



**Kanser Tedavisinde ve  
Tümör Görüntülemesinde  
Nanoteknolojik Uygulamalar**  
Nanotechnological Applications in  
Cancer Treatment and Tumor Imaging

Ayşe Erdoğan<sup>1</sup>, Aysun Özkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Antalya, Turkey

**ABSTRACT**

Nanotechnology which is used in many sectors from cosmetics to pharmaceuticals, from paints industry to biotechnology, continue to benefit from the efforts of cancer treatment. Cancer cells can be killed with nanoparticles applications in some studies which have been approved and are being tested in the world. Applications with a special carrier systems which is developed using nanotechnology, do not affect healthy cells but kill cancer cells is possible now. Recent developments in cancer nanotechnology provide new tools to researchers in both tumor imaging and treatment of cancer. This technology led to the development of nanoparticles which can be used in oncology and can be conjugated with more than one functional molecule simultaneously including tumor-specific ligands, antibodies, anti-cancer drugs and imaging probes. Those nanoparticles are smaller than cancer cells. They can be transferred easily through blood vessels and interact with targeted tumor-specific proteins both on the surface and inside of cancer cells. High cancer treatment success can be achieved with drug delivery systems using nanoparticles target to tumor cells develop at much lower drug doses.

**Key words:** Cancer, nanoparticle, tumor imaging.

**ÖZET**

Kozmetikten ilaca, boya sanayisinden biyoteknolojiye kadar pek çok sektörde kullanılan nanoteknolojiden kanser tedavisinde de yararlanma çabaları sürmektedir. Dünyada onaylanmış ve deneme aşamasında olan bazı çalışmalarda, nanopartiküller vasıtasıyla kanserli hücreler öldürebilmektedir. Nanoteknoloji kullanılarak geliştirilen özel taşıyıcı sistemler sayesinde sağlıklı



hücelere etki etmeyen ancak kanser hücrelerini öldüren uygulamalar artık mümkün olabilmektedir. Kanser nanoteknolojisindeki son gelişmeler hem tümör görüntülemesinde ve hem de kanser tedavisinde araştırmacılara yeni araçlar sağlamaktadır. Bu teknoloji, tümöre özgü ligandlar, antikolar, antikanser ilaçları ve görüntüleme problemleri dahil olmak üzere aynı anda birden fazla fonksiyonel molekül ile konjuge edilebilen ve onkolojide kullanılabilen nanopartiküllerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu nanopartiküller kanser hücrelerinden daha küçüktürler. Bunlar kolaylıkla kan damarları vasıtasıyla aktarılabilirler ve kanser hücrelerinin hem yüzeyindeki hem de içindeki hedef aldıkları tümöre-özümlü proteinler ile etkileşime geçebilirler. Tümör hücrelerini hedef alan nanopartikülleri kullanan ilaç dağıtım sistemleri ile çok daha düşük ilaç dozlarıyla kanser tedavisinde yüksek başarı elde edilebilir..

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, nanopartikül, tümör görüntüleme.

## Giriş

Partikül büyüklükleri 10–1000 nm arasında değişen çözünmüş, hapsedilmiş veya adsorbe haldeki etkin maddeyi açığa çıkaran, doğal ya da sentetik yapıdaki polimerlerle hazırlanan katı kolloidal polimerik partiküller sistemlere “nanopartiküller” denilmektedir<sup>1</sup>. Nanoteknoloji, ya yeni nanoyapılar tasarlayıp sentezlemeyi, ya da nanoyapılara yeni olağanüstü özellikler kazandırmayı ve bu özellikleri yeni işlevlerde kullanmayı amaçlar<sup>2</sup>. Son yıllarda biyomedikal ve tıp alanlarında başta olmak üzere nanobiyoteknolojinin insanların yararına kullanılmasına yönelik çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalara örnek olarak, tıp alanında daha etkin ve hedefe yönlendirilmiş ilaçlar üretilmeye başlanmasını, sağlıklı hücelere zarar vermeden kanserli dokuları yok etme yöntemlerini, etkin tıbbi görüntüleme yöntemlerini ve cerrahi alanda kullanılan nanorobotları gösterebiliriz.

Bu derlemede kanser tedavisinde ilaç taşımada ve tümör görüntülenmesinde kullanılan nanopartikül çeşitleri ile ilgili bilgiler verilecek ve son yıllarda bu konularda yapılmış olan çalışmalar gözden geçirilecektir.

## Kanser Nanoteknolojisi

Kanser nanoteknolojisi, fen, mühendislik ve tıp ile birleşerek, insanlığa kanserle savaşmak için yeni araçlar sağlayan disiplinler arası bir alandır. Nanotıbbın belirli bir alanı olan kanser nanoteknolojisi, tıbbi (onkolojik) uygulamalarda yararlı-benzersiz özellikler gösteren nanopartiküllere dayanmaktadır. Tıpta kullanılan nanopartiküllerin 5–200 nm boyutları

moleküler seviyede biyolojik sistemler ile benzersiz etkileşime olanak verir. Kanserde nanoteknoloji uygulamaları moleküler tümör görüntüleme, erken teşhis, moleküler tanı, hedeflendirilmiş tedavi ve kanser biyoinformatiğidir.

