

# Kanser Tanı ve Tedavisinde Manyetik Nanopartiküller

## Magnetic Nanoparticles In The Diagnosis And Treatment Of Cancer

Ali ERDOĞAN\*

### Özet

Son zamanlarda, geleneksel kanser tanı ve tedavisinin ortaya koyduğu yan etkileri azaltmak ya da ortadan kaldırmak için etkili yaklaşımlar bulmaya yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, manyetik nanopartiküller (MNP) benzersiz fiziksel özellikleri, manyetik duyarlılık, biyouyumluluk ve kararlılıklarından dolayı çok ilgi çekmiştir. Özellikle in vivo biyomedikal uygulamalarda kullanılacak manyetik nanomalzemeler; boyut, morfoloji, yüzey kimyası, biyobozunurluk ve isteğe bağlı spesifik hedefleme gibi özel kriterleri karşılamaya ihtiyaç duyar. Biyomedikal uygulamalar için, nanopartiküller en çok hipertermi, ilaç salımı ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) için kontrast ajanları olarak kullanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, Manyetik Nanopartikül, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Hipertermi, İlaç Salımı

### Abstract

Recently, significant studies have been carried out to find effective approaches to reduce or eliminate the side effects of traditional cancer diagnosis and treatment. In this context, magnetic nanoparticles (MNP) have attracted much attention due to their unique physical properties, magnetic susceptibility, biocompatibility and stability. Magnetic nanoparticles particularly to be used for in vivo biomedical applications need to fulfill special criteria such as size, morphology, surface chemistry, biodegradation, and specific targeting in biomedical applications, the nanoparticles are mostly used as contrast agents for hyperthermia, drug release and Magnetic Resonance Imaging (MRI).

**Keywords:** Cancer, Magnetic Nanoparticle, Magnetic Resonance Imaging, Hyperthermia, Drug Release

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Malatya, TÜRKİYE

\*Sorumlu Yazar: ali.erdogan@inonu.edu.tr

Manuscript received date: February 19, 2018

Accept Date: May 2, 2018

Published Date: June 01, 2018.

## Giriş

Kanser çağımızda tıbbi araştırmaların karşılaştığı en büyük sorunlardan biridir. Hastalığın mevcut tedavi seçenekleri sınırlıdır ve çoğu durumda, zamanında tanı ve tedavinin yapılamaması nedeniyle tedavisi zor bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Ayrıca cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi kanser tedavisi için kullanılan yöntemlerin zararlı yan etkileri vardır. Bu nedenle, çalışmaların çoğu kanserin tanı ve tedavisi için yeni yaklaşımlar bulmaya yönelmiştir.

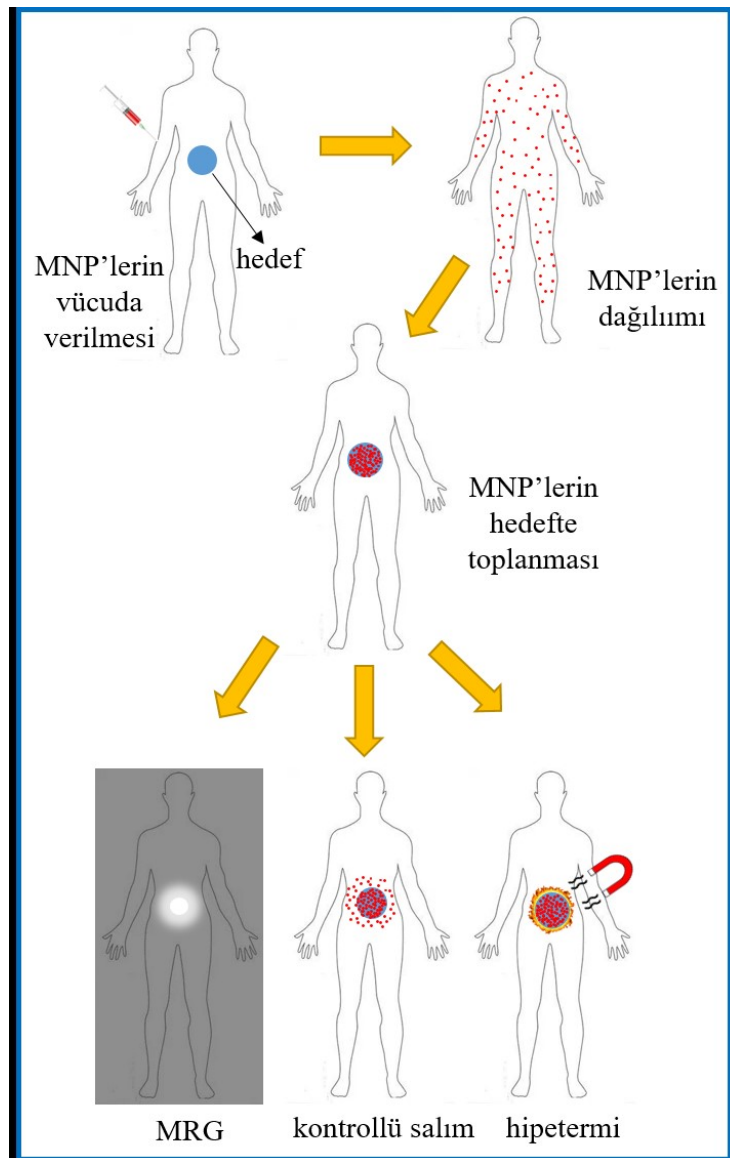
MNP'ler, benzersiz fiziksel özellikleri ve hücresel ve moleküler düzeyde biyolojik etkileşim yeteneği nedeniyle, hipertermi tedavisi, ilaçların kontrollü salımı ve kanser hücrelerinin manyetik rezonansla görüntülenmesi gibi biyomedikal alanlarda kullanılacak potansiyele sahip nano boyuttaki malzemelerin önemli bir sınıfıdır. MNP'nin seçimi onların yüksek manyetik duyarlılığı, biyouyumluluk, kararlılık ve çeşitli hazırlama yöntemlerinin kullanılabilirliği ile ilişkilidir. Buna ek olarak MNP'ler bir dış manyetik alan uygulanması ile kolayca kontrol edilebilirler ki bu antikanser maddesinin belirli bir hızda ve belli bir bölgede salıverilmesini sağlar. Böylece geleneksel teşhis ve tedavideki sorunların üstesinden gelinir.

