



# NANOTERANOSTİKLER

## NANOTHERANOSTICS

Meliha EKİNCİ<sup>1</sup> , Derya İLEM ÖZDEMİR<sup>1,\*</sup> 

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, 35100, Bornova, İzmir,  
TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Son yıllarda, nanoteknolojideki gelişmeler sayesinde hastalıkların erken teşhis ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Tanısal görüntüleme yöntemleriyle tedavi yöntemlerini birleştiren bir kavram olan “teranostik” kavramının doğmasıyla kanser nanotıbbı hızlı bir yükselişe geçmiştir. Bu derlemede, teranostik kavramı, kanser nanotıbbı, ilaç ve gen taşıyıcı sistem çeşitleri, nanogörüntüleme yöntemleri, nanoprobalar, nanosensörler, kişiselleştirilmiş tedavi ve aktif ve pasif hedeflendirme ile ilgili bilgiler verilerek, son yıllarda bu konularda yapılmış olan çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Hedeflendirilmiş çeşitli ilaç, gen ve görüntüleme maddelerini taşıyan nanoyapıların kullanılması kişiselleştirilmiş tedaviye yeni olanaklar sağlamıştır. Tıpta nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemler ile vücuttaki biyolojik bariyerler aşılarak, görüntüleme sistemleriyle hedefe yönelik teşhis ve tedavisi sağlanmaktadır. Dünyada başlıca ölümlü sebebi olan kanserin erken teşhisini ve tedavisini sağlayan nanoteranostiklerin tıpta kullanımının gün geçtikçe daha geniş bir yer kaplayacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** İlaç taşıyıcı sistemler, kişiselleştirilmiş tedavi, nanoteknoloji, radyofarmasötik, teranostik

### ABSTRACT

**Objective:** In recent years, significant advances have been made in early diagnosis and treatment of diseases, thanks to advances in nanotechnology. With the birth of the concept of “theranostic”, a concept that combines diagnostic imaging methods with therapeutic methods, cancer nanotherapy has started to rise rapidly. In this review, it is aimed to review the recent studies on these subjects by giving information about the theranostic concept, cancer nanotherapy, drug and gene delivery systems, nanoprobables, nanosensors, personalized therapy, and active and passive targeting.

**Result and Discussion:** The use of nanostructures carrying various targeted drugs, genes and imaging agents has provided new possibilities for personalized medicine. In medicine, by overcoming biological barriers in the body with nanoscale drug delivery systems, targeted diagnosis with imaging systems and treatment with theranostics are provided. We believe that the use of nanoteranostic in medicine, which

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Derya İlem Özdemir  
e-posta / e-mail: deryailem@gmail.com

*provides early diagnosis and treatment of cancer, which is the main cause of death in the world, will take up a wider place day by day.*

**Keywords:** *Drug delivery systems, personalized medicine, nanotechnology, radiopharmaceuticals, theranostics*

## GİRİŞ

Teranostikler, tanısal ve terapötik uygulamaları tek bir sistemde birleştiren yeni bir nükleer tıp alanıdır. Moleküler görüntülemeyi moleküler tedaviyle birleştirerek, hastalığın erken aşamada tespiti, hastalık evrelemesi, tedavi seçimi, tedavi planlaması, tedavinin erken aşamalarında yan etkilerin tanımlanması ve takip tedavilerinin planlanması gibi kişiselleştirilmiş tedavinin birçok yönüne uygulanabilir [1,2].

Radyofarmasötiklerdeki gelişmeler ile, vücuttaki belirli bir biyolojik özelliği görüntülemenin yanı sıra, bir hastalığın spesifik özellikleri için tasarlanmış, hedefli ilaç dağıtımı gibi uygulamalar sayesinde nükleer tıbbın gelişimi sağlanmıştır. Terapötik radyoizotopların kullanımı, geçmişte terapötik onkolojinin önemli ancak küçük bir bileşeni iken, şimdi “Teranostik” uygulamaların geliştirilmesiyle birlikte, çeşitli tümörlerde hedeflenen dahili radyonüklid tedavileri için oldukça önemli hale gelmiştir [3]. Teranostiklerin amacı, tedavinin etkinliğini ve güvenliğini optimize etmenin yanı sıra tüm ilaç geliştirme sürecini kolaylaştırmaktır [4].

Nükleer tıpta nanoboyuttaki parçacıkların kullanılması ile teşhis ve tedavide sayısız avantaj sağlanır [5]. Örneğin, nanosensörler, küçük bir örnek hacmindeki çok çeşitli biyobelirteçleri ölçebilir [6,7] ve nanotıp sayesinde düşük yan etkileri olan ilaçlar, kan damarlarından tümör bölgesine veya reseptör aracılı aktif hedefleme ile ekstrevasiyon yoluyla daha yüksek dozlarda uygulanabilir [8].

Bu derlemede, nanoteranostiklerin kanser nanotıbbında kullanımına ve teranostik sistemlerde nanopartikül uygulamalarına değinilmiştir.

## Teranostik Kavramı

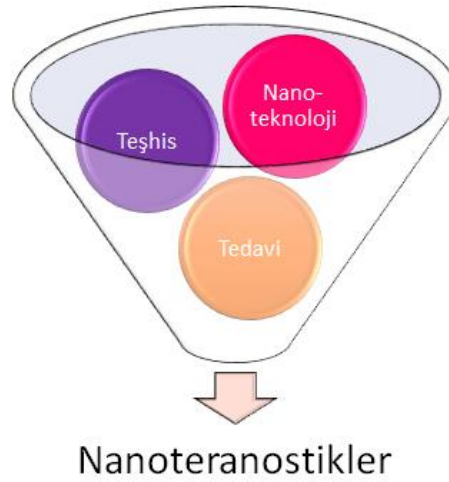
“Teranostik” terimi ilk olarak 2002 yılında Funkhouser tarafından kullanılıp [9] tedavi yöntemleri ile tanısal görüntüleme yöntemlerini birleştiren bir alan olarak tanımlanmıştır. Böylece teranostikler, bir sisteme aynı anda terapötik ilaç ve tanısal görüntüleme ajanı sunarlar. Tanısal yöntem ile tedavi yönteminin ilişkisi 3 grupta toplanabilir [10]:

1. Tanısal ve tedavi molekülü aynı
2. Tanısal ve tedavi molekülleri benzer
3. Tanısal ve tedavi molekülü farklı, ancak süreçleri benzer

Yöntemler arasındaki ilişki fark etmeksizin, teranostik yaklaşımda, önce tanısal yöntemler uygulanarak terapötik ajanın etkili olup olmayacağı belirlenir. Tanısal testi pozitif çıkan hastalara tedavi

yöntemi uygulanabilirken, tanısal testi negatif çıkan hastalar diğer tedavi seçeneklerine yönlendirilir [10].

Teranostik kavramının hızlı gelişmesiyle, tanısal ve tedavi edici ajanlar nanopartiküle yüklenerek “nanoteranostik” kavramı doğmuştur (Şekil 1). Nanoteranostikler, ileri teranostikler için nanotıp stratejilerini uygular. Nanoteranostikler, vücuda enjekte edilen ilacın farmakokinetiği ve farmakodinamiğini izlemek için uygun bir pencere sağlar. Nanoyapıların yardımıyla, ilacın, sistemik dolaşımdan sonra hastalıklı hücreleri aynı anda hedeflemesi, bağışıklık sisteminden kaçması ve patolojik bölgeleri görüntülemesi ile uygun tanı ve terapötik müdahale sağlanabilir [11].



Şekil 1. Nanoteranostik kavramı.

## Kanser Nanotıbbı

Başlıca ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kanserin erken teşhisi, mortalite ve morbidite açısından önemli bir husustur [12]. Geleneksel tanı yöntemleri ile kanserin erken evrelerde teşhisi oldukça zordur. Bu nedenle, nanoteknoloji bazlı nükleer tıp yöntemleri, kanserin teşhisi ve tedavisi açısından önemli olanaklar sunmaktadır.

Kanser, basit bir şekilde kontrolsüz hücre çoğalması olarak tanımlanabilir. Kanser en önemli özelliği, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılabilen anormal hücre bölünmeleridir [13].

Kanser teşhisinde kullanılan radyolojik yöntemlerle tümör, boyutu ancak 0,5-1 cm<sup>3</sup> çapa ulaştığında tespit edilir. Bu durumda erken teşhis çok mümkün olamamaktadır. Kanser vakalarının büyük bir çoğunluğu vaka ölümcül hale geldiğinde teşhis edilmiştir [14].

Nanoteknoloji sayesinde, tümörler erken dönemde teşhis edilebilmektedir. Nanoyapıların, tek bir tümör hücresi içerisine girebilmesiyle, bu konuda çalışılan görüntüleme tekniklerinin limitleri artmıştır. Örneğin; mamografi ile en az 1.000.000 tümör hücresinin bulunmasıyla meme kanserine klinik teşhis

konulabilirken, nanoteknoloji yardımı ile 100'den az tümör hücresinin bulunduğu durumda bile meme kanserini teşhis etmek mümkün olabilmektedir [15].

Teşhis ve tedavide kullanılan nanoyapılar, biyolojik yapılar ile aynı boyutlardadır. Boyutlarından ötürü nanopartiküller, *in vivo*, özellikle başta kanser olmak üzere hastalık bölgelerine doğru lokalize olma avantajlarına sahiptir. Örneğin; insan vücudundaki hücreler 10.000–20.000 nm çapında, damar sisteminde dolaşan hemoglobin 5 nm çapındadır. Boyutu 50 nm'den küçük olan yapılar, birçok hücre içine kolaylıkla girebilmekte, boyutu 20 nm'den küçük yapılar ise kan dolaşımı ile taşınabilmektedir. Bu sayede ilaçların tümör hücrelerinde hücre içi konsantrasyonları artarken, sağlıklı hücrelere olan toksik etkiler de en aza inmektedir. Nanoteknolojinin sağladığı bu avantajlar ile nanopartiküllerin kanser teşhis ve tedavisindeki rolü artmaktadır [16,17].

### Nanopartikül Platformu

Partikül boyutları 1–1000 nm arasında değişen, çözünmüş, enkapsüle edilmiş veya adsorbe haldeki etkin maddeyi açığa çıkaran, doğal veya sentetik yapıdaki polimerlerle hazırlanmış koloidal polimerik partiküler sistemlere “nanopartiküller” denilmektedir [18,19].

Nanopartiküller, eşsiz görüntüleme ve işlevselleştirme imkânı sunan özelliklere sahiptir. Partikül boyutlarından dolayı nanopartiküllerin, *in vivo* hastalık bölgelerinde, özellikle kanserli hücrelerde lokalize olma gibi avantajları vardır. Örneğin, yüzey işlevselliğine bağlı olarak, nanopartiküller kanda standart kemoterapötiklere göre ilacın dolaşım süresini arttırmaktadır. Daha uzun dolaşım yarılama ömrü, nanopartiküllerin, tümör kan damarlarından tümör dokularına ekstrasvazasyon yoluyla geçme şansını artırır. Ayrıca, nanopartiküller, görüntüleme problemleri, hedeflenen ligandlar ve terapötik moleküller için yüksek yüklem kapasitesi sağlayan yüzey alanı/hacim oranına sahiptir. Ayrıca, birçok nanopartikül, nanoteranostik olmak üzere işlevselleştirilebilen içsel görüntüleme özelliklerine sahiptir. Böyle çok işlevli bir sistem, kanser gibi oldukça değişken hastalıkların belirli moleküler yapısını taramak ve teşhis etmek, tedavi stratejilerini optimize etmek ve tedavi etkilerini izlemek için kişiselleştirilmiş tedavi uygulamalarına büyük fayda sağlamaktadır [20].