## Terapötik Maddelerin Nanopartiküller ile Hedefli Dağıtımı

Tümör dokularına nanopartiküller ile kanser ilaçlarının dağıtımını pasif ya da aktif hedefleme ile sağlanabilir.

### Pasif Hedefleme

Anjiyogenez tümörün ilerleyebilmesi için çok önemlidir. Tümör dokularındaki anjiyojenik kan damarları, normal dokularda bulunanlardan farklı olarak bitişindeki endotel hücreleri ile arasında 600–800 nm genişliğinde boşluklara sahiptir<sup>3,4</sup>. Bu kusurlu damar yapısı nanopartiküllerin bu boşluklardan geçişine izin verir ve böylece nanopartiküller tümör dokularının içerisinde birikebilir<sup>5</sup>.

### Aktif Hedefleme

Pasif hedeflemede, yüksek ozmotik basınç ilacın hücrelerden dışarı çıkmasına neden olabilir ve tümör dokusunun bazı bölümlerine ilacın yeniden dağıtılması gerekebilir. Bu sınırlamanın üstesinden gelmek için alternatif bir strateji, nanopartiküllere bir hedefleme ligandının ya da antikorunun konjuge edilmesidir<sup>6</sup>.

## Tümör Hücrelerine İlaç Dağıtımında Kullanılan Nanopartiküller

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etkilerini optimize etmek ve yan etkilerini azaltmak için ilaç dağıtımını kanser tedavisinde önemlidir. Nanopartiküllere dayalı çeşitli nanoteknolojiler tümörlere ilaç dağıtımını kolaylaştırabilir ve ilaç etkinliğini arttırabilirler<sup>7,8</sup>. Kanser tedavisinde ilaç taşımada kullanılan nanopartiküller; hidrojeller, miseller, lipozomlar, dendrimerler, nanohücreler ve nanotüplerdir.

Nanopartiküller polimer, metal, seramik gibi malzemelerden oluşabilirler. Nanopartiküller, üretimlerinde kullanılan farklı yöntem ve malzemelerden dolayı çeşitli şekil ve boyutlarda olabilirler. Bunlarda nanopartiküllerin farklı özelliklere sahip olmalarına neden olurlar.

## I. Hidrojeller

Hidrojeller, ilaç ve terapötik protein dağıtımında hidrofobik polisakkaritleri kullanan bir teknolojidir. Kolesterol pullulanını (pullulan, maltotrioz birimleri içeren bir polisakkarit polimeri olup, *Aureobasidium pullulans* tarafından nişastadan elde edilir) kullanan yeni sistemler büyük umutlar vaat etmektedir. Pullulan dışarıda olacak şekilde dört kolesterol molekülü hidrofobik çekirdeği oluşturmak üzere kendiliğinden bir araya gelirler<sup>9</sup>.

**Tablo.1. Klinik Çalışmalarda Değerlendirilen Polimerik Misellerin Formülasyonları<sup>18</sup>**

Formülasyon	Nanopartikülü oluşturan polimerler	Taşıdığı ilaç
Genexol-Pm	poli (etilen glikol)- poli (D, L laktid)	Paklitaksel
NK105	poli (etilen glikol)-poli(aspartik asit)	Paklitaksel
NC-6004	poli (etilen glikol)-poli(glutamik asit) (Sisplatin)	Sisplatin
NC-4016	poli (etilen glikol)- poli(glutamik asit)(dikloro(1,2 diaminocydoheksan)platinum II	dikloro(1,2diaminocydoheksan)platinum II
NK012	poli (etilen glikol)- poli(glutamik asit)(7-metil-10 hidroksi kamptotesin)	7-metil-10 hidroksi kamptotesin
NK911	poli (etilen glikol)-poli(aspartik asit) (doksorubisin)	doksorubisin
SP1049C	Pluronic L61, F127/ 2-metiloxirane, poli (etilen oksit)-blok-poli (propilen oksit) blok poli (etilen oksit)	doksorubisin

Akrilik polimerlerine çapraz bağlanmış polietilen glikol yapısında olan kurkumin taşıyan pH duyarlı biyolojik olarak parçalanabilen pasif hedeflenmiş hidrojellerin serviks kanseri hücreleri (HeLa) tarafından daha fazla alındıkları ortaya konmuştur. Böylelikle artmış antiproliferatif etkiye sahip oldukları ve daha fazla apoptozisi uyardıkları gösterilmiştir. Ayrıca hidrojel ile taşınan kurkuminin sudaki çözünürlüğünün serbest kurkuminin dimetil sülfoksit'deki (DMSO) çözünürlüğünden daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>10</sup>. Poli(etilen glikol)-b-poli(ε-kaprolakton)siklodekstrin yapısında olan doksorubisin taşıyan pasif hedeflenmiş hidrojellerin insan mesane kanseri (EJ) hücrelerinin büyümesini inhibe ettikleri gösterilmiştir<sup>8</sup>. Polietilen glikol ve F3 peptitleri konjuge edilmiş Coomassie Blue moleküllerine kovalent bağlı poliakrilamid yapısında olan aktif hedeflenmiş hidrojellerin uzun in vivo dolaşım süresine

sahip oldukları bulunmuştur. Ayrıca beyin tümörlerinin görüntülenmesinde de kullanılabilecekleri gösterilmiştir<sup>11</sup>.

