



DERLEME/REVIEW

## **Kanser Tedavisi için MikroRNA'ların Çok İşlevli Nano-Taşıyıcılar ile Dağıtımı**

Delivery of MicroRNAs by Multifunctional Nanocarriers for Cancer Treatment

Yeşim Dağlıoğlu<sup>1</sup> , Aleyna Yüksel<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ordu Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ordu, Turkey

### **ABSTRACT**

MiRNAs, which are effective in biological processes responsible for cancer such as cell proliferation and apoptosis, function as new biomarkers in the diagnosis and treatment of different cancer types and stages. In addition, some miRNAs prevent cancer formation by integrating oncogene and tumor suppressor properties with nanotechnology. Another approach that has enabled the use of miRNAs in cancer treatment in recent years is nano-carriers. These nanocarriers, developed to carry active compounds such as drugs, peptides or genes, are promising for use in cancer therapy. This mini-review provides a brief overview of the types of nanocarriers used in miRNA delivery. In addition, with the developments in nanotechnology, the use of miRNAs in cancer diagnosis and treatment, as well as RNA interference, which is a gene silencing mechanism, is briefly mentioned.

**Keywords:** Cancer, microRNA, nano-carrier, nanotechnology, RNA interference

### **ÖZET**

Hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi kanserden sorumlu biyolojik süreçlerde etkili olan miRNA'lar, farklı kanser türleri ve evrelerinin teşhis ve tedavisinde yeni biyobelirteçler olarak işlev görürler. Bunun yanı sıra bazı miRNA'lar onkogen ve tümör baskılayıcı özelliği nanoteknoloji ile entegre edilmesiyle kanser oluşumunu engellerler. Son yıllarda miRNA'ların kanser tedavisinde kullanılmasını sağlayan diğer bir yaklaşım ise nano-taşıyıcılarıdır. İlaçlar, peptitler veya genler gibi aktif bileşikleri taşımak için geliştirilen bu nano-taşıyıcıların kanser tedavisinde kullanımları umut vaat etmektedir. Bu kısa derleme, miRNA dağıtımında kullanılan nano-taşıyıcı türleri hakkında kısa bir bilgi sunmaktadır. Ayrıca nanoteknolojideki gelişmelerle birlikte miRNA'ların kanser teşhis ve tedavisinde kullanımının yanı sıra gen susturma mekanizması olan RNA interferansından kısaca bahsedilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kanser, mikroRNA, nano-taşıyıcı, nanoteknoloji, RNA interferansı

### **Giriş**

MikroRNA (miRNA), protein kodlamayan yaklaşık olarak 18-24 nükleotit uzunluğunda tek iplikli endojen küçük RNA molekülleridir ve hedef mRNA'lara baz eşleşmesiyle bağlanıp mRNA degradasyonu veya translasyon inhibisyonu yoluyla gen ekspresyonunu negatif olarak düzenlemektedir. Post transkripsiyonel gen susturulması olarak da adlandırılan bu olay bir RNA interferans (RNAi) mekanizmasıdır ve mayalardan memelilere kadar tüm ökaryotlarda bulunmaktadır. Wingard'a göre RNAi'nin doğal işlevinin, genomu konak olarak kullanan ve içerisinde etkinleşen transpozon ve virüslerden korumak olduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>. RNAi mekanizması çeşitli oligonükleotidlerin transfeksiyonu<sup>1</sup> ile birlikte birçok hastalığa sebep olan genlerin spesifik olarak susturulmasını sağlayabilmektedir. Bu oligonükleoidlerin başında small interfering RNA (siRNA) ve mikro RNA (miRNA) gelmektedir. Bunlar apoptosiz, hücre farklılaşması ve hücre çoğalması gibi biyolojik süreçlerde görev alarak gen düzenlenmesini sağlarlar. RNAi mekanizmasının başlangıç molekülü çoğunlukla siRNA ve miRNA kullanılarak sentezlendiği çift zincirli RNA (dsRNA)'dır. siRNA, dsRNA molekülünü ekzojen olarak sitoplazmaya gönderir. Bu molekül Dicer enzimi tarafından parçalanarak siRNA'yı oluşturur<sup>2</sup>. MiRNA oluşumu ise transkripsiyon sonucu oluşan ilk miRNA olan birincil transkriptlerin (pri-miRNA) endojen olarak çekirdekte Drosha enzimi tarafından işlenir. Daha sonra, bu pri-miRNA öncül transkriptlere (pre-miRNA) dönüştürülmesiyle birlikte özel bir taşıyıcı sistem ile sitoplazmaya taşınır. pre-miRNA sitoplazmada Dicer enzimi tarafından saç tokası (hairpin) yapısı, helikaz enzimi



tarafından ilmi (loop) yapısı açılarak miRNA'yı oluşturur<sup>1</sup>. siRNA ve miRNA'nın gen susturulmasını sağlayabilmesi için RNA-indüklenmiş susturma kompleksine (*ing*, *RNA-induced silencing complex*) (RISC) girmesi gerekir<sup>2</sup>. Bu yüzden olgun siRNA ve miRNA zincirleri RISC'in tamamlayıcısı olan mRNA ile etkileşime girerek başlangıç faktörlerinin (AUG kodonu) mRNA'ya bağlanmasını engellerler. Kısaca, gen susturulması engellenmesi sonucu mRNA'nın protein oluşturması engellenir.

