *Int Mater Rev*. 2004;49:125-70.
 100. Ahamed M, Akhtar JM, Siddiqui AM, Ahmad J, Musarrat J, Al-Khedhairi AA et al. Oxidative stress mediated apoptosis induced by nickel ferrite nanoparticles in cultured A549 cells. *Toxicology*. 2011;283:101-8.
 101. Wang ZL. Splendid one-dimensional nanostructures of zinc oxide: a new nanomaterial family for nanotechnology. *ACS Nano*. 2008;2:1987-92.
 102. Yuranova T, Laub D, Kiwi J. Synthesis, activity and characterization of textiles showing self-cleaning activity under daylight irradiation. *Catal Today*. 2007;122:109-17.
 103. Serpone N, Dondi D, Albini A. Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and sun care products. *Inorganica Chim Acta*. 2007;360:794-802.
 104. Hanley C, Layne J, Punnoose A, Reddy KM, Coombs I, Coombs A et al. Preferential killing of cancer cells and activated human T cells using ZnO nanoparticles. *Nanotechnology*. 2008;19:295103.
 105. Ostrovsky S, Kazimirsky G, Gedanken A, Brodie C. Selective cytotoxic effect of ZnO nanoparticles on glioma cells. *Nano Res*. 2009;2:882-90.
 106. Premanathan M, Karthikeyan K, Jeyasubramanian K, Manivannan G. Selective toxicity of ZnO nanoparticles toward Gram-positive bacteria and cancer cells by apoptosis through lipid peroxidation. *Nanomedicine*. 2011;7:184-92.
 107. Ahamed M, Akhtar JM, Raja M, Ahmad I, Siddiqui JKM, AlSalhi SM et al. ZnO nanorod-induced apoptosis in human alveolar adenocarcinoma cells via p53, survivin and bax/bcl-2 pathways: role of oxidative stress. *Nanomedicine*. 2011;7:904-13.
 108. Ip M, Lui SL, Poon VKM, Lung I, Burd A. Antimicrobial activities of silver dressings: an *in vitro* comparison. *J Med Microbiol*. 2006;55:59-63.
 109. Melaiye A, Sun Z, Hindi K, Milsted A, Ely D, Reneker DH et al. Silver (I)–imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun hydrophilic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity. *J Am Chem Soc*. 2005;127:2285-91.
 110. Wijnhoven SWP, Peijnenburg WJGM, Herberts CA, Hagens WI, Oomen AG, Heugens EHW et al. Nano-silver—a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk

- assessment. *Nanotoxicology*. 2009;3:109-38.
111. Foldbjerg R, Dang AD, Autrup H. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549. *Arch Toxicol*. 2011;85:743-50.
 112. Velev OD, Kaler E. W. In situ assembly of colloidal particles into miniaturized biosensors. *Langmuir*. 1999;15:3693-8.
 113. Rogach A, Susha A, Caruso F, Sukhorukov G, Kornowski A, Kershaw S et al. Nano-and Microengineering: 3-d colloidal photonic crystals prepared from sub- μm -sized polystyrene latex spheres pre-coated with luminescent polyelectrolyte/nanocrystal shells. *Adv Mater*. 2000;12:333-7.
 114. Boal AK, Ilhan F, DeRouchey JE, Thurn-Albrecht T, Russell TP, Rotello VM. Self-assembly of nanoparticles into structured spherical and network aggregates. *Nature*. 2000;404:746-8.
 115. Florence ATJ. Issues in oral nanoparticle drug carrier uptake and targeting. *J Drug Target*. 2004;12:65-70.
 116. Yu S, Chow GMJ. Carboxyl group ($-\text{CO}_2\text{H}$) functionalized ferrimagnetic iron oxide nanoparticles for potential bio-applications. *J Mater Chem*. 2004;14:2781-6.
 117. Nel AE, Madler L, Velegol D, Xia T, Hoek EM, Somasundaran P et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater*. 2009;8:543-57.