Glisinat, karboksilik asit poli (organofosfazen) yapısında olan kamptotesin taşıyan pasif hedeflenmiş hidrojellerin insan akciğer kanseri hücre dizisinde (A549) ve üç farklı insan kolon kanseri hücre dizisinde (DLD-1, HCT 116 ve HT-29) sitotoksik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca in vivo'da kolon tümör büyümesini serbest kamptotesine göre daha etkili bir şekilde inhibe ettikleri gösterilmiştir<sup>12</sup>. 5-metil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)-[1,3]-5-dioksanmetil metakrilat yapısında olan paklitaksel taşıyan pasif hedeflenmiş hidrojellerin insan akciğer kanseri (A549) hücrelerinde sitotoksik etki gösterip, boş hidrojellerin hiçbir sitotoksik etki göstermediği bulunmuştur. Böylece ilaç yüklü hidrojellerin neden olduğu sitotoksitenin nedeninin tamamen ilaç salınımla ilgili olduğu ortaya konmuştur<sup>13</sup>.

## II. Miseller

Miseller, amfilik polimerlerin küresel moleküler demetleridir. Misellerin çekirdekleri hidrofobik ilaçlara yer sağlarken, kabukları miseli suda çözünür hale getirir. Böylece zayıf çözünür içeriğin dağıtımına izin veren hidrofilik bir yapıdadır.

Poli(eten glikol) ile çevrilmiş biyoyumlu (misel ile hücre-doku etrafında hiçbir şekilde bir reaksiyon oluşmaması), stabilize, kamptotesin taşıyan pasif hedeflenmiş miseller tümörlerde yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamıştır. Bununla birlikte sağlıklı dokularda serbest kamptotesine göre daha az ilaç toksisitesine neden olmuştur<sup>14</sup>. Metoksipoli(eten glikol)-blok-poli(L-glutamik asit) yapısında olan sisplatin taşıyan pasif hedeflenmiş misellerin serviks kanseri hücrelerinde (HeLa) ve akciğer kanseri hücrelerinde (A549) hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. In vivo'da serbest sispatine göre artmış kan dolaşım sürelerinin olduğu bulunmuştur<sup>15</sup>. Tat peptidi bağlı metoksipoli (eten glikol) (MPEG) / polikaprolakton (PCL) diblok kopolimer yapısında Vasküler Endotel Büyüme Faktörü'ne aktif hedeflenmiş küçük interfering RNA (siRNA) taşıyan misellerin in vivo'da yüksek antitümör etkiye sahip oldukları ortaya konmuştur. Böylelikle gen susturulmasında terapötik siRNA taşıyıcıları olarak kullanılabilecekleri gösterilmiştir<sup>16</sup>.

Poli(eten glikol)-b-poli(N-(2-hidroksipropil) metakrilamid dilaktat)co-(N-(2-hidroksipropil)-metakrilamid co-histidin) ve poli (eten glikol)-b-poli(D, L-laktid) diblok kopolimer yapısında rapamisin taşıyan pasif hedeflenmiş misellerin kolon tümörlü farelerde antitümör etkiye, kolorektal karsinom hücrelerinde (HCT 116) sitotoksik etkiye sahip oldukları ve yüksek oranda

apoptozisi uyardıkları gösterilmiştir. Fakat serbest rapamisinini böyle bir etkisinin olmadığı görülmüştür<sup>17</sup>. SP1049C, NC6004, NC4016, NK105, NK1012 NK911 ve Genexol-PM gibi miseller klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Tablo 1)<sup>18</sup>.

Misellerin ilaç taşımada kullanılan diğer nanopartiküllere göre daha düşük toksisiteye sahip olma, artmış ilaç çözünürlüğü ve dolaşım yarı ömrü gibi avantajları vardır.

### III. Lipozomlar

Lipozomlar, sulu bir merkezi alanı çevreleyen kendiliğinden bir araya gelen küresel, kapalı kolloidal, çift katlı lipit tabakalardır. Lipozomlar, nanopartiküllerin ilaç taşıma amaçlı kullanılmasında en çok çalışılan formülasyondur.

İlk yapılan lipozomlar, modifiye edilmemiş fosfolipid yüzeylere sahip oldukları için makrofajlar tarafından tanınıp alınıyorlardı. Bu da dolaşımdan hızlı bir şekilde temizlenmelerine neden oluyordu. Bu özellik, solid tümörlere lipozomal ilaçların dağıtımını engellemektedir<sup>19</sup>.

**Tablo.2. Piyasada Bulunan Lipozomal Formülasyonlar<sup>3,19-21</sup>**

Bileşen	İsim
Lipozomal daunorobisin	DaunoXome
Gizli lipozomal doksorubisin	Doxil/Caelyx
Lipozomal doksorubisin	Myocet

Günümüzde geliştirilmeye çalışılan lipozomal ilaçların makrofaj tanınmasından kaçabilecek özellikte olmalarına dikkat edilmektedir. Yüzeyi modifiye edilmiş lipozomlar genellikle lipozom yüzeyine eklenmiş hidrofilik karbonhidrat veya polimerlere sahiptirler<sup>19,22</sup>. Bu yüzey modifikasyonu dolaşımdan hızlı temizlenme sorunu çözüp, lipozomlara kanda belirgin bir şekilde artan yarı ömür sağlamıştır.