Nanoteknolojide son yıllarda yaşanan gelişmelerle birlikte gen susturma tekniklerinin sayısı gitgide artmaktadır. Bu tekniklerden biri olan nano-sistemler, eşsiz özelliklerinden dolayı biyoyararlanımı iyileştirirler ve *in vivo* stabiliteyi arttırmak suretiyle de istenen hücrelerde biyolojik aktif konsantrasyonu arttırırlar<sup>4</sup>. Ayrıca, biyolojik ortamda suda çözünmeyen ve kararsız olan ilaçların iletimini sağlarken aynı zamanda ilaçları hidrolitik ve enzimatik bozulmadan da koruyabilmektedirler<sup>5</sup>. Bu amaçla çeşitli nükleik asitlerin nanopartikül (NP) içine enkapsülasyonu biyolojik bariyerler aşılar ve böylece hedeflenen hücreye transfeksiyon nano-biyomalzemelerle sağlanır. Kullanılan nano-biyomalzemeler biyoyumlu ve toksik etkilerinin düşük olması nedeniyle çokça tercih edilmektedirler. Ayrıca ilgilenilen genin düzenlenmesinden dolayı özellikle kanser tedavisinde kullanımları umut vadeden bir yaklaşımdır.

Nükleik asit temelli olan bu gen susturulması nükleik asitlerin hedef mRNA dizilerine bağlanarak mRNA'ların degradasyonu yoluyla gen susturulmasını sağlar<sup>6</sup>. Nanoteknoloji gen düzenlenmesinde kullanılabilirliği gibi kanserlerin teşhis ve tedavi yöntemleri bakımından da büyük önem arz etmektedir. Nanoteknoloji ile birlikte etkili bir kanser ilacı dağıtımı ile tümörde yüksek birikim sağlanırken çevredeki sağlıklı dokular da korunurlar. Artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR) sayesinde 8 nm'den büyük (8-100 nm arası) nanopartiküller (NP'ler), geniş gözeneklerden serbestçe geçerek tümörleri pasif olarak hedefleyebilir ve daha yüksek tümör içi birikim sağlayabilirler<sup>7</sup>. Kanser tedavilerinde kullanılan bu ilaç taşıma sistemlerine lipozomlar, polimerler, nanojeller ve metal oksit NP'leri gibi çeşitli nano-ilaç taşıma sistemleri örnek verilebilir.

## MiRNA'ların Kanserle İlişkisi

Hücrelerde meydana gelen fonksiyon kayıplarıyla birlikte sınırsız proliferasyon yeteneğinin ve apoptozisin görülmesi kanserleşmeyi meydana getirir. MiRNA'ların ise hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi birçok biyolojik süreçte etkili oldukları bilinmektedir. Kanser gelişim sürecinde miRNA'ların etkili olduğunun ilk kanıtını Calin ve ark., (2002) yılında Kronik Lenfositik Lösemili (KLL) hastalarında yaptıkları deneyde göstermişlerdir. Deneylerinde mir-15-a ve mir-16-1 genleri tespit etmişler ve ekspresyon düzeylerinin B hücreli KLL hastalarının %68'inde bu miRNA'ların ekspresyonunun azaldığını ya da hiç sentezlenmediğini çalışmalarında ortaya koymuşlardır<sup>8</sup>. Diğer bir çalışmada, insan miRNA genlerinin kanser ile ilişkisini araştırmak için miRNA geninin DNA üzerindeki pozisyonu haritalandırılmıştır. Bu haritalamada ilgili genlerin daha önceden bilinen belirli kanser türlerinin ilişkili olduğu genetik değişiklikler ile karşılaştırılmış ve miRNA genlerinin çoğunlukla heterozigozitenin kaybolduğu bölgeler olan kırılma bölgelerine yerleşik olduğu saptanmıştır<sup>9</sup>. Başka bir çalışmada ise insanlardaki solid organ tümörleri normal dokular ile karşılaştırılmış ve ekspresyon seviyeleri değişmiş olan miRNA'lar rapor edilmiştir<sup>10</sup>. Kanserli ve normal dokular arasındaki bu ekspresyon farklılıklarının belirlenmesi miRNA'ların kanser patogeneziindeki rollerini daha da güçlendirmiştir<sup>11</sup>. Ayrıca miRNA'lar hedefledikleri mRNA'nın moleküler düzeydeki özelliklerine göre tümör hücrelerinin ekspresyonlarını arttırıp onkogen veya tümör hücrelerinin ekspresyonunu azaltarak bir tümör baskılayıcı gen olarak da hareket edebilirler<sup>12</sup>. Başka bir çalışmada, miR15-a ve miR16-1'in KLL hücrelerinde, anti-apoptotik B hücreli lenfoma proteini olan B-hücre lenfoma-2 (Bcl-2)'nin üretimi ile ters ilişkili ve tümör aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir<sup>13</sup>. Tümör süpresör/baskılayıcı özellik gösteren diğer bir miRNA, let-7 ailesinin üyeleridir. Johnson ve ark., (2005) let-7'nin insanlarda bulunan önemli bir onkogen olan RAS'ın aktivitesini kontrol ettiğini bularak let-7 içeren tümör dokularının önemli derecede artmış RAS protein seviyelerine sahip olduklarını saptamışlardır<sup>14</sup>. Üç adet izoformu bulunan miR-29 ve miR-143'ünde tümör süpresör karakter sergileyen diğer miRNA'lar arasında olduğu bilinmektedir. Tümör süpresör miRNA'ların tersine, onkogenik miRNA'lar çoğunlukla kanser türlerinde kontrolsüz büyümeyi arttırıcı veya antiapoptotik yönde fonksiyon gösteren miRNA'lar arasında miR-155, miR-21 ve Mir-17-92 bulunmaktadır<sup>15</sup>.