Nanopartiküller, çok sayıda ilaç taşıyıcı sistemleri, görüntüleme ajanları ve hedefleme kısımları ile kombinasyon halinde geliştirilmiştir, bu da tanı ve tedaviyi aynı anda sağlayabilen teranostik nanopartiküllerin formülasyonuna yol açmıştır.

Yang ve ark., bir amfifilik blok kopolimeri ile kapsüllenmiş manyetik nanokristaller ve antikanser ilaçlardan oluşan çok fonksiyonlu manyeto-polimerik nanohidritler geliştirmiştir. Antikor modifiyeli nanohidritler, tümör büyümesinin inhibisyonu üzerinde mükemmel sinerjistik etkileri olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile ultrasensitif hedefli saptama sergilemiştir [21]. Liu ve ark., akciğer kanserine karşı teranostik taşıyıcı olarak bir Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntüleme probu içeren poliakrilamid bazlı hidrojel parçacıkları sentezlemiştir [22]. Bu çalışmalar, teranostik yaklaşımın

çeşitli kanser türlerinin eşzamanlı tanısı ve tedavisi için yeni bir nanoilaç dağıtım sistemi olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

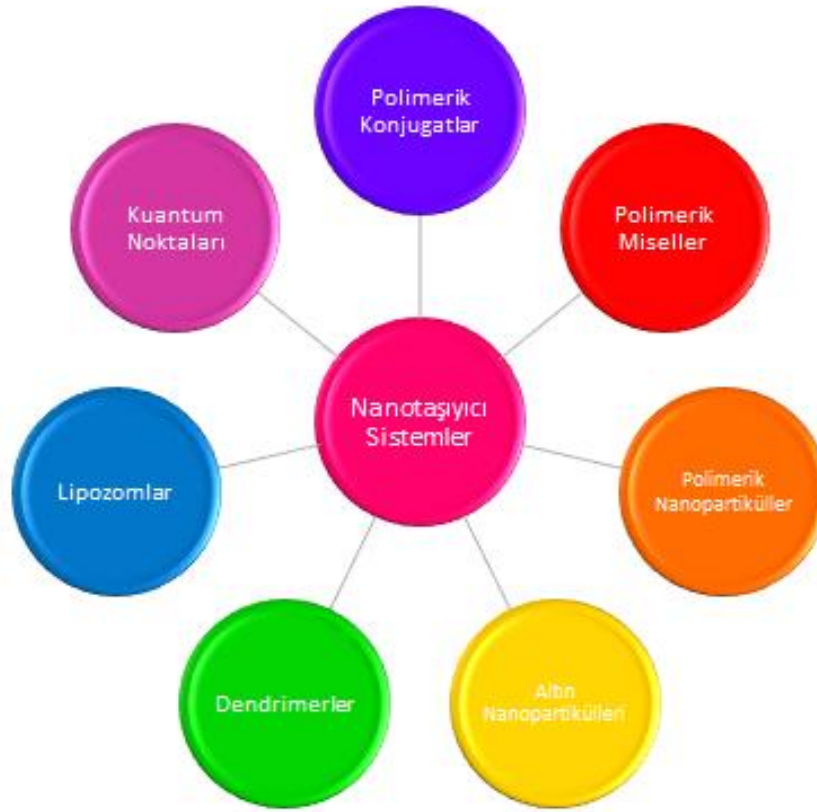
Teranostik nanopartiküllerin kişiselleştirilmiş tedavide uygulanması, *in vivo* kimyasal veya fiziksel değişiklikler üretebilen uyarılara duyarlı, aktifleştirilebilen nanomalzemelerin geliştirilmesini gerektirir. Ek olarak, terapötik içeriğin kontrollü salımı için *in vivo* değişikliklere uygun şekilde cevap verebilmeleri, metabolizma hakkında bilgi elde edebilmeleri ve terapi ve sinyal indüksiyonu için uygun bir zamanda etkinleştirilebilmeleri gerekir. Bu nedenle, sadece lokalize etkiler üreten aktive edilebilir nanomateryal bazlı tedaviler, cerrahi ve spesifik olmayan ilaç uygulaması gibi geleneksel tedavilere göre daha az invazivdir. Nanoteranostiklerin, toksisite gibi istenmeyen yan etkileri azaltırken, terapötik ajanların etkinliğini arttırmaları beklenir. Ayrıca, antikanser ilaçların sistemik yan etkisini ve ilaç salım kinetiğini düzenleyerek büyük ölçüde azaltabilirler [23,24].

Özellikle, aktifleştirilebilen teranostik nanopartiküllerin kanser tedavisinde kullanımı, moleküler hedefin hastada varlığı tanımlanana kadar ilaç kaybının en aza indirilmesini sağlamakla beraber, teranostik nanopartiküllerin hedefe ulaştığını ve uygulanan tedavinin çalıştığını gösterebilir. Son zamanlarda, tümör hücrelerine organik olarak çözünebilir antikanser ilaçları ileten ve tümörleri MRG için etkili bir şekilde işaretleyen pH ile aktifleştirilebilen teranostik ajanlar geliştirilmiştir [23]. Tümörlerin hücre dışı pH'sı, tümörlerin mikro ortamı nedeniyle kan ve normal dokulardan (pH 7,4) daha asidiktir (pH 5-6), yani laktik asit tümörler tarafından üretilir ve hücre dışı bölgelere salınır. Bu gerçek, normal fizyolojik koşullarda inaktif kalırken düşük pH değerlerine sahip kanser hücrelerine spesifik olarak cevap verebilen ilaç taşıyıcıları geliştirmek için aktif olarak kullanılmaktadır [25]. Bu pH'ya duyarlı ilaç taşıyıcılarının ilaç salım profilleri, pH değerinin bir fonksiyonu olarak anlaşılabilir. Bu nedenle, teranostik nanotaşıyıcıların pH'ya duyarlı ek fonksiyonu, kanser tedavisi için güçlü, çok işlevli, hepsi bir arada bir sisteme yol açabilir. Bu yöntemde, ilaç taşıma bölgesi MRG tespit bölgesine denk gelir. Ayrıca, hedef bölgeye ulaşıldığında, verilen ilacın miktarını ve salım süresini tahmin etmek için kullanılabilen ilaç salım profili, tedavi etkinliğini değerlendirmek için yakından izlenebilir. Bu özellikler, hastaya özgü ilaç uygulama stratejileri için karar verme sürecine büyük ölçüde yardımcı olabilir, yenilikler yaratacak ve nanotıpta kritik rol oynayacak etkili kanser tedavisinin tam uygulanmasına yaklaşabilir [23].

## İlaç Ve Gen Taşıyıcı Sistemler

İlaç ve gen taşıyıcı sistemler, ilaç, gen ya da görüntüleme ajanları taşıyarak, tanısal görüntüleme ve/veya tedavi amaçlı maddelerin hedef organ ya da dokuya güvenli, kontrollü ve etkin bir şekilde ulaşmasını sağlar. Nanoilaç ve gen taşıyıcıların ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılması sayesinde kan-beyin bariyeri, solunum sistemindeki bronşiyoller ve derideki sıkı bağlantılar gibi çeşitli anatomik ve biyolojik yapıların aşularak taşınan maddenin hedef dokuya ulaştırılması sağlanır [26]. Farklı

nanotaşıyıcı sistemler geliştirmek amacıyla lipid, polimer ve inorganik bazlı yapılar kullanılır. Polimerik konjugatlar, polimerik miseller, polimerik nanopartiküller, altın nanopartikülleri, dendrimerler, lipozomlar ve kuantum noktaları üzerinde en çok çalışma yapılan ve geliştirilen nanotaşıyıcı sistemlerdir [27] (Şekil 2).



Şekil 2. Nanotaşıyıcı sistem çeşitleri.

### ***Etkin Madde-Polimer Konjugatları***

Polimerik moleküllerin ilaçlarla veya fonksiyonel görüntüleme ajanlarıyla (etkin madde) kovalent bağlanmasıyla etkin madde-polimer konjugatları oluşturulabilir. Polimer konjugatları, biyoaktif polimerik ilaçları, polimer-ilaç/görüntüleme ajanı konjugatlarını ve polimer-protein konjugatlarını kapsamaktadır [28].

Peptid-protein yapısındaki biyolojik moleküller ilaç etkin maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu moleküllerin konjugasyon yaptığı polimerler; polikaprolakton, polietilen, polietilenglikol, polietilen oksit, polilaktik asit, poli (laktik-ko-glikolik asit) olarak sıralanabilir. Günümüzde, polietilen glikol, peptid-protein ilaçların formülasyonunda en fazla kullanılan polimerdir [29,30].

Teranostik uygulama için, Jackson ve ark., poli (L-glutamik asit) (PGA)-paklitaksel (PGA-PTX) ve PGA-Gadolinium (PGA-Gd) konjugatlarının ardışık uygulaması ile tedaviye bağlı tümör nekrozunun MR ile görüntülenmesini bildirmişlerdir [31]. Bu çalışmada, insan Colo-205 ksenograft ve sinojenik murin OCA-1 yumurtalık tümörleri kullanılmıştır. Nekrotik tepki, PGA-PTX konjugatı ile muamele edilerek indüklenmiştir. Kontrast enjeksiyonundan hemen sonra ve 4 güne kadar T1 ağırlıklı spin eko görüntüleri elde edilmiş ve buna karşılık gelen histolojik örneklerle karşılaştırılmıştır. Kontrol olarak iki düşük moleküler ağırlıklı kontrast maddeler olan DTPA-Gd ve oligomerik L-PGA-DTPA-Gd kullanılmıştır. Başlangıçta, L-PGA-DTPA-Gd veya D-PGA-DTPA-Gd enjeksiyonunu takiben minimal miktarda tümör görüntülenebilirken, düşük moleküler ağırlıklı ajanların enjeksiyonu ile görüntüleme hızı bir artış olmuştur. Bununla birlikte, polimerik kontrast maddelerinin (ancak düşük moleküler ağırlıklı kontrast ajanlar değil), hem PGA-PTX ile tedavi edilen tümörlerde hem de tedavi edilmemiş tümörlerde, tümör nekrozu bölgelerinde sürekli biriktiği tespit edilmiştir. Bu veriler, polimerik MR kontrast maddelerinin nekrotik dokuya spesifik lokalizasyonu için in vivo biyodegradasyon yerine yüksek moleküler ağırlığın gerekli olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, PGA-DTPA-Gd kullanılarak yapılan MR görüntüleme ile tedaviye bağlı nekrozun invaziv olmayan karakterizasyonu için yararlı bir teknik olabileceğini sonucuna varmışlardır [31].