 118. Lunov O, Syrovets T, Loos C, Beil J, Delacher M, Tron K et al. Differential uptake of functionalized polystyrene nanoparticles by human macrophages and a monocytic cell line. *ACS Nano*. 2011;5:1657-69.
 119. AshaRani PV, Mun, KLG, Hande, PM, Valiyaveetil S. ACS Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 2008;3:279-90.
 120. Morones JR, Elechiguerra LJ, Camacho A, Holt K, Kouri BJ, Ramirez TJ et al. The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2005;16:2346-53.
 121. Sukirtha R, Priyanka MK, Antony JJ, Kamalakkannan S, Thangam R, Gunasekaran P et al. Cytotoxic effect of Green synthesized silver nanoparticles using *Melia azedarach* against in vitro HeLa cell lines and lymphoma mice model. *Process Biochem*. 2012;47:273-9.
 122. Bhattacharya R, Mukherjee P. Biological properties of "naked" metal nanoparticles. Biological properties of "naked" metal nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1289-306.
 123. Kalishwaralal K, BarathManiKanth S, Pandian SRK, Deepak V, Gurunathan S. Silver nano—a trove for retinal therapies. *J Control Release*. 2010;145:76-90.
 124. Arulvasu C, Prabhu D, Manikandan R, Srinivasan P, Sellamuthu S, Dinesh D et al. Induction of apoptosis by the aqueous and ethanolic leaf extract of *Vitex negundo* L. in MCF-7 human breast cancer cells. *International Journal of Drug Discovery*. 2010;2:1-7.
 125. Prabhu D, Arulvasu C, Babu G, Manikandan R, Srinivasan P. Biologically synthesized green silver nanoparticles from leaf extract of *Vitex negundo* L. induce growth-inhibitory effect on human colon cancer cell line HCT15. *Process Biochem*. 2013;48:317-24.

126. Alarifi S, Ali D, Y AO, Ahamed M, Siddiqui MA, Al-Khedhairy AA. Oxidative stress contributes to cobalt oxide nanoparticles-induced cytotoxicity and DNA damage in human hepatocarcinoma cells. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:189-99.
127. Sharma M, Salisbury LR, Maurer IE, Hussain MS, Sulentic EVC. Gold nanoparticles induce transcriptional activity of NF- κ B in a B-lymphocyte cell line. *Nanoscale*. 2013;5:3747.
128. Bhattacharya R, Mukherjee P. Biological properties of "naked" metal nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:1289–306.
129. Kalishwaralal K, Barathmanikant S, Pandian SR, Deepak V, Gurunathan S. Silver nano—a trove for retinal therapies. *J Control Release*. 2010;145:76–90.
130. Govender R, Phulukdaree A, Gengan MR, An K, Chuturgoon AA. Silver nanoparticles of *Albizia adianthifolia*: the induction of apoptosis in human lung carcinoma cell line. *J Nanobiotechnology*. 2011;11:5.
131. Lacaille-Dubois MA, Hanquet B, Cui ZH, Lou ZC, Wagner H. Acylated triterpene saponins from *Silene jennisensis*. *Phytochemistry*. 1995;40:509-14.
132. Haddad M, Laurens V, Lacaille-Dubois MA. Induction of apoptosis in a leukemia cell line by triterpenesaponins from *Albizia adianthifolia*. *Bioorg Med Chem*. 2004;12:4725–34.
133. Mujoo K, Haridas V, Hoffmann JJ, Wachter GA, Hutter LK, Lu Y et al. Triterpenoid saponins from *Acacia victoriae* (Benth) decrease tumor cell proliferation and induce apoptosis. *Cancer Res*. 2011;61:5486-90.
134. Francis G, Kerem Z, Makkar HP, Becker K. The biological action of saponins in animal systems: a review. *Br J Nutr*. 2002;88:587-605.
135. Lacaille-Dubois MA, Wagner H. A review of the biological and pharmacological activities of saponins. *Phytomedicine*. 1996;2:363-86.