## Nanoteknolojinin Kanser ve MiRNA Teknolojisindeki Kullanımı

Biyolojik açıdan nanoteknoloji, nano boyutlarda tasarlanmış mühendislik materyalleri ile hücrel ve biyomoleküler yapılar arasındaki etkileşimle ilgilenir<sup>16</sup>. 50 nm'den küçük olan nano yapılar çoğu hücrenin içine kolaylıkla girebilirken 20 nm'den küçük nano yapılarda kan dolaşımı ile taşınabilirler. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak istenilen özelliklerde nano yapılar elde etmek mümkündür. Kanser, gelişimi uzun süren bir hastalıktır ve kanser hücrelerinde mutasyona erken evrelerde müdahale edilirse kanser gelişimi durdurulabilir<sup>17</sup>. Ancak geleneksel tıbbi yöntemlerle kanserin teşhis edilebilmesi için tümör çapının 1 cm ve yaklaşık 1 gr ağırlığa ulaşması gerekmektedir<sup>64</sup>. Nanoteknoloji yardımıyla geliştirilen nano-yapılar bu tümörleri erken dönemde teşhis ederek kanser ölümlerini azaltmayı hedeflemektedirler. Örneğin meme kanserine mamografi ile klinik teşhisin konması için 1.000.000 tümör hücresinin oluşması beklenirken nanoteknoloji ile 100 tümör hücre oluşumunda meme kanserini teşhis etmek mümkündür<sup>18</sup>. Yapılan bir çalışmada, silis küreler içine kuantum dotları (quantum dots) ve demir oksit nanokristalleri yerleştirilerek, tümör hücrelerinin görüntülenmesi sağlanmıştır. Silis küreler içindeki demir oksit nanokristalleri belirli hücrelere odaklanmayı, kuantum dotları ise yüksek kalitede görüntü elde edilmesini sağlamıştır<sup>19</sup>.

Nano-onkolojideki gelişmeler hedefe odaklı ilaç dağıtımında önemli yenilikler getirmiştir. İlaçın kanser hücrelerinde hücre içi konsantrasyonunu arttırırken, sağlıklı hücrelerde toksik etkilerin en aza indirilmesi sağlanmıştır<sup>20</sup>. MiRNA ve aptamerler, belirli hedef moleküllere bağlanabilen DNA veya RNA oligonükleotidleri özellikleri itibarıyla hedefe yönelik tedavide kullanılabilirler<sup>16</sup>. Nanoonkolojide aptamerlerin tercih edilme sebepleri arasında immünojenik olmamaları, dolaşım sisteminde uzun sirkülasyon süreleri boyunca stabil kalmaları ve küçük boyutlu olması nedeniyle hedef molekülün tüm yüzeyiyle çarpışmamaları sayılabilir<sup>21</sup>. Farelerde LNCaP prostat epitel hücreleri kullanılarak prostat kanseri hücrelerini indüklemiş ve kanser gelişimi 21 gün boyunca incelenerek nanopartikül-aptamer kapsüllü docetaxel kullanımı alan farelerde tümör hacminin 300 mm<sup>3</sup>'ten 120 mm<sup>3</sup>'e düştüğü gözlenmiştir. Hedef yönelimi sağlanmayan (aptamer kullanılmayan) docetaxel-nanopartikül tedavisi alan farelerde ise tümörün kütesinin azalmasında hedef yönelimli tedavi sağlanmış grup kadar başarılı olunmadığı gözlenmiştir<sup>21</sup>.

## Nanoteknoloji Kullanılarak Geliştirilen İlaç Taşıma Sistemleri

Nanoteknoloji kullanılarak geliştirilen ilaç taşıma sistemleri ve kanser teşhis ve tedavisinde kullanılan sistemler aşağıda kısaca bahsedilmiştir.