Vaidya ve ark., kontrastlı-MRG'nin iki işlevli PGA-fotosensitizer/Gd çift konjugatı ile ksenograft tümörleri üzerindeki fotodinamik tedavinin etkinliğini bildirmiştir [32]. Işığa duyarlılaştırıcı ajan olan mezoklorin e6 ve MRG kontrast maddesi olan Gd (III)-DO3A kullanarak pegilatl ve pegile olmayan PGA konjugatları sentezlemişlerdir. Pegilasyonun biyodağılım ve tümör hedeflemesi üzerindeki etkisi, MR ile MDA-MB-231 tümör ksenograftları taşıyan farelerde invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmiştir. Tümör taşıyan farelere MRG eşliğinde fotodinamik tedavi uygulanmıştır. Fotodinamik tedaviye tümör yanıtı, dinamik kontrastlı MRG ve histolojik analiz ile değerlendirilmiştir. Pegilatl konjugenin MRG'de gösterildiği gibi pegile olmayan konjugattan daha uzun kan dolaşımı, daha düşük karaciğer alımı ve daha yüksek tümör birikimi olduğu görülmüştür. Tümörlerin bölgeye yönelik lazerle ışınlanması, pegilatl konjugat için pegile olmayan konjugattan daha yüksek terapötik etkinlik ile sonuçlanmıştır. Ayrıca, fotodinamik tedavi ile tedavi edilen hayvanlar, histolojik analizde DCE-MRG'de vasküler geçirgenliğin ve mikrodamar yoğunluğunun azaldığını göstermiştir. Polimer iki işlevli konjugatların pegilasyonu, spesifik olmayan karaciğer alımını azaltarak tümör alımını artırmıştır, bu da tümör kontrastının artmasına ve yüksek terapötik etkinliğe neden olmuştur. Araştırmacılar, pegilatl PGA bifonksiyonel konjugatının, kanser tedavisinde kontrastlı MRG kılavuzluğunda fotodinamik tedavi için umut verici olduğu sonucuna varmışlardır [32].

Tan ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede de, tümör damarlarının hiper geçirgenliği nedeniyle PGA konjugatının tercihen tümör bölgesinde biriktiği ve kontrastlı MRG ile doğru lokalizasyon ve görüntüleme tümör kontrastının artmasına neden olduğu bildirilmiştir [33].

### **Polimerik Miseller**

Miseller, lipid veya polimer yapıda, boyutları onlu nanometrelerde, küresel ya da tabakalı yapılardır. Hidrofilik bir kabuk ve hidrofobik bir çekirdekten oluşan polimerik bir misel yapısı, ayarlanabilir boyutu ve yüzey işlevselliği, yüksek monodispersite ve mükemmel stabilitesi nedeniyle ilaç taşıma sistemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır [34]. Misellerin en önemli özelliği, taşıdığı hidrofilik ve hidrofobik gruplar sayesinde, çözünürlüğü az olan vitaminler, enzimler, steroidler gibi etkin maddeleri çözünür hale getirmeleri ve bu sayede organizmada emilimlerini arttırmalarıdır. Ayrıca misellerin ilaç taşımada kullanılan diğer nanopartiküllere göre daha düşük toksisiteye sahip olma, hazırlama kolaylıkları, yüksek yükleme verimliliği ve yapısal esneklikleri gibi avantajları nedeniyle teranostik uygulamalarda kullanımları vardır [35,36].

Kaida ve ark., klinik olarak onaylanmış Gd bazlı MRG kontrast maddeleri ve Platin (Pt) antikanser ilaçlarını içeren çok fonksiyonlu polimerik misel nanotaşıyıcıları kullanarak, insan pankreatik tümörün eşzamanlı görüntüleme ve tedavisini başarıyla gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir [37]. Miseller tarafından elde edilen güçlü tümör kontrastı artışı, bugüne kadar bildirilen klinik olarak onaylanmış Gd şelatlarını kullanan formülasyonlar için en yüksek olan, Gd şelatlarının r1'in 24 kat artışı ile korelasyon göstermiştir. Lezyonların mikrosinkrotron radyasyon X-ışını floresans spektrometri taramasından hem Gd şelatlarının hem de miseller tarafından verilen Pt ilaçlarının tümör iç kısmında seçici olarak renklendirildiğini göstermişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmanın yüksek kontrastlı ve bölgeye özgü klinik potansiyele sahip teranostik misellerin tasarımı için yeni bilgiler sunduğunu vurgulamışlardır [37].

Bir başka çalışmada, kontrollü ilaç iletimi ve etkili MRG kontrast özelliklerine sahip  $\alpha\beta3$  integrinleri ile kanser hedefleme özelliğine sahip çok fonksiyonlu polimerik miseller geliştirilmiştir [38]. Doksorubisin (DOX) ve bir süperparamanyetik demir oksit nanopartikül grubu, misel çekirdeğinin içine başarıyla yüklenmiştir. Misel yüzeyindeki siklik arginin-glisin-aspartat (cRGD) varlığı,  $\alpha\beta3$  eksprese eden tümör hücrelerine hedefli iletimi sağlamıştır. *İn vitro* MRG ve sitotoksikite çalışmaları, bu çok fonksiyonlu polimerik misellerin ultrasensitif MRG'yi ve  $\alpha\beta3$ 'e özgü sitotoksik cevabını göstermiştir [38].

### **Polimerik Nanopartiküller**

Klinik olarak en çok kullanılan nanoplatform, metalik olmayan nanopartiküller ve daha spesifik olarak polimer bazlı nanopartiküllerdir. Polimerik nanopartiküller, genellikle amfifilik polimerler, kemoterapötikler veya görüntüleme ajanları gibi hidrofobik moleküller için iç çekirdekler ve spesifik hastalık biyobelirteçlerini hedeflemek amacıyla ligand konjugasyonu için bir dış kabuk içerirler. Polimerik nanopartiküller biyoyumlulukları, stabiliteyi, yüklü ilaç/teşhis maddesinin korunması ve kontrollü/sürekli salım nedeniyle teşhis ve terapötik ajanın hedefe birlikte verilmesi amacıyla teranostik



uygulamalarda kullanılmaktadır. Polimerik nanopartiküller, monomerlerin polimerizasyonu veya polimerlerin dispersiyonu yöntemleri ile hazırlanırlar [39,40].

Liu ve ark. tarafından, eş zamanlı tümör MRG ve tedavisi için çok fonksiyonlu pH'ya duyarlı polimerik nanopartikül sistemi geliştirilmiştir [41]. Nanopartiküllerin yüzeyine anti-hepatosellüler karsinom ilacı olan sorafenib yüklenmiş ve Gd iyonları nanopartikül yüzeyinde dağıtılan DTPA gruplarına şelatlanmıştır. Biotinile vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) antikorları, hedef pH'ya duyarlı teranostik nanopartikülleri oluşturmak için avidin bağlayıcı yoluyla nanopartiküllerin yüzey biyotin gruplarına bağlanmıştır. *İn vivo* anti-tümör çalışmalarında, pH'ya duyarlı teranostik nanopartiküller, H22 tümörü (VEGFR aşırı ekspres edilen hücre hattı) taşıyan farelerde, çözündürülmüş sorafenib çözeltisi grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek antitümöral etki göstermiştir. Pozitif bir kontrast maddesi olarak, pH'ya duyarlı teranostik nanopartiküller, tümör taşıyan farelerin MRG tanısında Magnevist® ile karşılaştırıldığında daha yüksek çözünürlük ve daha uzun görüntüleme süresi sergilemiştir. Tüm bu sonuçları değerlendiren araştırmacılar, pH'ya duyarlı polimerik nanopartiküllerin, yeni çok işlevli teranostik ajanların geliştirilmesi için umut verici bir platform olabileceği sonucuna varmışlardır [41].

Pan ve ark. tarafından, mitokondriyal hedefleme/görüntüleme, kanser/normal hücre farklılaşması, erken evre kanser tanısı ve mitokondriye dayalı fototermal tedavi yapabilen teranostik nanopartiküller geliştirilmiştir [42]. Nanopartiküller, misel oluşturan kopolimeri Pluronic F127'nin (PF127) iç çekirdeğine yakın kızıl ötesi (NIR) heptametin siyanin boyası me-IR825'in fiziksel kapsüllenmesi ile üretilmiştir. PF127/me-IR825 nanopartikülleri ~610 nm'de ve 845 nm'de iki floresan emisyonu sergilemiştir. Birincisi, *in vitro* mitokondriyal floresan görüntüleme, kanser/normal hücre farklılaşması ve yüksek floresan kontrastlı erken evre kanser tespiti için kullanılırken, ikincisi, *in vivo* NIR floresan görüntüleme için kullanılmıştır. Nanopartiküller, yüksek bir güç yoğunluğunda 808 nm'lik bir lazerle ışılandıktan sonra hem *in vitro* hem de *in vivo* mükemmel fototermal tümör ablasyonu elde etmiştir. Ayrıca, PF127/me-IR825 nanopartiküllerin iç çekirdeğindeki me-IR825, fototermal tedavi işleminden sonra nanopartiküllerin tedavi sonrası biyogüvenliğini garanti eden biyoyumlu ürünlere ayrıştırılabilmektedir. Araştırmacılar, iyi kolloidal dağılıbilirlik/stabilite, mükemmel kanser/normal hücre farklılaşma yeteneği ve mükemmel *in vivo* çift model görüntüleme güdümlü terapötik sonuç sağlayan PF127/me-IR825 nanopartiküllerin, biyomedikal alanındaki uygulamalar için bir teranostik nanoplatform olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır [42].

### ***Altın Nanopartikülleri***

İnorganik nanopartiküller, gelişmiş sentez teknikleri sayesinde yüzey fonksiyonelleştirme etkinliği ile ligandları/terapötik molekülleri hedefe ileterek moleküler görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır. Sentezlenen çok sayıda metalik nanopartikülden altın nanopartikülleri, düşük

toksisiteleri ve benzersiz yüzey özellikleri nedeniyle biyomedikal uygulamalar için en yüksek potansiyele sahiptir.

Altın nanopartikülleri çok çeşitli çaplar, altın nanorodlar gibi değişen en-boy oranları ve altın nanoküreler, nanoküpler ve nanokafesler gibi benzersiz şekillerle sentezlenebilir. Altın nanopartiküllerinin şekil ve boyutundaki değişiklikler, lokalize yüzey plazmon rezonansında (LSPR) spesifik değişikliklere neden olur ve bu da altın nanopartiküllerinin optik ve termal özelliklerini belirler. Belirli LSPR'ye ayarlı bir lazer enerjisi ile ayarlandıklarında, altın bazlı nanomateryaller doku ablasyonu için yüksek sıcaklıklara neden olan güçlü titreşim enerjisi sergiler. Altın nanopartikülleri bir tümör bölgesine hedeflendiğinde, tümör dokusunu, özellikle kullanımı zor bölgelerde ablatmak için fototermal terapi uygulanabilir. LSPR'nin *in vivo* yeteneklerinden yararlanmak için altın nanopartikülleri doku derinlemesine nüfuz eder. Tedaviye ek olarak, altın nanopartikülleri spesifik moleküler biyobelirteçleri tespit etmek için kullanılabilen LSPR nedeniyle etkili floresan söndürme özelliklerine sahiptir. Ek olarak, altın nanopartikülleri, yüksek atom sayıları ve X-ışını absorpsiyon katsayıları nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ajanları veya radyoterapi duyarlılaştırıcılar olarak kullanılabilir. Köklü yüzey konjugasyon yöntemleri ile birleştiğinde, altın nanopartikülleri kişiselleştirilmiş tedavide etkili nanoterapötikler olarak hizmet edebilmektedir [20,43].