## Magnetic Nanoparticles In The Diagnosis And Treatment Of Cancer — 24/ 45

Bu malzemelerin nanoboyutu ve artan yüzey alanı/hacim oranının bir sonucu olarak araştırmacılar MNP'lerin yapı ve özellikleri arasındaki ilişkiyi çalışmaya odaklanmışlardır. Bileşim, boyut, morfoloji ve yüzey kimyası, hem manyetik özellikleri geliştirmek hem de in vivo olarak nanopartiküllerin istenilen davranışı göstermesi için çeşitli prosesler ile ayarlanabilir. Biyomedikal alanında MNP'lerin başarılı uygulamaları onların manyetik özelliğine yani dış bir manyetik alan uygulanmasıyla kontrollü dağılımına ve agregasyon derecesine özellikle bağlıdır. Bu nedenle, molekülün kararlılığının artırılması amacıyla ya sentez süresince ya da sentez sonrası biyoyumlu bir polimer kullanılarak MNP'lerin kaplanmasıyla yapılan kapsülleme işlemi, biyolojik sisteme maruz kalındığında agregat oluşumunu ve biyodegradasyonu engeller.

Gıda ve İlaç Yönetimi (Food and Drug Administration - FDA) tarafından onaylanan çeşitli polimerler MNP'lerin kaplanmasında kullanılmıştır. Polietilen glikol (PEG), polikaprolakton (PCL), polilaktik asit (PLA), polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA), dekstran ve kitosan bu polimerlere örnek verilebilir [1]. Dekstran ve karbonhidrat türevleriyle kaplanmış MNP'ler başarılı bir şekilde MRG kontrast ajanı olarak da kullanılmıştır. Bunlara klinik uygulamalarda kullanılmak için pazarlanan Ferridex®, Resovist® ve Combidex® örnek verilebilir [2]. Kontrast ajanı olarak MNP'ler tıbbi ve biyolojik teşhiste in vivo görüntüleme için kullanıldığında, görüntüleme tekniklerinin çözünürlüğünü geliştirmeye yardımcı olmaktadır.

Kanser hastalığında MNP'ler ilaç dağılım ve hipertermi gibi tedavi amaçlı da kullanılabilir. Manyetik ilaç dağılım sistemi, antikanser ilaç ile yüklenmiş MNP'leri ve bir dış manyetik alan kullanılarak tümör bölgesine taşınmasını temel alır. Hipertermi tedavisinde ise partiküller kanser hücrelerine hedeflenir, daha sonra uygulanan dış manyetik alanla tümörü ısıtmak mümkündür. Bunun yanında ısıtmaya bağlı olarak ilaç molekülünü salıveren MNP'leri, hipertermi temelli ilaç dağılımı için kullanmakta mümkündür. Şekil 1 kanser tedavisinde MNP'lerin uygulamalarını göstermektedir.



**Şekil 1.** Kanser tedavisinde MNP'lerin uygulamaları: teşhis (MRG) ve tedavi (hipertermi ve kontrollü salımı)

## Kanser Tanısında Manyetik Nanopartiküller

### Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, vücudunuzun içindeki organ ve dokulara ait ayrıntılı görüntüler oluşturmak için manyetik alan ve radyo dalgaları kullanılarak uygulanan bir yöntemdir. MRG uygulaması genel olarak yaklaşık bir saat sürer. Uygulama sırasında hareketsiz durulmalıdır, aksi takdirde görüntülerin bulanık çıkması söz konusu olabilir. Bazı durumlarda, görüntülenmek istenen damarların, dokuların ve lezyonların görünümünü belirginleştirmek için damarlar içine kontrast ajanlar enjekte edilebilir.