### Lipozom

Lipozomlar ilk geliştirilen nano-ilaç taşıma sistemleridir ve 50-200 nm büyüklüğünde olup iç kısmı hidrofilik dış kısmı hidrofobik olmasından dolayı da hücre zarına benzerlik göstermektedir. Lipozomların ilaç taşıma sistemi olarak sıkça tercih edilmesinin sebepleri arasında biyoyumlu ve non-iyonik olmaları, hem suda hem de yağda çözünebilir ilaçların taşınabilmesi, etkilerinin artırılabilir olması, kapsülleme yoluyla stabiliteilerinin artırılabilmesi ve kapsüllenmiş ajanların toksisitelerinin azalmasını sağlamaları sayılabilmektedir. Ayrıca, toksik olmamaları ve kimyasal içeriklerinin belirlenebilmesi nedeniyle kanser araştırmalarında tercih edilmektedirler<sup>22</sup>. Lipozom içeren nanopartiküller vücut içine girdiklerinde antijen olarak algılanarak fagositik sistem tarafından temizlenirler ve vücut içine salınan ilacın dolaşımında kalma süresini ve etkisini azaltırlar<sup>23</sup>. Bu nedenle lipozomlar biyoyumlu polimerler ile kaplanarak vücuda verilmekte ve ilaç dolaşımında daha uzun süre kalarak etkisini arttırmaktadır<sup>23</sup>.

Lipozomlar farklı şekillerde fonksiyonelleştirilerek te kullanılabilirlerdir.

Bunlar arasında;

*İmmüno-lipozomlar*, Antikorların lipozomal yüzeye bağlanmasıyla oluşturulur. Tümör hücresine özgü reseptörlere bağlanmasıyla hedeflenen aktif bir dokuya ilacın dağıtımını sağlamakla birlikte kanser hücrelerine spesifik ilaç dağıtımında, gen terapisinde, kan beyin bariyeri yoluyla ilaç dağıtımında veya moleküler görüntüleme potansiyel kullanımları nedeniyle büyük ilgi görmektedir<sup>24</sup>. Bir çalışmada anti-EGFR antikorları ile modifiye edilmiş miR-135a yüklü immüno-lipozomlar safra kesesi karsinomuna (GBC) iletilerek metastazı inhibe ettiği ve kontrollere kıyasla apoptozu teşvik ettiği gözlemlenmiştir<sup>25</sup>. Başka bir çalışmada ise anti-ICAM-1 monoklonal antikorlu F10.2, hücre yapışma molekülü ICAM-1'i eksprese eden

hücreleri hedeflemek için lipozomlara konjuge edilmiş ve F10.2 immüno-lipozomlarının insan bronş epitel hücrelerine (BEAS-2B) ve insan göbek damarı endotel hücrelerine (HUVEC) doza ve zamana bağlı bir şekilde bağlandığı görülmüştür<sup>26</sup>.

*Nanolipozomlar*, Nanolipozomlar veya lipozomların nanometrik versiyonları, sulu bir çözeltide yapısal moleküllerin (esas olarak fosfo-lipitler) doğru bir kombinasyonuna enerji girişiyle oluşturulan koloidal yapılardır. Bu lipid veziküller, biyoaktif ajanların korunması ve iletilmesi için nanotaşıyıcı sistemler olarak farmasötik, kozmetik ve gıda endüstrileri tarafından yoğun araştırma ve geliştirme aşamasındadır<sup>65</sup>. Polimerik bir matriksten oluşarak ilacın membranda hapsedilebileceği gibi ilaç yağlı iç çekirdeğe hapsolmuş şekilde de bulunabilir<sup>27</sup>. Nanolipozomlar siRNA ve miRNA gibi oligonükleotit ilaçları hedef odaklı tedavi ile doğrudan kanser hücrelerine gönderebilmekte ve daha düşük dozda ilaç alımıyla ilacın vücuttaki toksik etkisinin de azaltılması sağlanmaktadır<sup>28</sup>. Kısa zincirli sfingolipid (SCS) C8-Glukosilseramid veya C8-Galaktosilseramid (SCS-MTOL) ile zenginleştirilmiş standart (MTOL) ve nanolipozomlar geliştirilmiş ve stabil SCS-MTOL, standart MTOL'ye kıyasla tümör hücrelerine mitoksantron (MTO) iletimini ve sitotoksitesiyi arttırdığı gözlenmiştir<sup>29</sup>. Bir çalışmada, kurkumin ve bromokriptin ile hazırlanan nanolipozomların etkili anti-kanser ajanları olduğu kaydedilmiştir<sup>30</sup>.