Xiao ve ark., hedefli antikanser ilaç iletimi ve tümörlerin PET görüntülenmesi için çok fonksiyonlu altın nanorod (GNR) tabanlı teranostik nanoplatform geliştirmişlerdir [44]. Bir antikanser ilaç olan DOX, pH'ya duyarlı kontrollü ilaç salımı sağlamak için bir hidrazon bağı yoluyla pegilattlı GNR nanotaşıyıcıları üzerine kovalent olarak konjuge edilmiştir. Tümör hedefli ligandlar (siklo (Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys) peptitleri, cRGD) ve Cu-64-şelatörleri (1,4,7-triazasiklononan-N, N', N''-triasetik asit (NOTA)), sırasıyla aktif tümör hedefleme ve PET görüntüleme elde etmek için PEG kollarının uzak uçları üzerine konjuge edilmiştir. Akış sitometri analizine göre, cRGD-konjuge nanotaşıyıcıları (GNR-DOX-cRGD), hedeflenmemiş olanlara göre (GNR-DOX) daha yüksek bir hücre alımı ve sitotoksite sergilemiştir. Bununla birlikte, GNR-DOX-cRGD ve GNR-DOX nanotaşıyıcılarının, *in vivo* PET görüntüleme ve biyodağılım çalışmalarına göre benzer biyodağılımlara sahip olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, GNR'lerin benzersiz optik özellikleri nedeniyle, bu çok fonksiyonlu GNR tabanlı teranostik nanoplatformun, kombine kanser terapileri (kemoterapi ve fototermal terapi) ve çok modlu görüntüleme (PET, optik, X-ışını BT vb.) için potansiyel olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır [44].

### ***Dendrimerler***

Dendrimerler, oldukça dallanmış bir küresel polimer içeren sentetik makromoleküllerdir. Nanoteranostik olarak kullanılan dendrimerlerin partikül boyutu genellikle 10-100 nm'dir [39]. Dendrimerler; çekirdek, dallar ve reaktif gruplar olmak üzere üç kısımdan oluşur. Yüksek etkin madde

yükleme kapasiteleri, kolay hazırlanabilmeleri, stabil olmaları, aktif hedeflendirmede etkin olmaları ve fonksiyonelleştirilebilir olmaları nedeniyle ilaç taşıyıcı sistem olarak sıklıkla kullanılırlar [45].

Saad ve ark., *in vitro* ve *in vivo* uygulamalar için paklitaksel ve teşhis maddesi (Cy5.5) taşıyan bir teranostik dendrimer geliştirmiştir [46]. Kanser hücrelerinin zarında aşırı eksprese edilen reseptörlere hedeflenen lüteinize edici hormon salan hormon (LHRH) peptidinin sentetik bir analogu, tümör hedefleme parçası olarak dendrimere bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, tümör hedefli teranostik dendrimerin yüksek hücre alımına, sağlıklı organlar üzerindeki olumsuz etkiyi azaltan ve floresan problemleri kullanarak kanser görüntülemenin özgüllüğünü ve duyarlılığını arttıran hedeflenmiş paklitaksel birikiminin eşlik ettiği görülmüştür. Araştırmacılar, LHRH reseptörü hedefli dendrimerin teranostik olarak kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır [46].

Başka bir çalışmada, Taratula ve ark., ftalosiyanıninlerin (Pc) tümöre hedeflenmesi için yeni bir dendrimer bazlı teranostik sistem geliştirmiştir [47]. Biyouyumluluk ve tümör hedefli iletimin sağlanabilmesi için, sistemin yüzeyi sırasıyla PEG ve LHRH peptit ile modifiye edilmiştir. Dendrimer bazlı nanotaşıyıcıda tutulan sentezlenmiş Pc türevi, etkili bir fotodinamik terapi ve floresan görüntüleme için gerekli olan belirgin bir NIR absorpsiyonu (700 nm) ve floresans emisyonu (710 ve 815 nm) sergilemiştir. Geliştirilen nanotaşıyıcının *in vitro* hücre içi lokalizasyonunun ve *in vivo* organ dağılımının, kapsüllenmiş Pc'nin kendinden floresans özelliklerine göre belirlenebilir olduğu gösterilmiştir. *In vivo* görüntüleme çalışmaları, LHRH'nin hedeflediği teranostik dendrimerin tümör birikimlerini göstermesinin yanı sıra *in vitro* çalışmalar da teranostik dendrimerin kanser hücrelerine etkili bir içselleştirme yapabildiğini ortaya koymuştur. Araştırmacılar, dendrimerlerin etkili bir NIR teranostik ajanı olarak önemli potansiyele sahip olduğunu vurgulamışlardır [47].

### **Lipozomlar**

Lipozomlar, sulu bir merkezi alanı çevreleyen, kendiliğinden birleşen küresel, kapalı kolloidal, çift katlı lipit tabakalardır. Lipozomlar, ilaç ve gen taşıma amaçlı üzerinde sıklıkla çalışılan nanopartiküller formülasyonudur. Lipozomal formülasyonların vücuda alındıktan sonra makrofajlar tarafından yakalanmamaları için yüzeylerine hidrofilik karbonhidrat veya polimerler eklenmesiyle yüzeyi modifiye edilmiş lipozomlar oluşturulur. Bu yüzey modifikasyonu sayesinde dolaşımdan hızlıca uzaklaşma sorunu çözümlenmiş, lipozomal formülasyonlara kanda belirgin bir şekilde artan yarı ömür sağlanmıştır [48,49].

Saeso ve ark., teranostik özelliğe sahip anti-CD20 (Rituximab; RTX) ile fonksiyonelleştirilmiş süperparamanyetik demir oksit nanopartiküllerinden oluşan, boyutu 140-190 nm olan ve negatif yüklü yüzeylere sahip küresel lipozomlar üretmişlerdir [50]. RTX konjuge lipozomun neden olduğu B-lenfoma hücrelerinde hücre içselleştirmesi ve apoptoz etkisi nedeniyle, kan-beyin bariyeri için etkili bir ilaç taşıyıcı sistem olduğu vurgulanmıştır [50].

Wen ve ark., beyine hedefli, kuantum noktaları ve apomorfine yüklü teranostik lipozomlar geliştirmişlerdir [51]. Lipozomların etkinliği, *in vitro* beyin endotel hücre alımı ve *in vivo* biyogörüntüleme ile değerlendirilmiştir. *In vitro* hücre alım çalışması, reseptör aracılı endositoz yollarından lipozomların iletimini doğrulamıştır. Kuantum noktalarından kaynaklanan floresans, biyogörüntüleme sırasında görüntülenmiştir. Serbest kuantum noktalarına kıyasla, teranostik lipozomlar önemli bir dağılım göstermiştir. Kuantum noktaları yüklü lipozomların beyin tutulumu, serbest lipozomlara göre artış göstermiştir. Beyindeki floresans, lipozomal grup için 1 saat görüntülenmiş ve serbest kuantum noktalarının beyinden hızla elimine olarak, karaciğerde 35 dakikaya kadar daha fazla tutulum gösterdiği görülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmayla, kanser teşhisi ve tedavisi için teranostik lipozomları kullanarak hayvan modellerinde biyogörüntülemenin ön çalışmasını yapmışlardır [51].

Benzer şekilde başka bir çalışmada, Al-Jamal ve ark., sitotoksik ilaç (DOX) yüklü bir teranostik lipozom geliştirmişlerdir [52]. Fizyolojik koşullarda dağılım sağlaması için, lipit tabakalarına kuantum noktaları yüklemişlerdir. İlacın başarılı bir şekilde yüklenmesi, hibridlerin içindeki DOX kristallerinin gözlemlenmesi ile doğrulanmıştır. Teranostik lipozomlar, hücreler tarafından alınarak, sitotoksitede önemli bir artışla kanıtlandığı üzere, ilacı hücre içinde serbest bırakmışlardır [52,53].

### ***Kuantum Noktaları (QD)***

Kuantum noktaları (QD), 2-10 nm arasında değişen boyutlara sahip, yarı iletken nanokristallerdir. QD'ler birkaç benzersiz optik özelliğe sahiptir. Örneğin, foto-ağartmaya, büyük emilim kesitine, nispeten uzun floresan ömrüne ve %70-80 kadar büyük olabilen iyi kuantum verimine karşı mükemmel direnç gösterirler [54]. QD'ler mükemmel floresan probalar ve nano-vektörler olup, dar emisyon ve geniş uyarma spektrumları, ilgili birkaç molekülün dinamiklerini *in vivo* veya *in vitro* olarak izlemeyi mümkün kılar [55].

QD'ler tipik olarak periyodik tablonun II-VI (örn: CdSe ve CdTe) veya III-V (örn: InP ve InAs) grubundaki yarı iletken malzemeleri içerirler. Yarı iletken QD'ler nanometre boyutunda olup, gelişmiş sinyal parlaklığı ve kararlılığı ile eşsiz optik ve elektronik özellikleri sağlar. Farklı dalga boyları yayan QD'ler ile birden fazla tümör bölgesinin aynı anda görüntülenmesi ve izlenebilmesi mümkündür. Bu durum QD'lerin kanser hücrelerini saptama özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmaktadır [56].

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada Huang ve ark., ilaç yüklü polimer ile kaplanmış QD'lere dayanan yeni bir nanoteranostik sistem geliştirmiştir [57]. Geliştirdikleri sisteme, antitümöral ilaç PTX ve lipoik asit (LA) yüklemişlerdir. Sistem, UV ışığına (365 nm) maruz bırakıldığında, LA disülfür bağı iki sülfidre ayrılmıştır, bu da nanoteranostik bir sistem oluşturmak için CdSe/ZnS QD'lerin yüzeyine yapışabilmektedir. Bu yeni sistem, ilaç ve polimer arasındaki ester bağlantısı nedeniyle kontrollü ilaç salım davranışı sergilemiştir. Araştırmacılar, tipik kanser hücre çizgilerini kullanarak, bu nanoterapötik sistemin *in vitro* kanser tanı ve tedavisinde umut verici olduğu sonucuna varmışlardır [57].

Bagalkot ve ark., QD-aptamer (Apt)-DOX konjugatından [QD-Apt (DOX)] oluşan yeni bir teranostik sistem geliştirmişlerdir [58]. Bu amaçla, floresan QD yüzeyini prostat spesifik membran antijeninin (PSMA) hücre dışı alanını tanıyan A10 RNA aptamer ile fonksiyonelleştirerek, PSMA proteinini eksprese eden prostat kanseri hücrelerinin diferansiyel alımını ve görüntülemesini yapabilen hedeflenmiş bir QD görüntüleme sistemi (QD-Apt) geliştirmişlerdir. Bu basit çok işlevli nanopartikül sistemi DOX'u hedeflenen prostat kanseri hücrelerine iletmekte ve eş zamanlı olarak kanser hücrelerini görüntüleyen QD floresansını aktive ederek DOX'un iletimini algılayabilmektedir. Araştırmacılar, bu nanopartikül konjugatının *in vitro* kanser görüntüleme, tedavi ve algılama sistemi olarak özgülüğünü ve duyarlılığını göstermişlerdir [58].