MNP temelli MRG klinik tanı, biyomedikal görüntüleme ve tedavide güçlü bir non-invaziv araçtır. MNP'lerin dolaşım süresinin nasıl uzatılacağı ve organ, doku ve hücresele seviyelerdeki biyolojik bariyerlerin üstesinden nasıl geleceği önemlidir. Klinik olarak onaylanmış MNP'lere yeni hedefleme mekanizmalarının eklenmesi, hücresele ve moleküler seviyelerde hastalıkların erken teşhisini getirecektir.

Tümör ve sağlıklı dokular arasında yeterli görüntüleme kontrastı oluşturmak için yaygın olarak hedefleme mekanizmaları kullanılmaktadır. Tümör dokuları, hasar görmüş ve sızma yapan damarlardan kaynaklanan yüksek geçirgenlik ve alıkonma etkisinden dolayı sağlıklı dokulara göre daha fazla MNP tutabilir. Ayrıca polimer kaplı MNP'ler makroffajlarca zengin karaciğer, dalak, lenf nodülleri ve kemik iliği gibi Retikuloendotelial Sistem (RES) organları tarafından benimsenebilirler [3].

Hedefleme mekanizmaları sayesinde MNP'ler tümörlü dokuları normal dokulardan ayırt edebilirler. 2 tip hedefleme mekanizması mevcuttur. Bunlardan birincisi pasif hedeflemedir. Bu hedefleme tümör ve normal dokular arasındaki anatomik ve fizyolojik farklılıklara bağlı olarak yapılmaktadır. Örneğin, tümör dokuları genellikle düşük pH ortamına sahiptir ve MNP modifikasyonunda bundan faydalanılır. İkinci olarak aktif hedeflemede ise tümör hücresi yüzeyindeki spesifik işaretleri tanıması için MNP yüzeyine ligantlar konjuge edilir. Örneğin MNP yüzeyi tümör anjiyogenez işaretleyicisini (CD105 ve fosfatidil-serin) tanıyan peptit, antikor ve küçük moleküller veya tümör spesifik işaretleyiciler (HER2, EGFR, HSP70, MMP-9, CXCR4, MUC-1) ile modifiye edilebilir [4–8].

MNP'lere dayalı MRG kontrast ajanları genellikle dekstran veya karboksit dekstran kaplıdır. Polimer kaplama malzemeleri MNP'lerin vücutta dolaşım sürelerini ve biyolojik dağılımlarını belirlemede önemli rol oynamaktadır. Herhangi bir yüzey kaplaması olmaksızın, MNP'ler çözeltiye kararlı kolloidal yapılar değildirler, aglomerat oluşturmaya ve hatta suda ve fizyolojik ortamda çökelmeye eğilim gösterirler. Hazırlama ve saklama sırasında, MNP'lerin kolloidal formdaki stabilitesi büyük önem taşır. Yüzey modifikasyonu, in vivo biyolojik dağılımını ve kan dolaşımını yarı ömrünü önemli derecede etkileyen kolloidal kararlılığı arttırmak için sıklıkla kullanılır.