*Lipopleksler*, çeşitli nükleik asit (miRNA, siRNA, pDNA vb.) terapötikleri ile lipozomal zar içerisinde etkileşime girerek bir kompleks oluştururlar. Bu kompleks nükleik asitleri hidroliz, enzimatik ve bağışıklık sisteminden korur<sup>27</sup>. Bu kompleksler de kullanılan terapötikler lipozom içerisinde kompleks oluşturursa lipopleks, polimer içerisinde etkileşime girerek kompleks oluştururlarsa polypeks adını alırlar. Lipopleksler veya polypeksler kanser, genetik hastalıklar, kistik fibrozis, astım, romatizmal eklem iltihabı ve parkinson hastalığı gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bir çalışmada, pre-miR-133b içeren lipopleksleri A549 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hücrelerine iletildiğinde transfeksiyon ajanından lipopleksler, olgun miR-133b ekspresyonunda 2.3 kat artış yaptığı gözlenmiştir<sup>31</sup>. Katyonik lipozom/pVAX-miR-143 kompleksini (CL-pVAX-miR-143) tümör içine iletildiğinde A549 deri altı tümör büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir<sup>32</sup>. Kalsiyum integrin bağlayıcı protein-1 (CIB1)-siRNA ile yüklenen makrofajların MDA-MB-468 insan meme kanseri hücrelerinde tümör küresi büyümesinin azalmasına ve CIB1 ve KI67'nin mRNA ekspresyonunun azalmasına neden olduğu görülmüştür<sup>33</sup>.

*pH duyarlı lipozomlar*, kanser tedavisinde sıkça kullanılırlar. Bunun sebebi asitli ortamda endozomdaki lipozomun kararlılığını yitirerek konformasyonel değişiklikler göstermesi ve endozomal membranın parçalanarak ilacı kanser bölgesine bırakmasıdır<sup>34</sup>. Tümör bölgesindeki pH oranı (6.5-6.8 pH) kandan (7.4 pH) daha düşüktür. pH'a duyarlı peptit ile modifiye edilmiş lipozomları ve katı lipid nanopartikülleri (SLN), sırasıyla irinotekan ve miR-200'ün kapsüllenmesi için tasarlanmış ve kolon kanseri HCT116 hücrelerinin asidik pH'ında pH'a duyarlı salım, içselleştirme ve hücre içi dağılım sergilemiştir. Ayrıca miR-200'ün SLN tarafından dağıtımı, apoptozu tetikleyerek ve RAS/ $\beta$ -katenin/ZEB/çoklu ilaç direnci (MDR) yollarını baskılayarak irinotekan yüklü lipozomların CRC hücrelerine karşı sitotoksitesiyi daha da arttırmıştır<sup>35</sup>.

*Sıcaklığa duyarlı lipozomlar*, Sıcaklık (40-42 °C)'e ulaştığında kapsüllenen ilaç salınarak hedefe yönelik ilaç dağıtımı sağlanır. Böylece hipertermi ile hedeflenen bölgeye spesifik olarak ilaç dağıtımı sağlanmış olur<sup>36</sup>. Yapılan bir çalışmada sıcaklığa duyarlı lipozomların doksorubisinin salınımını tetiklerken tümörlerdeki büyümeyi de önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir<sup>37</sup>.

*Enzim duyarlı lipozomlar*, İlaç tümör bölgelerinde bulunan yüksek aktiviteli enzimlere (lipaz, proteaz vb.) karşı duyarlı hale getirilerek sitotoksik ilaca dönüştürülmesi ve tümör tarafından aşırı salgılanmış bir enzim tarafından aktive edilmesi yoluyla ilacı tümör bölgesine bırakır<sup>38</sup>. Yapılan bir çalışmada salgı fosfolipaz A2'ye (sPLA<sub>2</sub>) duyarlı lipozomlarda formüle edilen oksaliplatin (L-OHP)'in serbest ilaca göre lipozomal L-OHP için tümör büyümesini baskıladığı gözlenmiştir<sup>39</sup>.

## Dendrimerler

Dendrimer, bir çekirdek, çekirdek etrafındaki dallanma birimleri ve fonksiyonel grup olarak da adlandırılan yüzey gruplarından oluşur<sup>40</sup>. İlaç taşıyıcısı olarak kullanılan dendrimerler 10 ile 100 nm çapındadır. Dendrimerlerin yüzeylerine uygun ligandlar içindeki boşluklara kemoterapötik ilaçlar yerleştirilerek sağlıklı hücreler zarar görmeden kanserli hücreler yok edilir<sup>16</sup>. Ayrıca dendrimerler, yapılarına katılan uygun floresan

moleküller ile genetik mutasyonları tespit etmede de kullanılırlar<sup>41</sup>. Enzime duyarlı mPEGillenmiş peptit dendrimer-GFLG-doksorubisin konjugatı (dendrimer-GFLG-DOX) nanopartikülleri serbest ilaç DOX ile karşılaştırıldığında, dendrimer-GFLG-DOX konjugat bazlı nanopartikülün SKOV-3 yumurtalık tümörü dokusu içinde daha yüksek birikim ve alıkonma gösterdiği bulunmuştur<sup>42</sup>.