### **Nanogörüntüleme Yöntemleri**

Nanoteknolojinin tıpta en önemli kullanım alanı, teranostik uygulamalarıdır. Teranostik nanopartiküller biyolojik engelleri aşarak, hastalıkların tanısı, tedavisi ve tedavi yanıtının takibini sağlamaktadır. Bu amaçla nanoteknoloji ve nükleer tıp teknikleri olan SPECT ve PET ile görüntüleme, tedavi ve yeni nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi sağlanmaktadır [59]. Nükleer tıp görüntüleme tekniklerinin yanı sıra anatomik görüntüleme tekniği olan MRG de teranostik uygulamalar için sıklıkla kullanılan bir görüntüleme tekniğidir.

#### ***Tek Foton Emisyon Tomografisi (SPECT)***

SPECT görüntüleme sisteminde, uygulama üzerine ilgili dokudan yayılan  $\gamma$  radyasyon dozunu tespit etmek için bir kamera sistemi kullanılır. Tipik olarak, Tc-99m, I-133 ve Ga-67 gibi radyonüklidler uygulanır. Bu radyonüklidlerin hem hedef ligandları hem de bir teranostik olarak kullanılmak üzere bir ilacı içeren bir nanopartikül platformuna bağlanması, onu hedef doku alanlarına yönlendirmeye yardımcı olur. Hedef dokuda birikim sağlandıktan sonra, gama detektörleri vücut etrafında döndürülerek ışın yayan dokunun tam yeri saptanır. Ayrıca, sağlanan 360 derecelik görüntüler ile ilgili alanın üç boyutlu görüntüleri üretilebilir. Hassas ölçüm yapabilmesi, küçük arka plan artefaktı, sinyal amplifikasyonu gerektirmemesi, PET'ten daha ucuz olması, kullanılan radyonüklidlerin uzun yarı ömürlü olması, aynı anda birden fazla radyonüklid tespit edilebilmesi, yüksek hassasiyete sahip olması ve kantitatif olması SPECT kullanmanın avantajları arasında yer alırken, düşük uzaysal çözünürlük içermesi, yüksek maliyetli olması, radyasyon kullanımı ve ekipmanların nispeten hantal boyutu sistemin dezavantajları arasında yer alır [60,61].

Kao ve ark., epidermal büyüme faktörü reseptörü eksprese edilmiş A549 insan akciğer kanseri için I-131 ile işaretli yeni bir teranostik ajan olan immüno altın nanopartikülün tümör hedeflemesini ve terapötik etkinliğini değerlendirmiştir [62]. MikroSPECT/BT kullanılan bu çalışmada, araştırmacılar, I-131 ile işaretli radyo immüno altın nanopartiküllerinin epidermal büyüme faktörü reseptörü eksprese

kansere karşı yeni bir hedefe yönelik görüntüleme ve tedavi yaklaşımı sağlayabileceği sonucuna varmışlardır [62].

### ***Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)***

PET sisteminde görüntüler elde edebilmek için In-111, Cu-64 ve F-18 gibi kısa yarı ömre sahip olan radyonüklidler ve bunlardan dolayı olarak yayılan  $\gamma$  ışınları kullanılır. SPECT'in aksine, radyonüklid, zıt yönlerde iki kamera tarafından tespit edilen iki ışın üretmeden önce bir elektronla etkileşim kurmak için kısa bir mesafe kat eden bir pozitron yayar. PET kullanımının avantajları, doğrudan üç boyutlu bir görüntü oluşturması, SPECT'ten daha yüksek hassasiyete sahip olması ve görüntü üretebilmek için düşük konsantrasyonda radyonüklid gerektirmesidir. PET kullanımının dezavantajları ise, kullanılan radyonüklidlerin üretimlerinin pahalı olması, mekânsal çözünürlük sınırlamaları, ekipman maliyeti, bir seferde sadece bir radyonüklidi görüntüleyebilmeleri ve radyasyon maruziyetidir [60,63].

Chen ve ark., PET görüntüleme kontrast ajan olarak kullanılmak üzere biyoyumlu mezoporöz silika nanopartiküllerini sentezlemiştir [64]. Tiyol grupları ile yüzey fonksiyonelleştirmesi, PEGilasyon ve TRC105 antikoru (CD105/endoglin için spesifik) ile konjugasyonu içeren 80 nm boyutundaki partiküller, Cu-64 ile işaretlenerek meme kanseri tümöründe in vivo etkili bir şekilde birikerek tümöre DOX'u başarılı bir şekilde iletmıştır. Araştırma ekibi, bu sistemin gelecekte teranostik olarak kullanılabilme potansiyeli olduğunu vurgulamıştır [64].

### ***Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)***

MRG, esas olarak vücutta yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüler elde etmek için kullanılırken, aynı zamanda milimetre altı çözünürlük ile mükemmel kontrast sağlamada kullanılan yaygın bir görüntüleme tekniğidir. Ayrıca, fizyokimyasal durumların belirlenmesi için kullanılır ve fonksiyonel MRG ayrıntılı nörolojik bilgi verebilir. MRG, invaziv olmaması ve görüntüleri elde etmek için iyonlaştırıcı olmayan radyasyon kullanması nedeniyle, X-ışını ve bilgisayarlı tomografi gibi diğer anatomik görüntüleme tekniklerine göre birçok avantaja sahiptir. Üretilen görüntüler üç boyutludur ve fizyolojik dokular arasındaki gevşeme süreleriyle elde edilir. Bu gevşeme sürelerindeki farklılıklar, uzunlamasına (T1) veya enine (T2) olabilir ve öncelikle büyük miktarda görüntü kontrastı üretmek amacıyla kullanılır. MRG kullanımının dezavantajı ise, donatılması ve bakımı pahalı olan lantanit bazlı kontrast maddelerine duyulan gereksinimdir ve bu görüntüleme sistemi tıbbi cihazlar implante edilmiş hastalarda kullanılamaz [60].

Wang ve ark., DOX ve plazmid DNA ile yüklenmiş ve akciğer ve prostat kanseri hücrelerini hedefleyen bir T2 kontrast maddesi olarak kullanılmak üzere kitozan manyetik nanopartiküller geliştirmiştir [65]. Sistem, hem terapötiklerin etkili bir şekilde iletilmesi hem de terapötik etkilerin

gerçek zamanlı olarak izlenebilmesi sayesinde tümörlerin gelişmiş MRG ile T2 ağırlıklandırmasında güçlü bir kontrast artışı göstermiştir. Bu sonuçlar, multifonksiyonel kitozan manyetik nanopartiküllerin sağlam ve güvenli bir teranostik platform sağladığını göstermektedir [65].

## Nanoprobalar

Nanoprobalar, 2-500 nm arasında değişen boyutlarda küre, çubuk, kabuk, yıldız, kafes, hilal, kutu veya prizma şeklindeki cihazlardır. Biyomedikal alanda kullanılan çoğu nanoprobun boyutu ise 10-100 nm arasındadır. Nanoprobalar, görüntüleme ve fototermal terapi için etkili kontrast maddeleri ve terapötikleri ilaç taşıyıcı araçlar olarak hedefe iletirler. İmalat kolaylığı, kimyasal kararlılık, çok işlevsellik ve biyouyumluluk gibi özellikleri nedeniyle nanoprobalar, teşhis ve tedavi için son derece çekici hale gelmiştir [66].

Aktive edilebilir prob tasarımları, moleküler işaretlere benzemektedir. Örneğin; floresanla aktive edilebilir probalar, biyolojik yolda, hedefli biyobelirteç peptidi tarafından belirli bir substratın bölünmesi üzerine lokalize bir floresan sinyali aktive edebilir [67,68]. Bununla birlikte, moleküler işaretler baskın olarak sadece *in vitro* uygulamalar için oligonükleotitleri tanımlarken, nanopartikül bazlı aktive edilebilir probalar *in vitro* diagnostiklerin ötesine geçerek, *in vivo* önemli hastalık durumlarını tanımlar [69].

Apoptoz, hücrenin çekirdeğinde meydana gelen, genetik olarak programlı bir hücre ölüm biçimidir. Apoptoz aşamasında hücrede kaspazlar aktive olur. Kaspazlar; başlatıcı kaspazlar (kaspaz-8,9), etkileyici kaspazlar (kaspaz-3,7) ve inflamatuvar kaspazlar olmak üzere üçe ayrılır. Vücudumuzda günde 2000 adet tümör hücresi oluşup apoptoz mekanizmasıyla yok edilmektedir. Hücrede apoptoz mekanizmasının ortaya konması, başta kanser olmak üzere, kalp hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve AIDS gibi birçok hastalığın tanı ve tedavisi için önemli rol oynar [70].

Bir çalışmada Kim ve ark., kaspaz-3 ve kaspaz-7 etkileyici kaspazları tarafından spesifik olarak aktive edilebilen, hücre geçirgen ve biyouyumlu polimerik nanopartikülleri sentezlemişlerdir [71]. Kaspaz-3 ve kaspaz-7'nin sistein proteazları, spesifik olarak tetra motif Asp-Glu-Val-Asp'nin (DEVD) N-terminalini ayırmaktadır. DEVD'nin bu tetrapeptit motifinden, tek hücre düzeyinde apoptoz görüntüleme, kaspaz spesifik problemleri geliştirmek için yararlanılmıştır. Prob olarak, etkileyici kaspaza özgü NIR floresan probu olan Cy5.5-DEVD kullanılmıştır. Kaspaz-3'ün varlığında, bir apoptotik işaretleyici olan substrat hidrolize edilerek boya serbest bırakılmış ve floresan yaklaşık on kat artışta aktive edilmiştir. Bu polimerik nanopartikül, hücre içermeyen durumda ve hücre kültürü sisteminde hem kaspaz-3 hem de kaspaz-7 ile etkili ve spesifik olarak ayırmıştır. Araştırmacılar, canlı hücrelerde apoptozun gerçek zamanlı olarak görüntülenmesini sağlayabilen otomatik olarak tasarlanmış bir görüntüleme probu geliştirerek, bu sistemin apoptoz inhibitörleri veya indükleyicileri için hücre bazlı yüksek verimli filtrelerdeki apoptozu ölçmek için kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır [71].