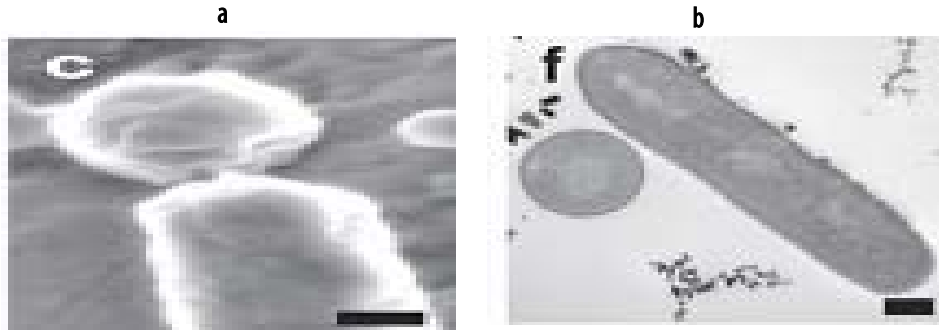
Kolesterol ve hyaluronan yapısında olan doksorubisin taşıyan CD44 antijenine aktif hedeflenmiş lipozomların melanom hücrelerinde serbest doksorubisinden daha fazla sitotoksik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir<sup>23</sup>. 1,2-Dioleoyl-3-trimetilamonyum propan kolesterol yapısında olan siRNA taşıyan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü'ne aktif hedeflenmiş (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü antikoru ile) lipozomların EGFR'yi aşırı eksprese eden MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde hedeflenmemiş lipozomlara göre daha etkili gen susturması yaptıkları gösterilmiştir<sup>24</sup>. Polietilen glikol-distearoilfosfatidiletanolamin yapısında olan daunorubisin taşıyan pasif hedeflenmiş

lipozomların serbest daunorubisine göre meme kanseri kök hücreleri (MCF-7) tarafından daha fazla alındıkları bulunmuştur. Ayrıca pro-apoptotik Bax proteinini aktive ettikleri, mitokondrial membran potansiyelini bozdukları, mitokondri geçiş porlarını açıp, sitokrom c'nin salınımına yol açarak kaspaz 9 ve 3 kaskadını başlattıp apoptozisi uyardıkları gösterilmiştir<sup>25</sup>.

#### IV. Dendrimerler

Dendrimer tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler ilaç kapsülleme üzerine odaklanmıştır. Ancak, dendrimerler ile taşınan ilaçların salınımını kontrol etmek zordur. Doğrusal polimerler içermelerinden dolayı davranışları farklıdır. Dendrimerlerin artmış dolaşım süresine sahip olmaları ilaç taşıma da avantaj sağlamaktadır.

Oksitlenmiş polietilen yapısında olan doksorubisin taşıyan pasif hedeflenmiş dendrimerlerin kolon kanseri hücrelerinde serbest doksorubisinden 10 kat daha fazla sitotoksik etkiye sahip oldukları bulunmuştur. In vivo'da kanser hücreleri tarafından 9 kat daha fazla alınarak tümör boyutunun küçülmesine ve 60 gün sonunda farelerin tamamen hayatta kalmasına neden oldukları gösterilmiştir<sup>26</sup>.



Şekil.1. a. Parental *E.Coli* den Tomurcuklanan Nanohücre. b. *L.Monocytogenes*'den Elde Edilen Nanohücre ve Parental Hücre<sup>29</sup>

Folat-dekstran ve galaktoz-bağlantılı poli (propilen imin) yapısında olan paklitaksel taşıyan aktif hedeflenmiş dendrimerlerin HeLa ve SiHa (insan servikal kanser hücreleri) hücrelerinde serbest paklitakselden daha fazla sitotoksik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir<sup>27</sup>. 5 poli (amido amin) yapısında olan altın taşıyan dendrimerlerin uzun dolaşım süresine sahip

oldukları ve bilgisayarlı tomografide moleküler görüntüleme probu olarak kullanılabilirleri gösterilmiştir<sup>28</sup>.

## V. Nanohücreler

Bakteriler normalde sitoplazmalarının merkezinden bölünürler. MacDiarmid adlı araştırmacının çalışma grubu bakterileri sitoplazmalarının uç bölgelerinden bölünmeye zorlamanın bir yolunu buldular. Böylelikle her bölünmede bakterilerin sitoplazmalarından oluşan küçük tomurcuklardan 400 nm nanohücreleri üretmeyi başardılar (Şekil 1)<sup>29</sup>.

Nanohücreler cansız olup bakteri gibi gözükp kromozom taşıyorlar. Kanser hücrelerinin zarları üzerindeki özel reseptörlere antikolarla nanohücrelerin aktif hedeflenmesi, nanohücrelerin endositozu ve içerdikleri ilacın salınımıyla sonuçlanır. Nanohücreler sert bir zara sahip olduklarından enjekte edildiklerinde bozulmayıp taşıdıkları ilaçları başarılı bir şekilde hedef bölgeye taşıyabiliyorlar.