136. Haddad M, Khan IA, Dubois MAL. Two new prosapogenins from *Albizia adianthifolia*. *Die Pharmazie*. 2002;57:705-8.
137. Haddad M, Laurens V, Lacaille-Dubois MA. Induction of apoptosis in a leukemia cell line by triterpene saponins from *Albizia adianthifolia*. *Bioorg Med Chem*. 2004;12:4725-34.
138. Haddad M, Miyamoto T, Lacaille-Dubois MA. New triterpenoidal saponins acylated with monoterpenic acid from *Albizia adianthifolia*. *Helv Chim Acta*. 2004;87:1228.
139. Eldeen IMS, Elgorashi EE, Staden JV. Antibacterial, anti-inflammatory, anti-cholinesterase and mutagenic effects of extracts obtained from some trees used in South African traditional medicine. *J Ethnopharmacol*. 2005;102:457.
140. Gengan RM, An K, Phulukdaree A, Chuturgoon A. A549 lung cell line activity of biosynthesized silver nanoparticles using *Albizia adianthifolia* leaf. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;105:87-91.
141. Faedmaleki F, Shirazi HF, Salarian A-A, Ashtiani AH, Rastegar H. Toxicity effect of silver nanoparticles on mice liver primary cell culture and HepG2 cell line. *Iran J Pharm Res*. 2014;13:235-42.

142. Selim ME, Hendi AA. Gold nanoparticles induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:1617-20.
143. El-Kassas YH, El-Sheekh MM. Cytotoxicity of Biosynthesized Gold Nanoparticles with an Extract of the *Corallina officinalis* in MCF-7 Cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:4311-7.
144. Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. *Chem Soc Rev.* 2012;41:2256-82.
145. Chueh JP, Liang RY, Lee YH, Zeng ZM, Chuang SM. Differential cytotoxic effects of gold nanoparticles in different mammalian cell lines. *J Hazard Mater.* 2014;264:303-12.
146. Medarova Z, Pham W, Kim Y, Dai G, Moore A. In vivo imaging of tumor response to therapy using a dual-modality imaging strategy. *Int J Cancer.* 2006;118:2796-2802.
147. Huang FK, Chen WC, Lai SF, Liu CJ, Wang CL, Wang CH et al. Enhancement of irradiation effects on cancer cells by cross-linked dextran-coated iron oxide (CLIO) nanoparticles. *Phys Med Biol.* 2010;55:469-82.
148. Chen X, Schluesener HJ. Nanosilver: a nanoproduct in medical application. *Toxicol Lett.* 2008;176:1-12.
149. Han WJ, Gurunathan S, Jeong JK, Choi YJ, Kwon DN, Park JK et al Oxidative stress mediated cytotoxicity of biologically synthesized silver nanoparticles in human lung epithelial adenocarcinoma cell line. *Nanoscale Res Lett.* 2014;9:459.
150. Alghamdi IG, Hussain II, AlghamdiMS, El-Sheemy MA. The incidence rate of female breast cancer in Saudi Arabia: an observational descriptive epidemiological analysis of data from Saudi Cancer Registry 2001-2008. *Breast Cancer (Dove Med Res).* 2013;5:103-9.
151. Van der Zee J. Heating the patient: a promising approach?. *Ann Oncol.* 2002;13:1173-84.
152. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;43:33-56.
153. Alarifi S, Ali D, Alkahtani S, Alhader MS. Iron oxide nanoparticles induce oxidative stress, DNA damage, and caspase activation in the human breast cancer cell line. *Biol Trace Elem Res.* 2014;159:416-24.
154. Schultz S, Smith DR, Mock JJ, Schultz DA. Single-target molecule detection with nonbleaching multicolor optical immunolabels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:996-1001.
155. Ramar M, Manikandan B, Marimuthu NP, Raman T, Mahalingam A, Subramanian P et al. Synthesis of silver nanoparticles using *Solanum trilobatum* fruits extract and its antibacterial, cytotoxic activity against human breast cancer cell line MCF 7. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015;140:223-8.
156. Merget R, Bauer T, Küpper HU, Philippou S, Bauer HD, Breitstadt R, Bruening T. Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Arch Toxicol.* 2002;75:625-34.