Başka bir polimerik nanopartikül sistemi, kaspaz-3 ile *in vitro* ve *in vivo* etkileşime girdiğinde floresan sinyalinin arttırmak için Lee ve ark. tarafından tasarlanmıştır [72]. Polimerik nanopartikül platformuna göre hazırlanan yeni apoptoz nanoprobuyla (Apo-NP), canlı hücrelerde apoptoz sırasında floresan sinyallerinin artabileceği ve apoptozun tek bir hücrede ve *in vivo* olarak gerçek zamanlı görüntülenmesinin sağlanabileceği sonucu bulunmuştur. Apo-NP, kimyasal olarak işaretli, çift-söndürülmüş kaspaz-3-duyarlı florojenik peptitleri hücrelere etkin bir şekilde vererek kaspaz-3-bağımlı güçlü floresan amplifikasyonunun apoptotik hücrelerde gerçek zamanlı ve yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağlamaktadır. Prob, bir ucunda bir NIR, Cy5.5 bulunan kaspaz-3 ayrılabilir substrat GDEVEAPKGC'den oluşurken diğer ucunda bir söndürücü içermektedir. Bu problar daha sonra biyouyumlu bir polimerik nanopartikül olan, hyaluronik asit-kolanik asit amfifilik nanopartikülleri (HA-NP) yüzeyinde konjuge edilmiştir. Boya, söndürücü-boya etkileşimleri ve boya-boya kendiliğinden söndürme mekanizmaları ile söndürülür. Bu geliştirilmiş floresan söndürme, arka plan floresan sinyalinin önceki tasarımlara göre azaltarak apoptotik hücrelerde genel olarak aktive edilmiş floresan sinyalinin arttırmaktadır. Ayrıca araştırmacılar tarafından, Apo-NP'nin esnek tasarlandığı ve patolojilerde kaspaz ile ilişkili apoptozun tanımlanması ve kanser tedavisinde apoptotik ilaçların terapötik etkinliğinin izlenmesi gibi çok çeşitli uygulamalar için kullanılabilmesi bilgisi verilmiştir [72].

Son zamanlarda, karmaşık bir proteaz sinyal mekanizmasını takip etmek için sadece bir kaspazın değil, çoklu kaspazların (kaspaz 3, 8 ve 9) görüntülenmesi için daha gelişmiş bir sistem geliştirilmiştir [73]. Sistem, çoklu proteazların varlığında artan floresan sinyalleri üretmek için birden fazla söndürücüyü içine alabilen tek bir nanopartikül platformundan yararlanır. Teranostik sistemler, benzer prensipler kullanılarak ya da daha basit bir şekilde bu problemlere ek olarak geliştirilebilir.

## Nanosensörler

Nanosensörler, sensörün bir kısmının nano ölçekte çalıştığı kimyasal veya biyolojik bir kuvveti algılayan cihazlardır. Metalik ve manyetik nanopartiküller, optik, mekanik, elektriksel ve manyetik sinyaller ve antikor, peptid, oligonükleotit ve aptamer gibi hedefler nanosensör için gerekli bileşenlerdir [6]. Genel olarak, nanosensörler, ligandın ilgilenilen spesifik işaretleyiciyi bulduğu, nanosensör özgülüğü veren ve nanopartikülün bir sinyal jeneratörü veya etkeni olarak görev yaptığı, hassasiyeti belirleyen bir hedefleme ligandına konjuge edilmiş nanopartiküllere dayanır. Nanopartiküller, yüksek reaktivite, artan elektriksel iletkenlik, güç, benzersiz manyetik özellikler ve yüksek oranda yüzey alanı/hacim oranını tespit edebilmek için eşsiz özellikler sunar [74-76]. Nanopartiküllerin yüzey modifikasyon stratejisi, nanosensörlerin analitik performansını belirler ve biyomoleküller ve nanopartiküller için etkili biyo-konjugasyon stratejisi esas olarak bir nanosensörün etkinliğini belirler. Nanosensörler, gerçek zamanlı olarak çoklu parametrik analiz ve algılama sinyallerinin doğrudan okunmasını sağlar. Ayrıca, nano ölçekli özellikler şekillerine göre ayarlanabilir; bu nedenle, nanotüpler,



nanoteller, ince filmler ve nanomanivelalar, nanosensörlere çok yönlü ve yüksek hassasiyetli algılama sağlar. Yüksek hassasiyetli nanosensörler, biyobelirteçlerin tespit sınırlarını bilinen önceki konsantrasyonların altına çekmek için optik, mekanik, elektriksel ve manyetik gevşeme özelliklerini kullanır. Bu gibi hassas stratejiler yeni hastalık biyobelirteçlerini keşfetmek için de kullanılabilir. Nanosensörler pico- (p,  $10^{-12}$ ), femto- (f,  $10^{-15}$ ), atto- (a,  $10^{-18}$ ) ve zepto- (z,  $10^{-21}$ ) ölçekleri tespit edebilmektedir [6].

Nanosensör uygulamaların birkaç örneği son literatürlerde mevcuttur. Chen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kanserli hücrelerin taranması ve öldürülmesinin hedeflenmesi için teranostik ajan olarak akıllı plazmonik glikoz nanosensörleri geliştirilmiştir [77]. Glikoza duyarlı, hassas glikoz oksidaz modifiyeli Ag/Au-nanokabukları ile kanser hücrelerinin normal taramadan ayrılması için hızlı ve hedefe yönelik *in vitro* bir yöntem sunulmuştur. Akıllı nanosensörün kanser hücrelerine (tipik olarak daha yüksek bir glikoz alım seviyesine sahiptir) ve normal hücrelere sahip farklı lokalize yüzey plazmon rezonans tepkilerine (ve renklerine) dayanmasıyla, altın nanopartikülleri, kanser hücresi görüntüleme ve fototermal terapi için başarılı bir şekilde uygulanmıştır [77].

Xia ve ark., donör olarak biyoluminesans proteinleri ve alıcılar olarak proteaz substratları ile konjuge kuantum nokta nanosensörleri kullanarak bir biyoluminesans rezonans enerji transferi tabanlı analiz yöntemi geliştirmiştir [78]. Yöntem, birçok kanserde aşırı eksprese edilen matris metaloproteinazları (MMP'ler) tespit etmek amacıyla tasarlanmıştır ve araştırmacılar, bu yöntemle tamponda ve fare serumunda nanogram/mililitre aralığında MMP aktivitesini tespit edebilmişlerdir [78].

Wang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, glutatyon (GSH) ve kanser teranostiklerinin hassas ve seçici bir şekilde algılanması için karbon nanopartikülü (CPs)@MnO<sub>2</sub>-Ag nanopartiküllerinin çok fonksiyonlu bir nanosensörü yapılmıştır [79]. Çalışmada, *in vitro* ve *in vivo* olarak GSH algılaması için yeni bir floresan dönüşlü nanosensör geliştirilmiştir. GSH algılaması için, optimum koşullar altında 0,55 µM saptama limiti ile 0,8-80 µM'lik bir doğrusal aralık elde edilmiştir. Kanser terapisi için, GSH'ye duyarlı floresan görüntüleme kapasitesi, karbon nanopartiküllerinin fototermal aktivitesi ve Ag nanopartiküllerinin antikanser etkisi entegre edilerek, CPs@MnO<sub>2</sub>-Ag nanopartikül nanokompozitleri başarıyla uygulanmıştır. Kanser fluoresans tanınması, kanserde GSH'nin aşırı eksprese edilmesiyle elde edilirken, karbon nanopartiküllerinden gelen fototermal tedavi ve altın nanopartiküllerinden gelen kemoterapi ile birlikte geliştirilmiş bir terapötik etki üretilmiştir [79].

Bir diğer çalışmada, biyolojik ortamdaki moleküler etkileşimleri tespit etmek için biyoyumlu manyetik nanosensörler tasarlanmıştır [80]. Hazırlanan nanosensörler, hedef bağlanma üzerinde, komşu su moleküllerinin spin ± spinrelaksasyon sürelerinde manyetik rezonans (NMR/MRG) teknikleriyle tespit edilebilen değişikliklere neden olmaktadır. Bu manyetik nanosensörler, düşük fmoL (0,5±30 fmoL) hassasiyetiyle spesifik RNA, proteinler, enzimatik aktivite ve patojenleri (örn: virüs) tespit etmek için tasarlanmıştır [80].

## **Kişiselleştirilmiş Tedavi**

Teranostikler, hedefe yönelik görüntüleme metotları, hedefe yönelik tedavi taşınımı ve hedefe yönelik tedavinin düzenlenmesinden oluşur. Moleküler görüntülemenin moleküler tedavi ile birleşmesiyle oluşan teranostik sistemler, hastalıkların erken teşhisi, hastalık evrelemesi, tedavi seçimi, tedavi planlaması, tedavinin erken evrelerinde advers etkilerin tanınması ve takip tedavilerinin planlanması gibi kişiselleştirilmiş tedavinin birçok yönünde uygulanabilir.

Kanser tedavisi herkese uyan tek bir senaryo olmadığı için, tedavinin hastanın spesifik biyomoleküllerine uyarlanması gerekir. Kişiselleştirilmiş tıp tam da bunu yapar. Tanıyı anlamak ve kesin tanıya dayanarak spesifik bozukluğu tedavi etmek için biyobelirteçleri kullanır. Bu nedenle, bir hastalıkta yer alan anahtar moleküllerin tanısal testi, kişiselleştirilmiş tedavi gelişiminin merkezinde yer alır. Kanser için uygulanacak kişiselleştirilmiş tedavide teranostik sistem, önce kanser sınıfının tipini teşhis eder, tümörün heterojenliğini görüntüler, teşhis ve görüntüleme sonuçlarına göre özel bir tedavi uygular ve son olarak tedavi etkinliğini izler.

Kişiselleştirilmiş tedavi, daha iyi hasta bakımı sağlamak amacıyla tedavi için en iyi yanıt ve en yüksek güvenlik marjını kullanır. Her hastanın daha erken tanı, risk değerlendirmesi ve optimal tedavi almasını sağlayarak deneme-yanılma reçetesini azaltır, olumsuz ilaç reaksiyonlarından kaçınmayı sağlayarak ilaç kullanımını daha güvenli hale getirir, hastanın tedaviye uyuncunu artırır ve klinik çalışmaların zamanını ve maliyetini azaltarak, sağlık hizmetlerini iyileştirir [81].

## **Hedeflendirme**

İlaçların etkili bir şekilde hedeflenmesini sağlamak için iki temel gereklilik yerine getirilmelidir. Bunlar, ilaçların uygulamadan sonra, hacminde ve aktivitesinde kayıp olmadan kan dolaşımıyla istenen tümör bölgelerine ulaşabilmeleri ve sağlıklı dokuya zarar vermeden sadece tümör hücrelerini öldürmeleridir. Bu gereksinimler ilaçların pasif ve aktif hedeflenmesi ile sağlanabilir [82].

## ***Pasif Hedefleme***

Pasif hedefleme, tümör damarlarının benzersiz patofizyolojik özelliklerinden faydalanarak nano boyuttaki ilaçların tümör dokularında birikmesini sağlar. Tipik olarak, tümör damarları oldukça düzensizdir ve endotelial hücreler ile zayıflatılmış lenfatik drenaj arasında genişlemiş boşluk bağlantılarına sahiptir. Artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR) olarak ifade edilen bu durum, çapı 400 nm'ye kadar olan makromoleküllerin tümör bölgesine geçmesine izin verir.

Tümör dokusunu çevreleyen ve pasif hedeflemeyi destekleyen mikroçevre olan EPR etkisi sağlıklı hücrelerinkinden farklıdır. Hızlı büyüyen tümör hücrelerinin yüksek metabolik hızına dayanarak, tümör hücreleri için daha fazla oksijen ve besin gerekir. Sonuç olarak glikoliz, ekstra enerji elde etmek için uyarılır ve bu da tümör çevresinde asidik bir ortam yaratır. Bunun avantajına bağlı

olarak, fizyolojik pH 7,4'te stabil, ancak asidik pH'ta ilaç moleküllerini serbest bırakmak için pH'ya duyarlı formülasyonlar tasarlanmaktadır.