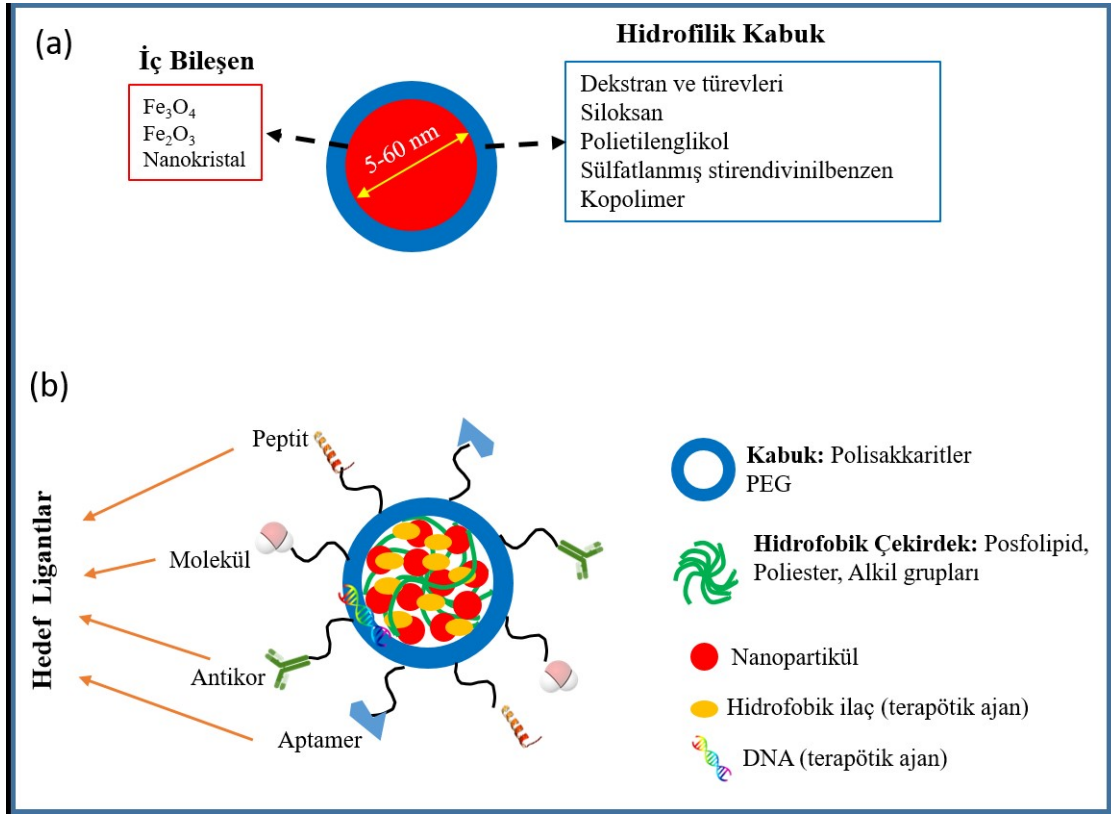
Günümüzde klinik olarak en çok onaylanan MNP'ler, inorganik olarak demir oksit çekirdekleri ve polimer olarak polisakkarit (örneğin, dekstran ve türevleri), poli (etilen glikol) (PEG) gibi hidrofilik kaplama malzemelerinden oluşur (Şema 2a).

Görüntüleme ve tedavi uygulamaları için araştırmalarda kullanılan polimer bazlı MNP'ler şu kısımları içerir (Şema 2b):

1. MNP'yi içeren hidrofobik bir çekirdek
2. Hidrofilik polimer tabakası
3. Tedavide kullanılacak ilaç / gen yükü
4. Hedeflenen ligantlar

Uygun bir polimer seçimi esasen hedeflenen uygulamaya bağlıdır, bu polimerler iki kategoriye ayrılabilir: bunlar arasında jelatin, dekstran, kitosan gibi doğal polimerler ve PEG, poli (vinil alkol) (PVA), poli (vinil piroolidon) (PVP), poli (laktik-kolikolik asit) (PLGA), polietilenimin (PEI) gibi sentetik polimerler bulunur.

Kararlılık, biyoyoumluluk ve kan yarılanma ömrü, polimer kaplı MNP'lerde aranan üç önemli özelliktir. Çoğu klinik MNP kontrast ajanları, iyi biyoyoumlu ve biyobozunurluğa sahip doğal karbonhidrat polimerlerini temel almaktadır. Genellikle polimer kaplı MNP'ler iki sınıf biyolojik bariyeri geçmek zorundadır: biyolojik bariyerler (organ ve doku seviyesinde) ve hücresele engeller. Kan damarı ve endotel hücreleri arasındaki gözenek boşluklarının boyutu ve polimer kaplı MNP'nin boyutu çevredeki dokulara nanoparçacıkların taşınmasını etkiler. Genel bir kural olarak, intravenöz uygulama sonrasında, daha büyük polimer kaplı MNP'ler (> 1000 nm) karaciğer ve dalak tarafından daha çabuk tutulur ve bu da kan dolaşım süresinin kısalmasına neden olur; oysa küçük polimer kaplı MNP'ler (<8 nm) böbrekler yoluyla filtrelenir ve kan dolaşım süreleri uzundur. Klinik olarak onaylanmış polimer kaplı MNP'ler ise genelde RES organlarında (örn., Karaciğer, dalak, lenf nodu) biriken 10 ila 300 nm arasında büyüklüğe sahiptirler [9].