### Polimerik Nanopartiküller

Doğal ya da sentetik polimerlerin kullanılması ile elde edilen; ilaçların yanı sıra, proteinler, peptitler ve genlerin de ilgili dokuya hedeflendirilebilmeleri için kullanılan nanopartiküllerdir<sup>43</sup>. Dış kabuklarında sentetik (poli akrilat, poli laktid vb.) veya doğal polimerler (kitosan, aljinat, jelatin, albümin vb.), blok kopolimerleri (PEG ve monometoksi poli- (etilen glikol) (mPEG)) ve koloidal stabilizan (dekstan, polivinil alkol (PVA) vb.) polimerler kullanılır. Polimerlerin yüzey ajanlarında stabilizatör ajanlar da kullanılabilir. Bu stabilizatör ajanların avantajları, NP'lerin yüzey gerilimini azaltmak ve lipidik yapılarla afiniteyi arttırmaktır<sup>44</sup>. Polimerik NP'lerin avantajları arasında biyoyumlu olmaları, toksik olmamaları, taşınan ilaç/protein ya da peptidlerin stabilitesini arttırmaları, kolay sterilize edilmeleri, etkin madde yükleme kapasitelerinin yüksek olması, yapımında biyobozunur malzemelerin kullanılarak kontrollü madde salınımının sağlanabilmesi, küçük partikül boyutlarına sahip olmaları, aktif ve pasif taşımaya uygun olmaları sayılabilir. Ayrıca polimerik partikül sistemlerin etkili olabilmesi pek çok parametreye bağlı olup bunlar arasında; etkin maddenin ve polimerin özellikleri, kullanılan üretim yöntemi, ilaç taşıyıcı sistemin hangi amaçla kullanılacağı, hangi yolla hastaya uygulanacağı, partiküllerin boyutu ve şekli sayılabilir<sup>45</sup>. Farmakokinetik ve biyolojik dağılım çalışmaları, yüzey aktif madde modifiyeli NP sistemlerinin bazı avantajları vardır. Bunlar; ilacın vücutta tutulmasını ve hedef dokuda birikim artması, kan dolaşımında sürenin uzaması, nefrotoksisite ve hepatotoksisitenin azalması, daha düşük kardiyovasküler etkiler ve makrofaj alımının azalmasıdır<sup>46-47</sup>. Polimerik NP'ler ilaç salınımı, hedefe yönelik tedavi, moleküler görüntüleme, gen dağıtımı, moleküler işaretleyicileri tanımlama ve hastalıkların teşhisinde kullanılmaktadır.

### Nanojeller

Nanojeller, uygun çözücüde şişme özelliği gösteren, amfifilik veya hidrofilik polimerlerin fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlanması ile oluşan nanometrik boyutta ağı yapılarıdır. Polimerik hidrojel NP'leri olarak da adlandırılarak NP'lerin ve hidrojellerin özelliklerini bir arada taşırlar<sup>48-49</sup>. Ayrıca su alımı ile nanojel yapısındaki polimerin kimyasal yapısı, çapraz bağlanma derecesi, polielektrolit jellerde yük dağılımı ve pH, iyonik güç, sıcaklığa hassas jellerde sıcaklık gibi çevresel faktörlere bağlı olarak şişme özelliği göstermektedir. Nanojellerin kimyasal modifikasyonu, ilaç dağıtımını hedeflemek için onları hedefleyici ligandlarla spesifik bölgelere ilaç salınımını sağlarlar<sup>50</sup>. Nanojeller ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilmesi gibi görüntüleme ajanları olarak da kullanılabilir. Nanojellerin avantajları arasında biyoyumlu olmaları, ilaç salınımını arttırmaları, farklı özellikte etkin maddelerin kolayca yüklenebilmesi, spesifik ilaç salınımı, pH, iyonik içerik, biyomoleküller, manyetik alan, ışık ve sıcaklık değişikliklerinde stimülasyona seçici olarak cevap verme yeteneği ve muko-yapışkan polimerler sayesinde biyolojik sistemde uzun süre kalmaları sayılabilir. Nanojeller kanser tedavilerine yönelik büyük bir verim sağlamaktadır ve bu bağlamda birçok çalışma yapılmıştır. Dickerson ve ark. (2010) yılında kemoterapötiklerin etkinliğini arttırmak için nanojeller tarafından bir gen düzenleyici araç olan siRNA'ların hedefli dağılımını rapor etmiştir<sup>51</sup>. Başka bir çalışma, paklitaksel (PTX) yüklü nanojelin HEPG-2 hücrelerinde serbest ilaçlardan daha fazla sitotoksisiteye neden olduğunu kaydetmiştir<sup>52</sup>. Diğer bir çalışmada, tümör pH'ını tanıyan yeni bir pH'a duyarlı nanojel sistemi hazırlamak için glikol kitosan kullanılmış ve doksorubisin yüklü bu nanojel, kanser bölgelerinde serbest ilaca göre daha yüksek konsantrasyona sahip olduğu gözlemlenmiştir<sup>53</sup>. Nanojeller, otoimmün hastalık, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet, inflamatuvar bozuklukların tedavisinde de kullanılmaktadır.