Pasif hedefleme yaklaşımları klinik tedavinin temelini oluştursa da çeşitli sınırlamaları vardır. Bir tümör içindeki tüm hücreleri hedeflemek her zaman mümkün değildir, çünkü bazı ilaçlar etkili bir şekilde yayılamaz ve bu yaklaşımın rastgele doğası, süreci kontrol etmeyi zorlaştırır. Ayrıca bazı tümörler EPR etkisi göstermez ve damarların geçirgenliği tek bir tümör boyunca aynı olmaz [82,83].

### ***Aktif Hedefleme***

Aktif hedefleme, antikorlar, peptidler, aptamerler veya sadece hücre yüzeyinde spesifik reseptörlere bağlanan küçük moleküller gibi afinite ligandlarının çeşitli konjugasyon kimyaları ile nanotaşıyıcıların yüzeyine bağlanmasıyla yapılan hedeflemedir.

Nanotaşıyıcılar, hücre yüzeyindeki reseptörlerin veya epitoplarmın ekspresyonuyla ligand-reseptör etkileşimleri yoluyla hedef hücreleri tanır ve bağlanır. Yüksek spesifisite elde etmek için, bu reseptörler sadece tümör hücreleri yüzeyinde homojen bir şekilde ve yüksek oranda eksprese edilmelidir. Hedefleme konjugatlarının içselleştirilmesi, hedef hücrelere bağlandıktan sonra reseptör aracılı endositoz ile meydana gelir, bu şekilde hücrelerin içinde ilaç salınımı kolaylaşır. Bu mekanizmaya dayanarak, hedefleme konjugatları önce reseptörleri ile bağlanır, ardından bir endozom oluşturmak için ligand-reseptör kompleksi etrafında plazma membranını çevreler. Yeni oluşan endozom belirli organellere aktarılır ve ilaçlar asidik pH veya enzimler tarafından salınır [82,84].

## **SONUÇ VE TARTIŞMA**

Teranostik ajanların nanopartiküllere yüklenmesiyle oluşan nanoteranostikler sayesinde ilaç ve gen taşıyıcı sistemler tümörlere hedeflenerek kişiselleştirilmiş tedavide önemli adımlar sağlanmaktadır. Tıpta nanoboyutlu ilaç taşıyıcı sistemler olarak genellikle polimerik konjugatlar, polimerik miseller, polimerik nanopartiküller, altın nanopartikülleri, dendrimerler, lipozomlar ve kuantum noktaları kullanılmaktadır. Bu taşıyıcı sistemler ile vücuttaki biyolojik bariyerler aşılarak, görüntüleme sistemleriyle hedefe yönelik teşhis ve teranostikler ile de tedavi sağlanmaktadır. Dünyada başlıca ölüm sebebi olan kanserin erken teşhisini ve tedavisini sağlayan nanoteranostiklerin tıpta kullanımının gün geçtikçe daha geniş bir yer kaplayacağı kanaatindeyiz.

## **ÇIKAR ÇATIŞMASI**

Yazarlar bu yazı için gerçək, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Sumer, B. and Gao, J. (2008). Theranostic nanomedicine for cancer. *Nanomedicine*, 3(2), 137–140.
2. Kurdziel, K., Ravizzini, G., Croft, B.Y., Tatum, J.L., Choyke, P.L., Kobayashi, H. (2008). The evolving role of nuclear molecular imaging in cancer. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*, 2(7), 829–842.
3. Bozkurt, M.F. and Özcan, Z. (2018). The evolving role of nuclear medicine and molecular imaging: theranostics and personalized therapeutic applications. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, 27, 1–2.
4. Aulić, S., Bolognesi, M.L., Legname, G. (2013). Small-molecule theranostic probes: A promising future in neurodegenerative diseases. *International Journal of Cell Biology*, 2013, 150952.
5. Kim, T.H., Lee, S. and Chen, X. (2013). Nanotheranostics for personalized medicine. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 13(3), 257–269.
6. Swierczewska, M., Liu, G., Lee, S., Chen, X. (2012). High-sensitivity nanosensors for biomarker detection. *Chemical Society Reviews*, 41(7), 2641–2655.
7. Chikkaveeraiah, B.V., Bhirde, A.A., Morgan, N.Y., Eden, H.S., Chen, X. (2012). Electrochemical immunosensors for detection of cancer protein biomarkers. *ACS Nano*, 6(8), 6546–6561.
8. Farokhzad, O.C. and Langer, R. (2006). Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(14), 1456–1459.
9. Funkhouser, J. (2002). Reinventing pharma: The theranostic revolution. *Current Drug Discovery*, 2, 17–19.
10. Durak, H. (2015). Onkolojide kişiselleştirilmiş tedavi ve teranostik yaklaşımlar. *Nükleer Tıp Seminerleri*, (2), 80–4.
11. Kalash, R.S., Lakshmanan, V.K., Cho, C.-S., Park, I.-K. (2016). Theranostics. In: M. Ebara (Ed.), *Biomaterials Nanoarchitectonics*, (p. 197–215). 1st Edition. Elsevier Inc.: William Andrew.
12. Cancer Web site. (2018). Retrieved Jan 17, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
13. Nayak, K.A. and Pal, D. (2010). Nanotechnology for targeted delivery in cancer therapeutics. *Seemanta Institute of Pharmaceutical Sciences*, 1(1), 1–7.
14. Wang, L.V. (2004). Ultrasound-mediated biophotonic imaging: A review of acousto-optical tomography and photo-acoustic tomography. *Disease Markers*, 19, 123–138.
15. Singh, K. (2005). Nanotechnology in cancer detection and treatment. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 4, 583–584.

16. National Cancer Institute Web site. (2004). "Cancer Nanotechnology". Retrieved Jan 25, 2020, from <https://nano.cancer.gov/>.
17. Oylar, Ö. and Tekin, İ. (2011). Nanotechnology in cancer diagnosis and treatment. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 16(1), 147–154.
18. Erdoğan, A. and Özkan, A. (2013). Kanser tedavisinde ve tümör görüntülemesinde nanoteknolojik uygulamalar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 22(3), 426–440.
19. Şengel-Türk, C. and Hasçıçek, C. (2009). Polimerik nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemlerde yüzey modifikasyonu. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 38, 137–154.
20. Mura, S. and Couvreur, P. (2012). Nanotheranostics for personalized medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(13), 1394-1416.
21. Yang, J., Lee, C.H., Ko, H.J., Suh, J.S., Yoon, H.G., Lee, K., Huh, Y.M., Haam, S. (2007). Multifunctional magneto-polymeric nanohybrids for targeted detection and synergistic therapeutic effects on breast cancer. *Angewandte Chemie - International Edition*, 46(46), 8836–8839.
22. Liu, Y., Ibricevic, A., Cohen, J.A., Cohen, J.L., Gunsten, S.P., Fréchet, J.M., Walter, M.J., Welch, M.J., Brody, S.L. (2009). Impact of hydrogel nanoparticle size and functionalization on in vivo behavior for lung imaging and therapeutics. *Molecular Pharmaceutics*, 6(6), 1891–1902.
23. Lim, E.K., Huh, Y.M., Yang, J., Lee, K., Suh, J.S., Haam, S. (2011). PH-triggered drug-releasing magnetic nanoparticles for cancer therapy guided by molecular imaging by MRI. *Advanced Materials*, 23(21), 2436–2442.
24. Hyung, W., Ko, H., Park, J., Lim, E., Park, S.B., Park, Y.J., Yoon, H.G., Suh, J.S., Haam, S., Huh, Y.M. (2008). Novel hyaluronic acid (HA) coated drug carriers (HCDCs) for human breast cancer treatment. *Biotechnology and Bioengineering*, 99(2), 442–454.
25. Gatenby, R.A. and Gawlinski, E.T. (1996). A reaction-diffusion model of cancer invasion. *Cancer Research*, 56(24), 5745–5753.
26. Wickham, T.J. (2003). Ligand-directed targeting of genes to the site of disease. *Nature Medicine*, 9(1), 135–139.
27. Saltzman, W.M. (2001). Drug Delivery, Oxford University Press, New York, p.384.
28. Wang, Z., Niu, G., Chen, X. (2014). Polymeric materials for theranostic applications. *Pharmaceutical Research*, 31(6), 1358–1376.
29. Sezgin Bayındır, Z. and Yüksel, N. (2007). Pegilasyon: PEG konjugatlarının hazırlanması ve uygulamaları. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 36(4), 249–266.
30. Tüylek, Z. (2017). İlaç taşıyıcı sistemler ve nanoteknolojik etkileşim. *Bozok Medical Journal*, 7(3), 89–98.
31. Jackson, E.F., Esparza-Coss, E., Wen, X., Ng, C.S., Daniel, S.L., Price, R.E., Rivera, B., Charnsangavej, C., Gelovani, J.G., Li, C. (2007). Magnetic resonance imaging of therapy-induced necrosis using gadolinium-chelated polyglutamic acids. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 68(3), 830–838.

32. Vaidya, A., Sun, Y., Ke, T., Jeong, E.K., Lu, Z.R. (2006). Contrast enhanced MRI-guided photodynamic therapy for site-specific cancer treatment. *Magnetic Resonance in Medicine*, 25(9), 2002–2011.
33. Tan, M. and Lu, Z.-R. (2011). Integrin targeted MR imaging. *Theranostics*, 1, 83–101.
34. Haag, R. (2004). Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. *Angewandte Chemie - International Edition*, 43(3), 278–282.
35. Mitra, A., Nan, A., Line, B.R., Ghandehari, H. (2006). Nanocarriers for nuclear imaging and radiotherapy of cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 12(36), 4729–4749.
36. Portney, N.G. and Ozkan, M. (2006). Nano-oncology: Drug delivery, imaging, and sensing. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384(3), 620–630.
37. Kaida, S., Cabral, H., Kumagai, M., Kishimura, A., Terada, Y., Sekino, M., Aoki, I., Nishiyama, N., Tani, T., Kataoka, K. (2010). Visible drug delivery by supramolecular nanocarriers directing to single-platformed diagnosis and therapy of pancreatic tumor model. *Cancer Research*, 70(18), 7031–7041.
38. Nasongkla, N., Bey, E., Ren, J., Ai, H., Khemtong, C., Guthi, J.S., Chin, S.F., Sherry, A.D., Boothman, D.A., Gao, J. (2006). Multifunctional polymeric micelles as cancer-targeted, MRI-ultrasensitive drug delivery systems. *Nano Letters*, 6(11), 2427–2430.
39. Muthu, M.S., Leong, D.T., Mei, L., Feng, S.S. (2014). Nanotheranostics - application and further development of nanomedicine strategies for advanced theranostics. *Theranostics*, 4(6), 660–677.
40. Vijayakumar, M.R., Muthu, M.S., Singh, S. (2013). Copolymers of poly(lactic acid) and d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-based nanomedicines: Versatile multifunctional platforms for cancer diagnosis and therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(4), 529–543.
41. Liu, Y., Feng, L., Liu, T., Zhang, L., Yao, Y., Yu, D., Wang, L., Zhang, N. (2014). Multifunctional pH-sensitive polymeric nanoparticles for theranostics evaluated experimentally in cancer. *Nanoscale*, 6(6), 3231–3242.
42. Pan, G.-Y., Jia, H.-R., Zhu, Y.-X., Sun, W., Cheng, X.-T., Wu F.-G. (2018). Correction to cyanine-containing polymeric nanoparticles with imaging/therapy-switchable capability for mitochondria-targeted cancer theranostics. *ACS Applied Nano Materials*, 1(6), 2885–2897.
43. Akhter, S., Ahmad, M.Z., Ahmad, F.J., Storm, G., Kok, R.J. (2012). Gold nanoparticles in theranostic oncology: Current state-of-the-art. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 9(10), 1225–1243.
44. Xiao, Y., Hong, H., Matson, V.Z., Javadi, A., Xu, W., Yang, Y., Zhang, Y., Engle, J.W., Nickles, R.J., Cai, W., Steeber, D.A., Gong, S. (2012). Gold nanorods conjugated with doxorubicin and cRGD for combined anti-cancer drug delivery and PET imaging. *Theranostics*, 2(8), 757–768.
45. Sayiner, Ö. and Çomoğlu, T. (2016). Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 40(3), 62–79.