157. Steenland K, Ward E. Silica: a lung carcinogen. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:63-9.
158. Taylor KML, Kim JS, Rieter WJ, An H, Lin W, Lin W. Mesoporous silica nanospheres as highly

- efficient MRI contrast agents. *J Am Chem Soc.* 2008;130:2154–5.
159. Nakamura T, Sugihara F, Matsushita H, Yoshioka Y, Mizukami S, Kikuch K. Mesoporous silica nanoparticles for 19F magnetic resonance imaging, fluorescence imaging, and drug delivery. *Chem Sci.* 2015;6:1986–90.
160. Wu X, Min MS, Zao JX. Recent development of silica nanoparticles as delivery vectors from cancer imaging and therapy. *Nanomedicine.* 2014;10:297-312.
161. Kempen PJ, Greasley S, Parker KA, Campbell JC, Chang HY, Jones JR et al. Theranostic mesoporous silica nanoparticles biodegrade after pro-survival drug delivery and ultrasound/magnetic resonance imaging of stem cells. *Theranostics.* 2015;6:631–42.
162. Peters R, Kramer E, Oomen AG, Rivera ZE, Oegema G, Tromp PC et al. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive. *ACS Nano.* 2012;6:2441-51.
163. Voicu PNS, Dinu D, Sima C, Hermenean A, Ardelean A, Codrici E et al. Silica nanoparticles induce oxidative stress and autophagy but not apoptosis in the MRC-5 cell line. *Int J Mol Sci.* 2015;16:29398-416.
164. Boisselier E, Astruc D. Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chem Soc Rev.* 2009;38:1759–82.
165. Kong T, Zeng J, Wang X, Yang X, Yang J, McQuarrie S et al. Enhancement of radiation cytotoxicity in breast-cancer cells by localized attachment of gold nanoparticles. *Small.* 2008;4:1537-43.
166. Zhang X, Xing JZ, Chen J, Ko L, Amanie J, Gulavita S et al. Enhanced radiation sensitivity in prostate cancer by gold-nanoparticles. *Clin Inv Med.* 2008;31:E160–7.
167. Zhang XD, Wu D, Shen X, Chen J, Sun YM, Liu PX et al. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials.* 2012;33:6408-19.
168. Tsiamas P, Liu B, Cifter F, Ngwa WF, Berbeco RI, Kappas C et al. Impact of beam quality on megavoltage radiotherapy treatment techniques utilizing gold nanoparticles for dose enhancement. *Phys Med Biol.* 2013;58:451–64.
169. Hainfeld JF, Smilowitz HM, O'Connor MJ, Dilmanian FA, Slatkin DN. Gold nanoparticle imaging and radiotherapy of brain tumors in mice. *Nanomedicine.* 2013;8:1601-9.
170. Geng F, Song K, Xing JZ, Yuan C, Yan S, Yang Q et al. Thio-glucose bound gold nanoparticles enhance radio-cytotoxic targeting of ovarian cancer. *Nanotechnology.* 2011;22:285101.
171. Wang C, Jiang Y, Li X, Hu L. Thioglucose-bound gold nanoparticles increase the radiosensitivity of a triple-negative breast cancer cell line (MDA-MB-231). *Breast Cancer.* 2015;22:413-20.
172. Paul W, Shelma R, Sharma CP. Alginate encapsulated anacardic acid-chitosan self aggregated nanoparticles for intestinal delivery of protein drugs. *J Nanopharm Drug Deliv.* 2013;1:82-91.
173. Limpeanchob N, Tiyaboonchai W, Lamlerthton S, Viyoch J, Jaipan S. Efficacy and toxicity of amphotericin b-chitosan nanoparticles in mice with induced systemic candidiasis. *Naresuan University Journal.* 2013;14:27-34.

174. Tiyaaboonchai W. Chitosan nanoparticles: a promising system for drug delivery. Naresuan University Journal. 2013;11:51–66.