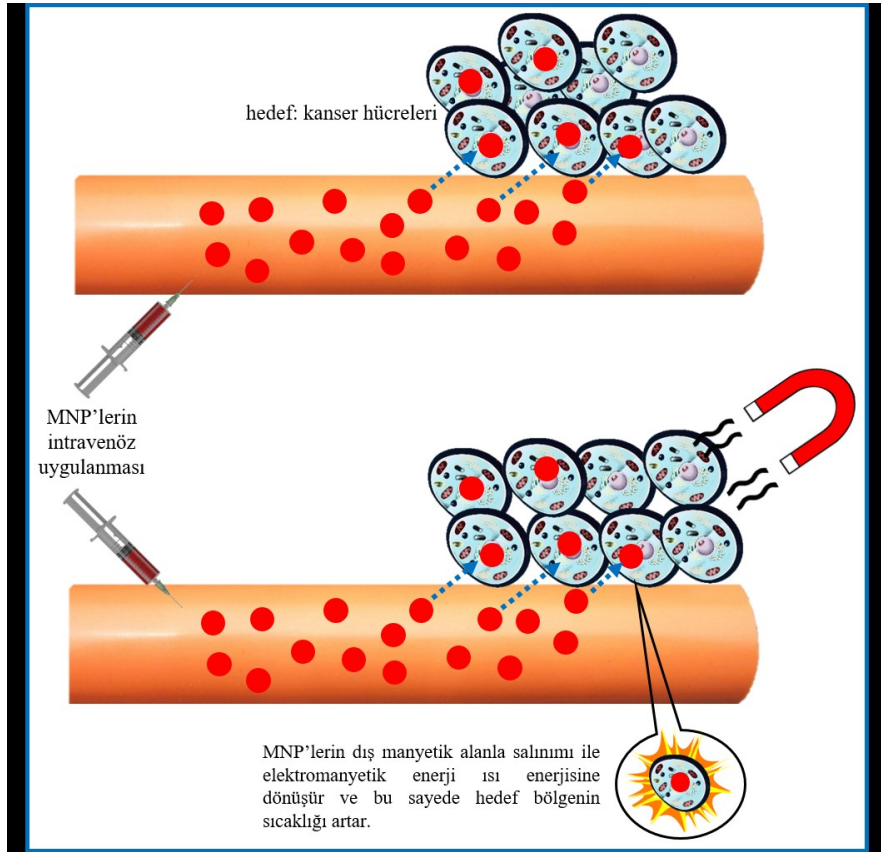
**Şekil 2.** Tıbbi görüntüleme ve tedavide kullanılacak polimer kaplı MNP'lerin şematik gösterimi. **a)** Klinik olarak onaylanmış demir oksit çekirdekleri ve biyoyumlu kaplamalar **b)** Hidrofilik kabuk ve hidrofobik çekirdeğe sahip misel yapısı. Görüntüleme ajanları ( $Fe_3O_4$ ) çekirdeğe hidrofobik olarak paketlenir ve bu çekirdek terapötik ilaç taşıyıcısı olarak kullanılır. Hedefleme ligandları hidrofilik yüzey üzerine bağlanabilir.

## Kanser Tedavisinde Manyetik Nanopartiküller

### Hipertermi

Hiperterminin etimolojik olarak kelime anlamı ısının oluşmasıdır. Bunun anlamı, iyileştirme amacıyla istenilen bir bölgede tedavinin bir parçası olarak ya da enfeksiyon kaynaklı ortaya çıkabilecek anormal yüksek vücut sıcaklığıdır. Kanser tedavisinde, doku, kanser hücrelerine zarar verebilecek ve öldürebilecek yüksek sıcaklıklara (41 – 47 oC aralığında) maruz kalır.

Kanser tedavisinde kullanılan hipertermi kavramı yeni değildir. Isı tedavisinin kanser tedavisindeki yararlı etkileri ilk olarak 19. yy'da gözlenmiştir. O dönemde kanserli hastalara canlı bakteriler verilerek enfeksiyonlar oluşturulmuş ve böylece vücut sıcaklığı artırılmıştır. Bunun sonucunda tümörlerde kısmi gerileme gözlenmiştir. 1970'lerde, kanser hücrelerinin, normal hücrelere kıyasla, hipertermiye (daha düşük apoptoz sıcaklıklarında 42-45 oC'de) daha fazla duyarlılık gösterdiği keşfedilmiştir. Hücre içi sıcaklığın artışıyla beraber kanserli hücrelerde apoptozun uyarılmasıyla elde edilen iyi sonuçlar yanında çevredeki sağlıklı dokularda bazı zararlı yan etkiler gözlenmiştir. Bu nedenle, araştırmacılar bu sıcaklık artışını kontrol eden yeni mekanizmalar bulmaya yönelmiştir. Manyetik sıvı hipertermi ile bu problemin çözümü mümkün olmuştur. MNP'ler, burada lokal uygulamalarda ısı mediatörü olarak kullanılmıştır. MSH, aktif (MNP yüzeyinde, kanser hücrelerinde bulunan yüzey reseptörlerine spesifik ligandların kullanılmasıyla) ya da pasif (MNP'lerin artırılmış geçirgenlik ve tutma etkisi) olarak tümörde biriken MNP'lerin koloidal süspansiyonunun enjeksiyonuna dayanır. Dış bir manyetik alanın etkisiyle, tümör hücrelerinde gezinen MNP'ler, elektromanyetik enerjiyi ısıya dönüştürerek lokal sıcaklığı artırır. Nanopartikülleri kullanmanın avantajı çevredeki sağlıklı dokunun ısınmasını önlemektir. Böylece sağlıklı dokular zarar görmez [10]. Şekil 3'de, manyetik hiperterminin şematik bir gösterimi verilmiştir.