46. Saad, M., Garbuzenko, O.B., Ber, E., Chandna, P., Khandare, J.J., Pozharov, V.P., Minko, T. (2008). Receptor targeted polymers, dendrimers, liposomes: Which nanocarrier is the most efficient for tumor-specific treatment and imaging?. *Journal of Controlled Release*, 130(2), 107–114.
47. Taratula, O., Schumann, C., Naleway, M.A., Pang, A.J., Chon, K.J., Taratula, O. (2013). A multifunctional theranostic platform based on phthalocyanine-loaded dendrimer for image-guided drug delivery and photodynamic therapy. *Molecular Pharmaceutics*, 10(10), 3946–3958.
48. Sapra, P., Tyagi, P., Allen, T. (2005). Ligand-targeted liposomes for cancer treatment. *Current Drug Delivery*, 2(4), 369–381.
49. Zhao, Y.Z., Dai, D.D., Lu, C.T., Chen, L.J., Lin, M., Shen, X.T., Li, X.K., Zhang, M., Jiang, X., Jin, R.R., Li, X., Lv, H.F., Cai, L., Huang, P.T. (2013). Epirubicin loaded with propylene glycol liposomes significantly overcomes multidrug resistance in breast cancer. *Cancer Letters*, 330(1), 74–83.
50. Saesoo, S., Sathornsumetee, S., Anekwiang, P., Treetidnipa, C., Thuwajit, P., Bunthot, S., Maneeprakorn, W., Maurizi, L., Hofmann, H., Rungsardthong, R.U., Saengkrit, N. (2018). Characterization of liposome-containing SPIONs conjugated with anti-CD20 developed as a novel theranostic agent for central nervous system lymphoma. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 161, 497–507.
51. Wen, C.J., Zhang, L.W., Al-Suwayeh, S.A., Yen, T.C., Fang, J.Y. (2012). Theranostic liposomes loaded with quantum dots and apomorphine for brain targeting and bioimaging. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 1599–1611.
52. Al-Jamal, W.T. Al-Jamal, K.T, Tian, B., Lacerda, L., Bomans, P.H., Frederik, P.M., Kostarelos, K. (2008). Lipid - Quantum dot bilayer vesicles enhance tumor cell uptake and retention in vitro and in vivo. *ACS Nano*, 2(3), 408–418.
53. Al-Jamal, W.T. and Kostarelos, K. (2011). Liposomes: From a clinically established drug delivery system to a nanoparticle platform for theranostic nanomedicine. *Accounts of Chemical Research*, 44(10), 1094–1104.
54. Yong, K.T., Roy, I., Swihart, M.T., Prasad, P.N. (2009). Multifunctional nanoparticles as biocompatible targeted probes for human cancer diagnosis and therapy. *Journal of Materials Chemistry*, 19, 4655–4672.
55. Gao, X., Yang, L., Petros, J.A., Marshall, F.F., Simons, J.W., Nie, S. (2005). In vivo molecular and cellular imaging with quantum dots. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(1), 63–72.
56. Xu, G., Mahajan, S., Roy, I., Yong, K.T. (2013). Theranostic quantum dots for crossing blood-brain barrier in vitro and providing therapy of HIV-associated encephalopathy. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 140.
57. Huang, H.-K., Yan, J., Liu, P., Zhao, B.-Y., Cao, Y., Zhang, X.-F. (2017). A novel cancer nanotheranostics system based on quantum dots encapsulated by a polymer-prodrug with controlled release behaviour. *Australian Journal of Chemistry*, 70(12), 1302–1311.
58. Bagalkot, V., Zhang, L., Levy-Nissenbaum, E., Jon, S., Kantoff, P.W., Langer, R., Farokhzad,

- O.C. (2007). Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on Bi-fluorescence resonance energy transfer. *Nano Letters*, 7(10), 3065–3070.
59. Silindir, M., Erdoğan, S., Özer, A.Y., Maia, S. (2012). Liposomes and their applications in molecular imaging. *Journal of Drug Targeting*, 20(5), 401–415.
60. Cole, J.T. and Holland, N.B. (2015). Multifunctional nanoparticles for use in theranostic applications. *Drug Delivery and Translational Research*, 5(3), 295–309.
61. Pysz, M.A., Gambhir, S.S., Willmann, J.K. (2010). Molecular imaging: current status and emerging strategies. *Clinical Radiology*, 65(7), 500–516.
62. Kao, H., Lin, Y.Y., Chen, C.C., Chi, K.H., Tien, D.C., Hsia, C.C., Lin, M.H., Wang, H.E. (2013). Evaluation of EGFR-targeted radioimmuno-gold-nanoparticles as a theranostic agent in a tumor animal model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(11), 3180–3185.
63. Gambhir, S.S. (2002). Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nature Reviews Cancer*, 2(9), 683–693.
64. Chen, F., Hong, H., Zhang, Y., Valdovinos, H.F., Shi, S., Kwon, G.S., Theuer, C.P., Barnhart, T.E., Cai, W. (2013). In vivo tumor targeting and image-guided drug delivery with antibody-conjugated, radiolabeled mesoporous silica nanoparticles. *ACS Nano*, 7(10), 9027–9039.
65. Wang, C., Ravi, S., Garapati, U.S., Das, M., Howell, M., MallelaMallela, J., Alwarapan, S., Mohapatra, S.S., Mohapatra, S. (2013). Multifunctional chitosan magnetic-graphene (CMG) nanoparticles: A theranostic platform for tumor-targeted codelivery of drugs, genes and MRI contrast agents. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(35), 4396–4405.
66. Panchapakesan, B., Book-Newell, B., Sethu, P., Rao, M., Irudayaraj, J. (2011). Gold nanoprobe for theranostics. *Nanomedicine*, 6(10), 1787–1811.
67. Lee, S., Xie, J., Chen, X. (2010). Activatable molecular probes for cancer imaging. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(11), 1135–1144.
68. Lee, S., Xie, J., Chen, X. (2010). Peptide-based probes for targeted molecular imaging. *Biochemistry*, 49(7), 1364–1376.
69. Tyagi, S. and Kramer, F.R. (1996). Molecular beacons: Probes that fluoresce upon hybridization. *Nature Biotechnology*, 14(3), 303–308.
70. Gültekin, N., Karaoğlu, K., Küçükates, E. (2008). Hücrede apoptoz ve sağkalım mekanizmalarinin keşfedilmesi ve yeni potansiyel tedavi stratejileri. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 36(2), 120–130.
71. Kim, K. Lee, M., Park, H., Kim, J.-H., Kim, S., Chung, H., Choi, K., Kim, I.-S., Seong, B.L., Kwon, I.C. (2006). Cell-permeable and biocompatible polymeric nanoparticles for apoptosis imaging. *Journal of the American Chemical Society*, 128(11), 3490–3491.
72. Lee, S., Choi, K.Y., Chung, H., Ryu, J.H., Lee, A., Koo, H., Youn, I.C., Park, J.H., Kim, I.S., Kim, S.Y., Chen, X., Jeong, S.Y., Kwon, I.C., Kim, K., Choi, K. (2011). Real time, high resolution video imaging of apoptosis in single cells with a polymeric nanoprobe. *Bioconjugate Chemistry*, 22(2), 125–131.



73. Huang, X., Swierczewska, M., Choi, K.Y., Zhu, L., Bhirde, A., Park, J., Kim, K., Xie, J., Niu, G., Lee, K.C., Lee, S., Chen, X. (2012). Multiplex imaging of an intracellular proteolytic cascade by using a broad-spectrum nanoquencher. *Angewandte Chemie - International Edition*, 51(7), 1625–1630.
74. Chen, Y. Xianyu, Y., Wu, J., Yin, B., Jiang, X. (2016). Click chemistry-mediated nanosensors for biochemical assays. *Theranostics*, 6(7), 969–985.
75. Brennan, J.L., Hatzakis, N.S., Tshikhudo, T.R., Dirvianskyte, N., Razumas, V., Patkar, S., Vind, J., Svendsen, A., Nolte, R.J., Rowan, A.E., Brust, M. (2006). Bionanoconjugation via click chemistry: The creation of functional hybrids of lipases and gold nanoparticles. *Bioconjugate Chemistry*, 17(6), 1373–1375.
76. Cutler, J.I., Zheng, D., Xu, X., Giljohann, D.A., Mirkin, C.A. (2010). Polyvalent oligonucleotide iron oxide nanoparticle “click” conjugates. *Nano Letters*, 10(4), 1477–1480.
77. Chen, L., Li, H., He, H., Wu, H., Jin, Y. (2015). Smart plasmonic glucose nanosensors as generic theranostic agents for targeting-free cancer cell screening and killing. *Analytical Chemistry*, 87(13), 6868–6874.
78. Xia, Z., Xing, Y., So, M.K., Koh, A.L., Sinclair, R., Rao, J. (2008). Multiplex detection of protease activity with quantum dot nanosensors prepared by intein-mediated specific bioconjugation. *Analytical Chemistry*, 80(22), 8649–8655.
79. Wang, Q., Wang, C., Wang, X., Zhang, Y., Wu, Y., Dong, C., Shuang, S. (2019). Construction of CPs@MnO<sub>2</sub>-AgNPs as a multifunctional nanosensor for glutathione sensing and cancer theranostics. *Nanoscale*, 11, 18845–18853.
80. Perez, J.M., Josephson, L., Weissleder, R. (2004). Use of magnetic nanoparticles as nanosensors to probe for molecular interactions. *ChemBioChem*, 5(3), 261–264.
81. Vogenberg, F.R., Barash, C.I., Pursel, M. (2010). Personalized medicine - Part 1: Evolution and development into theranostics. *Pharmacy and Therapeutics*, 35(10), 560–576.
82. Bamrungsap, S., Zhao, Z., Chen, T., Wang, L., Li, C., Fu, T., Tan, W. (2012). Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomedicine London England*, 7(8), 1253–1271.
83. Sinha, R., Kim, G.J., Nie, S., Shin, D.M. (2006). Nanotechnology in cancer therapeutics: Bioconjugated nanoparticles for drug delivery. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(8), 1909–1917.
84. Farokhzad, O.C., Langer, R. (2009). Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*, 3(1), 16–20.