Tümör büyümesinin gerilemesi için nanohücreler ile verilen ilaçların dozları serbest ilaç dozundan yaklaşık 1000 kat daha azdır. *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*)'dan oluşturulan CD3 T hücre yüzey reseptörüne aktif hedeflenmiş nanohücrelere çok az miktarda doksorubisin yüklenmesine rağmen köpek lenfomasında önemli derecede tümör büyümesini geriletği ve önlendiği gösterilmiştir. Azaltılmış doz toksisiteyi sınırlamak için önemli bir faktördür<sup>29</sup>. siRNA taşıyan nanohücrelerin hem 5-fluorourasil hem de irinotekan (Camptosar) dirençli MDR1 genini aşırı ifade eden Caco2 kolon kanseri hücrelerinde ilaç direnç genlerini susturduğu gösterilmiştir. Böylelikle bu nanohücreler ile ilaç direncinin geriye çevildiği ortaya konmuştur<sup>30</sup>. Bakterilerden oluşturulmuş paklitaksel taşıyan EGFR'ye aktif hedeflenmiş nanohücrelerin faz I çalışmalarında güvenilirliği denenmiş ve bu çalışmanın faz II çalışmaları ile devam edeceği belirtilmiştir. Bu çalışma ile nanohücreler ilk defa insanlar üzerinde denenmiştir<sup>31</sup>.

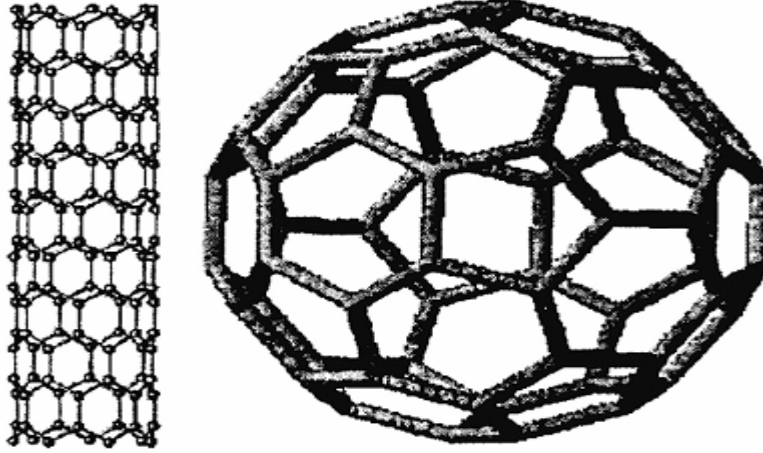
## VI. Nanotüpler

İlaç moleküllerini doğrudan antikolarla eklemek mümkündür. Fakat birden fazla ilaç molekülünün bir antikora eklenmesinde kullanılan kimyasal bağlar antikoların hedefleme yeteneğini önemli ölçüde sınırlamaktadır. Tümör hedefleyen karbon nanotüplere tümöre özgü antikoların birçok kopyası kovalent olarak takılabilmektedir (Şekil 2a)<sup>32</sup>.

a

b





Şekil.2. a.Nanotüp b.Fullerene

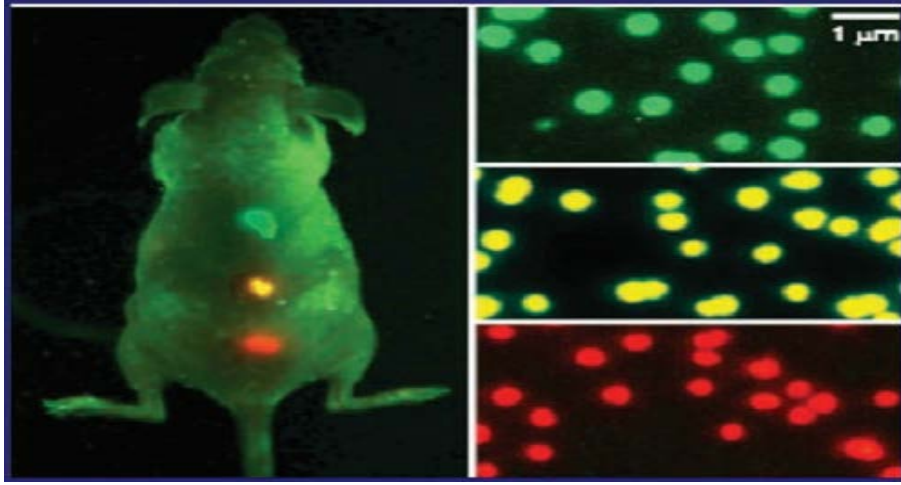
1996 yılında Richard Smalley öncülüğündeki araştırmacılara Nobel Kimya ödülü kazandıran fullerenelerde (C60) tümör hedefleyen antikolar bağlanabilirler. Bununla birlikte taksol gibi birçok kanser ilacı ile de yüklenebilmektedirler (Şekil 2b)<sup>33</sup>.