**Şekil 3.** Manyetik hipertermi şematik gösterimi. MNP'ler kanser hücrelerini hedef alır ve tümörlerde birikir. Nanoparçacıklar dış bir manyetik alana maruz bırakıldığında, uygulanan alandan enerji absorblarlar. MNP'lerin titreşimi bu elektromanyetik enerjiyi ısı enerjisine dönüştürerek bu bölgedeki sıcaklığı artırır.

MNP'lerin kullanımı, geleneksel tedavi yöntemlerinden farklı olarak, kanser tedavisi için nispeten toksik olmayan bir yöntem olarak önerilir. Kanseri tedavi etmek için genellikle cerrahi, radyo terapi ve kemoterapi en çok kullanılan yaklaşımlardır. Bu yöntemler metastatik kanser tedavisinde başarılı olmasına rağmen, önemli yan etkileri (sağlıklı organlar ve hücreler de hasar oluşturma) bulunmaktadır.

Bu yan etkileri ortadan kaldıran manyetik hipertermi, yeni bir in vivo kanser tedavisi olarak yükselirken, geleneksel olanlara göre bazı avantajlar sağlar:

- parçacıkların küçük boyutlu olması, biyolojik bariyerden rahat geçmelerine izin verir.
- kapsüllenen MNP'ler üzerinde spesifik ajanların kullanımı ile hedeflenen özeliğe uygun şekilde modüle edilebilir.
- hipertermi tedavisinde kullanılan MNP'ler ayrıca MRG teşhis ajanı olarak kullanılabilir.
- manyetik hipertermi normal hücrelere zarar vermeden, bir ısı difüzyonu ile çok büyük sayıda tümör hücrelerini öldürür.

Mondol ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada hidroksiapatit kaplı demir oksit nanopartiküllerini sentezlemiş ve manyetik hipertermi ile kanser tedavisinde denemişlerdir [11]. Hidroksiapatit kaplı demir oksit nanopartiküllerle yapılan hipertermi çalışması MG-63 osteosarkom hücreleri üzerinde mükemmel hipertermik etki göstermiştir. 45 oC'lik in vitro hipertermi sıcaklığına 3 dakikada ulaşılmış ve 30 dakikalık maruz kalma süresinde hemen hemen tüm deneysel MG-63 osteosarkom hücreleri ölmüştür.

Huang ve Hainfeld tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada skuamöz hücreli deri kanseri fare modelinde MNP kullanılmışlardır [12]. İyi tolere edilen intravenöz doz 1,9 mg Fe / g tümör olarak belirlenmiştir. Bu doz verildikten sonra harici bir manyetik alan uygulanarak tümörler 2 dakika 60 oC'lik sıcaklığa maruz bırakılmıştır. Tümörlü dokular hassas bir şekilde yok olurken çevredeki sağlıklı dokuların zarar görmediği tespit edilmiştir.

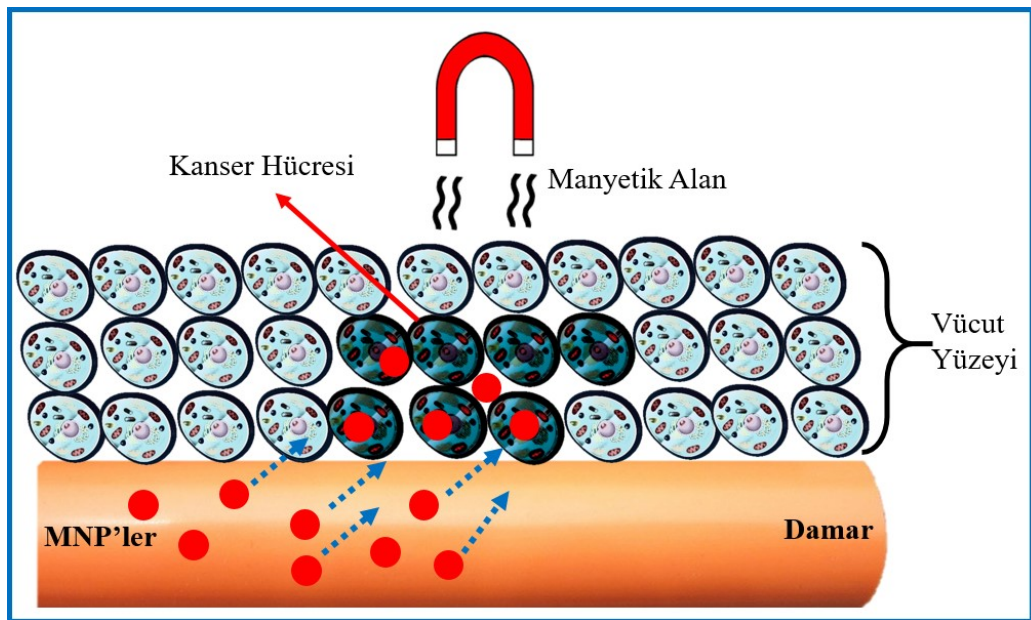
Basel ve arkadaşları 2012 yılında rapor ettikleri çalışmada demir/demir oksit nanoparçacıklarını sentezlemiş ve bunları tümör yerleşme hücreleri olan RAW264.7 hücrelerine (fare monosit/makrofaj benzeri hücreler) yüklemişlerdir. Bu MNP