### Nanoteknolojik Sistemlerin Kanser Teşhis ve Tedavisinde Kullanımı Nano – Cantilever

Nano – cantilever, nano boyutlarda bir çubuktan dallanmış aralıklı ve esnek yapıda yan çubuklardan oluşan litografik yöntemler kullanılarak yarı iletken malzemeler ile üretilen ve yan çubukları pikonewton mertebelerinde mekanik etkilere duyarlı nanoyapılardır<sup>52</sup>. Bu yan çubukların üzeri ilgilenilen protein ile konjugasyon oluşturabilecek antikorlar ile kaplandığında o proteine özgü bir biyosensör elde edilir. Ortamda

ilgili proteinler bulunduğu proteinler bu moleküller ile birleşerek nano – cantilever yüzeyinde mekanik gerilim oluşturarak ilgili proteinlerin varlığında cantileverın eğilmesine neden olur<sup>16</sup>. Bu yöntem ile kanserin erken evrelerinde biomarkerlar ile tanı koymak mümkün olabilmektedir. Bu nanoyapılar yardımıyla birden çok protein algılanabilmektedir. Ferrari (2005) yılında yaptığı çalışmada, 10 baz moleküllü DNA oligonükleotidlerindeki SNP'leri (Tek nükleotit polimorfizm) nano – cantileverlar algılanabileceğini rapor etmiştir<sup>55</sup>.

### **Nano Kabuk (NanoShell/NS)**

Nano kabuk, dielektrik (örneğin silika) çekirdekli ve ince metal kaplamalı (genellikle altın) bir tür nanopartiküldür<sup>56</sup>. Nano kabuklar görünür bölge yakın kızılötesi ışığa (NIR) sahip olup bu özellikleri sayesinde vücutta ki kan ve dokuda geçirgenlikleri fazladır. Foto lüminesansı artırma, fotonik kristalleri oluşturma, kataliz, foto parçalanmasını önleme gibi önemli biyolojik etkileri vardır<sup>57</sup>. Nano kabuk yüzeyindeki altın tabakanın kalınlığı değiştirilerek istenen dalga boylarındaki ışığın emilmesi sağlanabilir. Bir çalışmada, uygun dalga boyunda NIR'e (yakın kızılötesi) maruz bırakılarak ısı yayması sağlanan NS'lerin, etrafındaki sağlıklı hücrelerin zarar vermeden tümör hücrelerini öldürdüğü tespit edilmiştir<sup>58</sup>. Ayrıca, Nano kabuklar spesifik hücrelerin hedeflemesi için yüzeylerine reseptör antikorları veya anti kanser ilaçlar gibi diğer fonksiyonel gruplar eklenerek kanser hücrelerine yönlendirilebilirler<sup>59</sup>.

### **Kuantum Dot (QD)**

Yarı iletkenlerden yapılan 2-10 nm çapında ultraviyole ışıkla uyarıldığında parlayan küçük kristallerdir<sup>58</sup>. Kanser tanı, görüntüleme ve tedavisinde floresan problemleri olarak kullanılırlar ve organik floresan proteinlerine göre eşsiz optik ve elektrik özelliklere sahiptirler<sup>41</sup>. Farklı boyutlardaki QD'lar farklı dalga boylarında floresan ışık (400 - 1350 nm) yaymaktadırlar. Örneğin 2 nm çaptaki CdSe / ZnS QD'lar mavi ışık yayarken, 7 nm çapında olanları kırmızı ışık yayar<sup>54</sup>. QD'lardan yayılan ışığın dalga boyu NIR (650 nm - 950 nm) olarak ayarlanırsa doku penetrasyon derinliğini artırabilmektedir. Bir çalışmada, 630 nm – 1100 nm dalga boylarında lazer ışığı kullanılarak, dokulardaki penetrasyon derinliği 50 mm'ye ulaşabildiği gösterilmiştir<sup>60</sup>. QD'lerin terapötik ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılması, yeşil ve daha az toksik reaktifler olmaları, ayarlanabilir bant aralığı ve yüksek absorpsiyon katsayıları, çoklu farklı formların kolay oluşumu, düşük maliyet ve üretilebilirliklerinin kolay olması nedeniyle tercih edilmektedirler<sup>61</sup>.

### **Nanotel (NW)**

Nanotel, çapı nanometre mertebesinde olannanoyapılardır. Süper iletken, metalik, yarı iletken ve yalıtkan gibi birçok nanotel türleri vardır. Silisyum nanotellerle birleştirilen gümüş NP'ler, yüzeyde güçlendirilmiş raman spektroskopisi (SERS) artırma yetenekleri nedeniyle dikkat çekmiştir. DNA'daki mutasyonlar, altın nanopartikül-silikon nanotel kullanılarak tasarlanan moleküler işaret problemleri kullanılarak tespit edilebilmektedir<sup>62</sup>. Aynı zamanda antikor veya oligonükleotidler ile fonksiyonelleştirilerek tümör biomarker proteinlerinin algılanmasında da kullanılabilirler<sup>54</sup>. Yapılmış olan bir çalışmada ise anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) aptamerleri ile fonksiyonelleştirilmiş SiNW'lar, kanser biomarkeri olan VEGF'nin algılanmasında kullanılmıştır<sup>63</sup>.