Poliyetenimin yapısında olan folat reseptörüne aktif hedeflenmiş dosetaksel taşıyan fullerenelerin sağlıklı organlarda bir toksik etki göstermedikleri ortaya konmuştur. Ayrıca prostat tümörleri tarafından 7.5 kat daha fazla alındıkları ve yüksek antitümör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu sonuçlar bu fullerenelerin sahip oldukları yüksek tedavi etkinliği ve çok az yan etki ile ileri de kanser tedavisine umut olabileceklerini göstermiştir<sup>34</sup>.

Poliyeten glikol ile çevrilmiş ve paklitaksel taşıyan pasif hedeflenmiş karbon nanotüpler meme tümör hücreleri tarafından oldukça fazla alınarak tümör boyutunu küçülttükları gösterilmiştir<sup>35</sup>.

## Tümör Görüntülenmesinde Kullanılan Nanopartiküller

Kanser hücrelerini saptama özgülüğünü arttırmak için olan moleküler görüntüleme stratejisi; hedef molekülleri tanıyıp etkileşebilen ligandlar tarafından yönlendirilen görüntüleme problemlerinin özellikle kanser hücreleri tarafından üretilen biyomarker molekülleri görüntülenmesidir. 10–100 nm boyutlarındaki nanopartiküller küçük moleküler görüntüleme ajanlarında olmayan uzun dolaşım süresine sahiptirler.



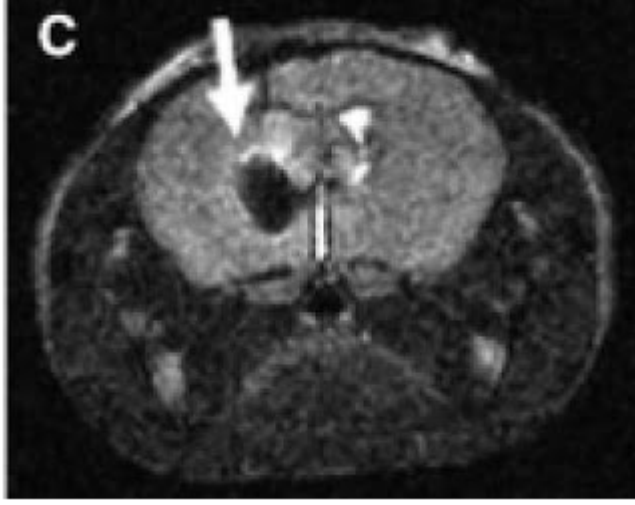
Şekil.3. Yüzeyleri Antikorla Modifiye Edilmiş İki Değişik Boyuttaki Kuantum Noktalarının Kullanılmasıyla Vücut İçi Derin Dokulardaki Kanserli Dokunun Görüntülenmesi<sup>36</sup>

### I. Kuantum Nokta Nanopartikülleri

Yarı iletken kuantum noktaları (QDs) nanometre ölçeğinde, gelişmiş sinyal parlaklığı ve kararlılığı ile eşsiz optik ve elektronik özellikleri olan parçacıklardır. Farklı dalga boyları yayan kuantum noktaları ile birden fazla tümör belirtecinin aynı anda görüntülenmesi ve izlenmesi mümkündür. Bu da kanser hücrelerini saptama özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmaktadır (Şekil 3).

MUC1 musin proteinine aktif hedeflenmiş kuantum nokta nanopartiküllerin yumurtalık kanseri hücrelerinin görüntülenmesinde<sup>37</sup>, HER2 reseptörlerine aktif hedeflenmiş kuantum nokta nanopartiküllerin HER2/neu pozitif meme tümör hücrelerinin görüntülenmesinde<sup>38</sup>, Tümör-ilişkili glikoprotein 72'ye (TAG-72) aktif hedeflenmiş kuantum nokta nanopartiküllerin mide kanseri hücrelerinin görüntülenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>39</sup>.

Kadmiyum, kuantum nokta nanopartiküllerin temel bileşenidir. Kadmiyumun toksisitesi üzerindeki bazı endişeler gelecekteki kuantum nokta nanopartiküllerin klinik uygulamasını belirsiz yapmaktadır.



**Şekil.4. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörüne Aktif Hedeflenmiş Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartikül Kullanılarak Beyin Tümörünün Görüntülenmesi<sup>45</sup>**

## II. Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartiküller

Süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller manyetik rezonans görüntüleme kontrast ajanı olarak kanser hücrelerinin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Demir oksit nanopartiküller düşük toksisiteye sahip olup, kanda uzun süre tutulabilirler ve biyolojik olarak genellikle parçalanabilirler<sup>40,41</sup>.

**Tablo.3. Piyasalarda Olan Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartikül Formülasyonları<sup>44</sup>**

Bileşik	Ticari adı	Kaplama maddesi
Ferristene (OMP)	Abdoscan	Stiren divinilbenzen
Ferumoxsil (AMI-121)	GastroMARK Lumirem	Siloksan
Ferumoxide (AMI-25)	Feridex Endorem	Dekstran

Folat reseptörüne aktif hedeflenmiş demir oksit nanopartiküllerin tümör görüntülenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir<sup>42</sup>. Demir oksit nanopartiküllerin çeşitli formları klinik çalışmalarda denenmiş ve insan kullanımı için güvenli oldukları kanıtlanmıştır (Tablo 4)<sup>42,43</sup>.