inraperitoneal olarak enjekte edildiğinde diğer organlara sızmadan sadece pankreas tümörlerine sızmıştır. Enjeksiyondan 3 gün sonra fareler, nanoparçacıkların ısı üretmesi için 20 dakika süreyle dış bir manyetik alana maruz bırakılmışlardır. Elde edilen sonuçlar incelendikten sonra bu sistemin, pankreas ve diğer kanser türlerinde, hedefe yönelik hipertermi tedavisinde MNP kullanım potansiyelini kanıtlamıştır [13].

### İlaç Salınımı

Kontrollü ilaç salım sistemleri, modifiye salım sistemleridir. Kontrollü salım, belirli bir süre içinde önceden belirlenen bir hızda etkin madde salımının gerçekleşmesidir. Etkin madde salımı konvansiyonel dozaj şekillerine göre uzun bir süreçte devam etmektedir. Etkin madde bir depodan kontrollü bir hızda salınmaktadır.

Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar kanserli hücelere spesifik olmadığından, hem kanserli hem de sağlıklı hücelere zarar verir. Bu sorunu aşmak için, MNP'ler terapötik maddeleri istenilen hedef bölgeye iletmede kullanılabilir ve dış bir manyetik alan kullanılarak bu parçacıklar ilaç salımı sırasında bu spesifik bölgede tutulabilir (Şekil 4). Üstelik MNP'lere dayalı kontrollü ilaç salımı sayesinde yan etkiler azalır ve doz aşımı önlenerek tedavi için gereken konsantrasyon aralığında ilaç seviyeleri sağlanmış olur.



Şekil 4. Manyetik ilaç salım sisteminin şematik gösterimi.

Manyetik ilaç salım sistemleri genellikle terapötik maddenin MNP yüzeyine bağlanması veya bir polimer ve MNP'leri içeren nanokompozit karışımı içinde kapsüllemesiyle oluşur. Bu yaklaşım, sitotoksik ilacı terapötik etkisini sağlayacağı kanser hücelere ulaşana kadar korur.

Polimer temelli manyetik ilaç salım taşıyıcıları, kapsüllenen anti-kanser ilacını, taşıyıcı partiküllerin parçalanmasıyla veya ortam şartlarına (sıcaklık veya pH) bağlı olarak serbest bırakabilirler. İlaçların etkisini en üst düzeye çıkarmak için, etken maddenin salınması uzun bir süre boyunca gerçekleşmelidir; böylece ilacın etkinliği artırılır ve hasta uyumluluğu en yükseğe çıkarılır.

İlerlemiş kanserlerde ardışık olarak birden fazla hedefi etkilemek için kullanılan bazı terapötik stratejiler de çalışılmıştır. Kumar ve arkadaşları (2015) meme kanseri hücelere iki sitotoksik ajanın (endokrin -tamoksifen ve kemoterapi-diosgenin kombinasyonu) ardışık salınması için yenilikçi bir kanser terapötik yaklaşımı geliştirmiştir [14].

İlaç iletimi üzerine manyetik nanoparçacıkların uygulanmasına odaklanan bir başka çalışma Shakeri-Zadeh ve arkadaşları (2015) tarafından bildirilmiştir [15]. Bu çalışmada 5-fluorourasil, manyetik polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) nanokapsüllere yüklenmiştir. Elde edilen sonuçlar, sentezlenen nanoparçacıkların kolon kanserine karşı mükemmel anti-tümör aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuştur.

Hałupka-Bryl ve arkadaşları (2014) doksorubisin (DOX) içeren PEG'lenmiş demir oksit nanopartiküllerini sentezlemiş ve ilaç dağıtımında olası potansiyel bir ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilir olduğunu göstermişlerdir [16].

## Sonuç

Nanoteknolojideki gelişmelere paralel olarak, biyomedikal uygulamalarda spesifik hedeflemelerde kullanılacak çok fonksiyonlu nanomalzemeler ortaya çıkmıştır. Tıbbi araştırmalar, kanser hastalığına yönelik geleneksel tanı ve tedavi ile ilgili yan etkileri azaltmak için yeni stratejiler geliştirmektedir. MNP'ler fiziksel özellikleri, biyouyumlulukları ve düşük maliyetleri nedeniyle bu alanda büyük ilgi görmektedir. MNP'lerin bu özellikleri onların tanı (MRG) ve tedavide (hipertermi ve ilaç salımı) kullanılmasına olanak sağlar. Bu malzemeler dış bir manyetik alanla kanser bölgesine hedeflenebilmektedir. Bu çalışmada MNP'lerin in vivo uygulamaları özetlenmiştir.