175. Schlinkert P, Casals E, Boyles M, Tischler U, Hornig E, Tran N et al. The oxidative potential of differently charged silver and gold nanoparticles on three human lung epithelial cell types. Nanobiotechnology. 2015;13:1.
176. Bose AC, Thangadurai P, Ramasamy S. Grain size dependent electrical studies on nanocrystalline SnO₂. Mater Chem Phys. 2006;95:72-8.
177. Roopan MS, Kumar SHS, Madhumitha G, Suthindhiran K. Biogenic-production of SnO₂ nanoparticles and its cytotoxic effect against hepatocellular carcinoma cell line (HepG2). Appl Biochem Biotechnol. 2015;175:1567–75.
178. Szewczuk VD, Mongelli ER, Pomilio AB. In vitro anthelmintic activity of *Melia azedarach* naturalized in Argentina. Phytother Res. 2006;20:993–6.
179. Jabeen K, Javaid A, Ahmad E, Athar M. Antifungal compounds from *Melia azedarach* leaves for management of *Ascochyta rabiei*, the cause of chickpea blight. Nat Prod Res. 2010;1-13.
180. Nathan SS, Savitha G, George DK, Narmadha A, Suganya L, Chung PG. Efficacy of *Melia azedarach* L. extract on the malarial vector *Anopheles stephensi* Liston (Diptera: Culicidae). Bioresour Technol. 2006;97:1316–23.
181. Kaneria M, Baravalia Y, Vaghasiya Y, Chanda S. Determination of antibacterial and antioxidant potential of some medicinal plants from Saurashtra Region, India. Indian J Pharm Sci. 2009;71:406-12.
182. Lacaille-Dubois MA, Wagner H. Bioactive saponins from plants: An update. In Studies in Natural Products Chemistry (Ed. R Attaur):633-87. The Netherlands, Elsevier Science, 2000.
183. Haddad M, Laurens V, Lacaille-Dubois MA. Induction of apoptosis in a leukemia cell line by triterpene saponins from *Albizia adianthifolia*. Bioorg Med Chem. 2004;12:4725–34.
184. Perumal Samy R, Ignacimuthu S, Sen A. Screening of 34 medicinal plants for antibacterial properties. J Ethnopharmacol. 1998;62:173-82.
185. Manikandan R, Sundaram R, Srinivan P, Beulaja S, Arulvasu C. Isolation of 1, 2 di-substituted idopyranose from *Vitex negundo* and its effects on diabetic rats. International Journal of Pharmaceuticals Analysis. 2009;2:4-10.
186. Telang RS, Chatterjee S, Varshneya C. Studies on analgesic and antiinflammatory activities of *Vitex negundo* Linn. Indian J Pharmacol. 1999;31:363–6.
187. Umamaheswari M, Asokumar K, Somasundaram A, Sivashanmugam T, Subhadradevi V, Ravi TK. Xanthine oxidase inhibitory activity of some Indian medical plants. J Ethnopharmacol. 2007;109:547-51.
188. Woradulayapinij W, Soonthonhareonnon N, Wiwat C. In vitro HIV type1 reverse transcriptase inhibitory activities of Thai medicinal and *Canna indica* L. rhizome. J Ethnopharmacol. 2005;101:84–9.

189. Alam MI. A Gomes snake venom neutralization by Indian medicinal plants (*Vitex negundo* and *Emblica officinalis*) root extracts. *J Ethnopharmacol.* 2003;86:75-80.
190. Pushpalatha E, Muthukrishnan J. Larvicidal activity of few plant extracts against *Culex quinquefasciatus* and *Anopheles stephensi*. *Indian J Malariol.* 1995;32:14-23.
191. Schipper NGM, Olsson S, Hoogstraate JA, deBoer AG, Varum KM, Artursson P. Chitosans as absorption enhancers for poorly absorbable drugs 2: Mechanism of absorption enhancement. *Pharm Res.* 1997;14:923-9.
192. Qin C, Du Y, Xiao L, Li Z, Gao X. Enzymic preparation of water-soluble chitosan and their antitumor activity. *Int J Biol Macromol.* 2002;31:111-7.