## Sonuç

Kanser nanoteknolojisindeki hızlı ve umut verici gelişmeler ilgi çekmektedir. Fizikçiler, kimyagerler, mühendisler, biyologlar ve klinisyenler kanser teşhis ve tedavisinde kullanılabilecek yeni ve etkili nanosistemleri geliştirmeye devam etmektedirler. Bu teknoloji sayesinde yakın gelecekte bu tür ölümcül hastalıkların kesin tedavisine yönelik yaklaşımların geliştirilmesine bir adım daha yaklaşılabilecektir.

## Kaynaklar

1. Şengel-Türk CT, Haşçıçek C. Polimerik nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemlerde yüzey modifikasyonu. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2009; 38:137-54.
2. Çıracı S. Nanobilim ve nanoteknoloji de Türkiye'nin bir mükemmeliyet merkezi. *Bilim ve Teknik Dergisi* 2006; 469 (ek):2-4.
3. Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 2004; 303:1818-22.
4. Torchilin V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011; 63:131-5.
5. Torchilin VP. Passive and active drug targeting: drug delivery to tumors as an example. *Handb Exp Pharmacol*. 2010; 197:3-53.
6. Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release* 2010; 148:135-46.
7. Lammers T, Hennink WE, Storm G. Tumour-targeted nanomedicines: principles and practice. *Br J Cancer*. 2008; 99:392-7.
8. Zhu W, Yanli L, Lixin L, Yongming C, Fu X. Supramolecular hydrogels as a universal scaffold for stepwise delivering Dox and Dox/cisplatin loaded block copolymer micelles. *Int J Pharmaceut*. 2012; 437:11-9.
9. Singh R, Lillard JW Jr. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Exp Mol Pathol*. 2009; 86:215-23.
10. Deepa G, Thulasidasan AKT, Anto RJ, Pillai JJ, Kumar GSV. Cross-linked acrylic hydrogel for the controlled delivery of hydrophobic drugs in cancer therapy. *Int J Nanomed*. 2012; 7:4077-88.
11. Nie G, Hah HJ, Kim G, Lee YEK, Qin M, Ratani TS et al. Hydrogel nanoparticles with covalently linked coomassie blue for brain tumor delineation visible to the surgeon. *Small* 2012; 8: 884-91.
12. Song SC, Cho JK, Chun CJ, Kuh HJ. Injectable poly(organophosphazene)-camptothecin conjugate hydrogels: Synthesis, characterization, and antitumor activities. *Eur J Pharm Biopharm*. 2012; 81:582-90.

13. Zubris KAV, Colson YL, Grinstaff MW. Hydrogels as intracellular depots for drug delivery. *Mol Pharmaceut.* 2012; 9:196-200.
14. Koo YEL, Fan W, Hah H, Xu H, Orringer D, Ross B et al. Photonic explorers based on multifunctional nanoplatfoms for biosensing and photodynamic therapy. *Appl Optics* 2007; 46:1924-30.
15. Song WT, Li MQ, Tang ZH, Li QS, Yang Y, Liu HY et al. Methoxypoly(ethylene glycol)-block-poly(L-glutamic acid)-loaded cisplatin and a combination with iRGD for the treatment of non-small-cell lung cancers. *Macromol Biosci.* 2012; 12:1514-23.
16. Kanazawa T, Sugawara K, Tanaka K, Horiuchi S, Takashima Y. Suppression of tumor growth by systemic delivery of anti-VEGF siRNA with cell-penetrating peptide-modified MPEG-PCL nanomicelles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012; 81:470-7.
17. Chen YC, Lo CL, Lin YF, Hsiue GH. Rapamycin encapsulated in dual-responsive micelles for cancer therapy. *Biomaterials.* 2013; 34:1115-27.
18. Gong J, Chen M, Zheng Y, Wang S, Wang Y. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. *J Control Release* 2012; 159:312-23.
19. Sarpa P, Tyagi P, Allen TM. Ligand-targeted liposomes for cancer treatment. *Curr Drug Deliv.* 2005; 2: 369-81.
20. Fassas A, Anagnostopoulos A. The use of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46:795-802.
21. Charrois GJ, Allen TM. Drug release rate influences the pharmacokinetics, biodistribution, therapeutic activity, and toxicity of pegylated liposomal doxorubicin formulations in murine breast cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1663:167-77.
22. Zhao YZ, Dai DD, Lu CT, Chen LJ, Lin M, Shen XT et al. Epirubicin loaded with propylene glycol liposomes significantly overcomes multidrug resistance in breast cancer. *Cancer Lett.* 2012; 330:74-83.
23. Eliaz RE, Nir S, Marty C, Szoka FC Jr. Determination and modeling of kinetics of cancer cell killing by doxorubicin and doxorubicin encapsulated in targeted liposomes. *Cancer Res.* 2004; 64: 711-18.
24. Gao J, Liu W, Xia Y, Li W, Sun J, Chen H et al. The promotion of siRNA delivery to breast cancer overexpressing epidermal growth factor receptor through anti-EGFR antibody conjugation by immunoliposomes. *Biomaterials.* 2011; 32:3459-70.
25. Zhang L, Yao HJ, Yu Y, Zhang Y, Li RJ, Ju RJ et al. Mitochondrial targeting liposomes incorporating daunorubicin and quinacrine for treatment of relapsed breast cancer arising from cancer stem cells. *Biomaterials.* 2012; 33:565-82.