## Kaynaklar

- [1] M. Filippousi, S. A. Papadimitriou, D. N. Bikiaris, E. Pavlidou, M. Angelakeris, D. Zamboulis, H. Tian, and G. Van Tendeloo, "Novel core-shell magnetic nanoparticles for taxol encapsulation in biodegradable and biocompatible block copolymers: Preparation, characterization and release properties," *International journal of pharmaceutics*, vol. 448, no. 1, pp. 221–230, 2013.
- [2] A. Singh and S. K. Sahoo, "Magnetic nanoparticles: a novel platform for cancer theranostics," *Drug discovery today*, vol. 19, no. 4, pp. 474–481, 2014.
- [3] S. Acharya and S. K. Sahoo, "Plga nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by epr effect," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 63, no. 3, pp. 170–183, 2011.
- [4] R. Jin, B. Lin, D. Li, and H. Ai, "Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for mr imaging and therapy: design considerations and clinical applications," *Current opinion in pharmacology*, vol. 18, pp. 18–27, 2014.
- [5] D. Ling, W. Park, S.-j. Park, Y. Lu, K. S. Kim, M. J. Hackett, B. H. Kim, H. Yim, Y. S. Jeon, K. Na *et al.*, "Multifunctional tumor ph-sensitive self-assembled nanoparticles for bimodal imaging and treatment of resistant heterogeneous tumors," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 136, no. 15, pp. 5647–5655, 2014.
- [6] M. Muthiah, I.-K. Park, and C.-S. Cho, "Surface modification of iron oxide nanoparticles by biocompatible polymers for tissue imaging and targeting," *Biotechnology advances*, vol. 31, no. 8, pp. 1224–1236, 2013.
- [7] S. Zhang, M. Gong, D. Zhang, H. Yang, F. Gao, and L. Zou, "Thiol-peg-carboxyl-stabilized fe<sub>2</sub>o<sub>3</sub>/au nanoparticles targeted to cd105: Synthesis, characterization and application in mr imaging of tumor angiogenesis," *European journal of radiology*, vol. 83, no. 7, pp. 1190–1198, 2014.
- [8] L. Zhang, H. Zhou, O. Belzile, P. Thorpe, and D. Zhao, "Phosphatidylserine-targeted bimodal liposomal nanoparticles for in vivo imaging of breast cancer in mice," *Journal of Controlled Release*, vol. 183, pp. 114–123, 2014.
- [9] R. Weissleder, M. Nahrendorf, and M. J. Pittet, "Imaging macrophages with nanoparticles," *Nature materials*, vol. 13, no. 2, p. 125, 2014.
- [10] A. Hervault and N. T. K. Thanh, "Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer," *Nanoscale*, vol. 6, no. 20, pp. 11 553–11 573, 2014.
- [11] S. Mondal, P. Manivasagan, S. Bharathiraja, M. Santha Moorthy, V. T. Nguyen, H. H. Kim, S. Y. Nam, K. D. Lee, and J. Oh, "Hydroxyapatite coated iron oxide nanoparticles: A promising nanomaterial for magnetic hyperthermia cancer treatment," *Nanomaterials*, vol. 7, no. 12, p. 426, 2017.
- [12] H. S. Huang and J. F. Hainfeld, "Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia," *International journal of nanomedicine*, vol. 8, p. 2521, 2013.
- [13] M. T. Basel, S. Balivada, H. Wang, T. B. Shrestha, G. M. Seo, M. Pyle, G. Abayaweera, R. Dani, O. B. Koper, M. Tamura *et al.*, "Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model," *International journal of nanomedicine*, vol. 7, p. 297, 2012.
- [14] B. P. Kumar, N. Puvvada, S. Rajput, S. Sarkar, S. K. Das, L. Emdad, D. Sarkar, P. Venkatesan, I. Pal, G. Dey *et al.*, "Sequential release of drugs from hollow manganese ferrite nanocarriers for breast cancer therapy," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 3, no. 1, pp. 90–101, 2015.
- [15] A. Shakeri-Zadeh, S. Khoee, M.-B. Shiran, A. M. Sharifi, and S. Khoei, "Synergistic effects of magnetic drug targeting using a newly developed nanocapsule and tumor irradiation by ultrasound on ct26 tumors in balb/c mice," *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 3, no. 9, pp. 1879–1887, 2015.

- [16] M. Hałupka-Bryl, K. Asai, S. Thangavel, M. Bednarowicz, R. Krzymiński, and Y. Nagasaki, “Synthesis and in vitro and in vivo evaluations of poly (ethylene glycol)-block-poly (4-vinylbenzylphosphonate) magnetic nanoparticles containing doxorubicin as a potential targeted drug delivery system,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 118, pp. 140–147, 2014.