193. Sudarshan NR, Hoover DG, Knorr D. Antibacterial action of chitosan. *Food Biotechnol.* 1992;6:257-72.
194. Tsai GJ, Su WH. Antibacterial activity of shrimp chitosan against *Escherichia coli*. *J Food Prot.* 1999;62:239-43.
195. Tan G, Onur MA, Sağlam N. Utilization of gold nanostructures in biomedical applications. *Turkish Journal of Biology.* 2012;36:607-21.
196. Guo S, Wang E. Synthesis and electrochemical applications of gold nanoparticles. *Anal Chim Acta.* 2007;598:181-92.
197. Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WCW. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano Lett.* 2009;9:1909-15.
198. Rosi NL, Giljohann DA, Thaxton CS, Lytton-Jean AK, Han MS, Mirkin CA. Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular gene regulation. *Science.* 2006;312:1027-30.
199. Lee JS, Han MS, Mirkin CA. Colorimetric detection of mercuric ion (Hg²⁺) in aqueous media using DNA-functionalized gold nanoparticles. *Angewandte Chemie.* 2007;119:4171-4.
200. Giljohann DA, Seferos DS, Patel PC, Millstone JE, Rosi NL, Mirkin CA. Oligonucleotide loading determines cellular uptake of DNA-modified gold nanoparticles. *Nano Lett.* 2007;7:3818-21.
201. Smith BD, Dave N, Huang PJJ, Liu JW. Assembly of DNA-functionalized gold nanoparticles with gaps and overhangs in linker DNA. *J Phys Chem.* 2011;115:7851-7.
202. Jia JB, Wang BQ, Wu AG, Cheng GJ, Li Z, Dong SJ. A method to construct a third-generation horseradish peroxidase biosensor: self-assembling gold nanoparticles to three-dimensional sol-gel network. *Anal Chem.* 2002;74:2217-23.
203. Zhang JD, Oyama M. A hydrogen peroxide sensor based on the peroxidase activity of hemoglobin immobilized on gold nanoparticles-modified ITO electrode. *Electrochim Acta.* 2004;50:85-90.
204. El-Sayed IH, Huang XH, El-Sayed MA. Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: applications in oral cancer. *Nano Lett.* 2005;5:829-34.
205. Cheng Y, Samia AC, Meyers JD, Panagopoulos I, Fei BW, Burda C. Highly efficient drug delivery with gold nanoparticle vectors for in vivo photodynamic therapy of cancer. *J Am Chem Soc.*

- 2008;130:10643-7.
206. Garcia ME, Baker LA, Crooks RM. Preparation and characterization of dendrimer-gold colloid nanocomposites. *Anal Chem.* 1999;71:256-8.
207. Doane TL, Burda C. The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy. *Chem Soc Rev.* 2012;41:2885–2911.
208. Lu F, Doane TL, Zhu JJ, Burda C. Gold nanoparticles for diagnostic sensing and therapy. *Inorganica Chim Acta.* 2012;393:142-153
209. Lu J, Liong M, Zink JI, Tamanoi F. Mesoporous silica nanoparticles as a delivery system for hydrophobic anticancer drugs. *Small.* 2007;3:1341–6.
210. Han YJ, Stucky GD, Butler A. Mesoporous silicate sequestration and release of proteins. *J Am Chem Soc.* 1999;121:9897-8.
211. Stein A, Melde BJ, Schroden RC. Hybrid inorganic–organic mesoporous silicates—nanoscopic reactors coming of age. *Adv Mater.* 2000;12:1403-19.
212. Paz-Elizur T, Sevilya Z, Leitner-Dagan Y, Elinger D, Roisman CL, Livneh Z. DNA repair of oxidative DNA damage in human carcinogenesis: potential application for cancer risk assessment and prevention. *Cancer Lett.* 2008;266:60-72.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yeşim Dağlıoğlu
Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi.
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü,
Ordu, Turkey
email:yozkan52@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 24.10.2017**Kabul tarihi/Accepted:** 27.11.2017