26. Lee CC, Gillies ER, Fox ME, Guillaudeu SJ, Fréchet JM, Dy EE et al. A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C-26 colon carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* 2006; 103:16649-54.
27. Kesharwani P, Tekade RK, Gajbhiye V, Jain K, Jain NK. Cancer targeting potential of some ligand-anchored poly(propylene imine) dendrimers: a comparison . *Nanomedicine.* 2011; 7:295-304.
28. Wang H, Zheng LF, Guo R, Peng C, Shen MW, Shi XY et al. Dendrimer-entrapped gold nanoparticles as potential CT contrast agents for blood pool imaging . *Nanoscale Res Lett.* 2012; 7:190.
29. MacDiarmid JA, Mugridge NB, Weiss JC, Phillips L, Burn AL, Paulin RP et al. Bacterially derived 400 nm particles for encapsulation and cancer cell targeting of chemotherapeutics. *Cancer Cell.* 2007; 11:431-45.
30. MacDiarmid JA, Amaro-Mugridge NB, Madrid-Weiss J, Sedliarou I, Wetzel S, Kochar K et al. Sequential treatment of drug-resistant tumors with targeted minicells containing siRNA or a cytotoxic drug. *Nat Biotechnol.* 2009; 27:643-51.
31. Solomon B. First trial in humans of 'minicells': a completely new way of delivering anti-cancer drugs. Presented in 24th EORTC-NCI-AACR [1] Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Dublin, Ireland, Nov 9, 2012. Abstract no: 585.
32. McDevitt MR, Chattopadhyay D, Kappel BJ, Jaggi JS, Schiffman SR, Antczak C et al. Tumor targeting with antibody functionalized, radiolabeled carbon nanotubes. *J Nucl Med.* 2007; 48:1180-9.
33. Ashcroft JM, Tsybouski DA, Hartman KB, Zakharian TY, Marks JW, Weisman RB et al. Fullerene (C60) immunoconjugates: interaction of water-soluble C60 derivatives with the murine anti-gp240 melanoma antibody. *Chem Commun.* 2006; 28:3004-6.
34. Shi J, Zhang H, Wang L, Li L, Wang H, Wang Z et al. PEI-derivatized fullerene drug delivery using folate as a homing device targeting to tumor. *Biomaterials.* 2013; 34:251-61.
35. Liu Z, Robinson JT, Tabakman SM, Yang K, Dai HJ. Carbon materials for drug delivery & cancer therapy. *Mater Today.* 2011; 14:316-23.
36. Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LWK, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol.* 2004; 22:969-76.
37. Savla R, Taratula O, Garbuzenko O, Minko T. Tumor targeted quantum dot-mucin 1 aptamer-doxorubicin conjugate for imaging and treatment of cancer. *J Control Release.* 2011; 153:16-22.
38. Balalaeva IV, Zdobnova TA, Krutova IV, Brilkina AA, Lebedenko EN, Deyev SM. Passive and active targeting of quantum dots for whole-body fluorescence imaging of breast cancer xenografts. *J Biophotonics.* 2012; 5:860-7.
39. Zhang YP, Sun P, Zhang XR, Yang WL. In vitro gastric cancer cell imaging using near-infrared quantum dot-conjugated CC49. *Oncol Lett.* 2012; 4:996-1002.

40. Tan YF, Chandrasekharan P, Maity D, Yong CX, Chuang KH., Zhao Y et al. Multimodal tumor imaging by iron oxides and quantum dots formulated in poly (lactic acid)-d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles. *Biomaterials*. 2011; 32:2969-78.
41. Fan C, Gao W, Chen Z, Fan H, Li M, Deng F et al. Tumor selectivity of stealth multi-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Int J Pharmaceut*. 2011; 404:180-90.
42. Hamm B, Staks T, Taupitz M, Maibauer R, Speidel A, Huppertz A et al. Contrast-enhanced MR imaging of liver and spleen: first experience in humans with a new superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4:659-68.
43. Maier-Hauff K, Rothe R, Scholz R, Gneveckow U, Wust P, Thiesen B et al. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2007; 81:53-60.
44. Rosen JE, Chan L, Shieh DB, Gu FX. Iron oxide nanoparticles for targeted cancer imaging and diagnostics. *Nanomedicine*. 2012; 8:275-90.
45. Hadjipanayis CG, Machaidze R, Kaluzova M, Wang L, Schuette AJ, Chen H, et al. EGFRvIII antibody-conjugated iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging-guided convection-enhanced deliver and targeted therapy of glioblastoma. *Cancer Res*. 2010; 70:6303-12.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Ayşe Erdoğan  
Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi  
Biyoloji Bölümü, 07058  
Antalya, Turkey  
e-mail: ayseerdogan@akdeniz.edu.tr