### **Sonuç**

Birçok biyolojik süreçte etkili olan miRNA'lar kanser tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca miRNA'lar mRNA'ya bağlanabilmesinden dolayı kanser tedavilerinde kullanılmalarının yanı sıra ilaç taşıma sistemlerinin de gelişmesine katkı sağlamaktadır. Kullanılan bu nano-taşıyıcı sistemler ulaşılması zor veya spesifik bölgelere istenilen şekilde modifiye edilerek ilaçların hedeflendirilmesini kolaylaştırmaktadır. Vücut içerisinde etkin maddelerin taşınmasını ise kanserli bölgedeki pH, sıcaklık ve enzimsel değişiklikler aracılığıyla ya da dışarıdan manyetik yöntemlerle ve ultrasonla veya çeşitli ajanlarla etkileşime girerek sağlanmaktadır. Kanser oluşumuna neden olan onkogenleri susturmada da etkili olan RNA interferans teknolojisi kanser tedavisinde önemli bir yöntemdir. Sadece gen susturulması konusunda değil birçok alanda önemli katkılar sağlamaktadır. Günümüzde kullanılan bu nano-taşıyıcı sistemlere miRNA'lar modifiye edilebilmekte ve nano-taşıyıcı sistemlerin ilaç dağıtımı sayesinde kanserin tanı ve tedavisine yönelik çalışmalarda kullanılması umut vermektedir. Bunun yanı sıra yapılan klinik çalışmaların sayısı her geçen yıl artmakla birlikte

nanoteknolojideki gelişmeler ile post-transkripsiyonel düzenleme mekanizmalarının ve kanser tedavisinde kullanılan nano-taşıyıcıların daha verimli kullanılarak etkinliklerinin artırılması beklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Bodur E, Demirpençe E. Kodlamayan RNA'lar ve gen susturumu [Non-coding RNAs and gene silencing]. Hacettepe Tıp Derg. 2010;41:82-89.
2. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. Nature. 2001;409:363-366.
3. Ünal E, Tahmaz I, Toroslu İH, Serin GC, Yılmaz A. Post-Transkripsiyonel Gen Susturulması ve Kullanım Alanları.
4. Mozafari MR. Nanomaterials and nanosystems for biomedical applications. Springer Science & Business Media. 2007.
5. Caban S, Aytekin E, Sahin A, Capan Y. Nanosystems for drug delivery. OA Drug Design & Delivery 2014;18:2.2.
6. Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. Nature reviews Molecular cell biology.2003;4:457-67.
7. National Cancer Institute (NCI). Available from: <https://www.cancer.gov/nano/cancer-nanotechnology/benefits>. Accessed: 12 June 2022
8. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E et al.. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proceedings of the national academy of Sciences. 2002;99:15524-15529.
9. Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri, S et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Ulusal Bilimler Akademisi Bildiriler Kitabı. 2004;101:2999-3004.
10. Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, & James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Molecular cancer Research. 2003;1:882-891.
11. Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. MikroRNA'lar ve kanser. Dicle Tıp Derg.2011;38.
12. Banno K, Yanokura M, Kisu I, Yamagami W, Susumu N, Aoki D. MicroRNAs in endometrial cancer. International journal of clinical oncology. 2013;18:186-192.
13. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M et al.. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102: 13944-49.
14. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A et al.. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. Cell. 2005;120:635-47.
15. Karagün BŞ, Antmen B, Kılınç Y. Mikro RNA ve kanser. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2014;12:45-56.
16. Oylar Ö, Tekin İ. Kanserın teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi. Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi.2011;16.
17. Auyang YS. Cancer causes and cancer research on many levels of complexity. Creat. Technol. 2006;1-15.
18. Singh KK. Nanotechnology in cancer detection and treatment. Technology in Cancer Research & Treatment. 2005;4:583-583.
19. Sathe TR, Agrawal A, Nie S. Mesoporous silica beads embedded with semiconductor quantum dots and iron oxide nanocrystals: dual-function microcarriers for optical encoding and magnetic separation. Analytical Chemistry. 2006;78:5627-32.
20. Kumar B, Yadav PR, Goel HC, Rizvi M. Latest developments in cancer treatment with nanotechnology. Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB). 2009;4.
21. Farokhzad OC, Karp JM, Langer R. Nanoparticle–aptamer bioconjugates for cancer targeting. Expert opinion on drug delivery. 2006;3:311-324.
22. Marangoz Ö, Yavuz O. Nano-ilaç taşıma sistemleri ve toksikolojik değerlendirmeleri. Turk Hij Den Biyol Derg. 2020;77:509-526.
23. Ayata O, Haberal KC, Or G, Polat C, Turgut A. Lipozomların Tıpta Kullanımı. Başkent Tıp Fakültesi. 2012.
24. Paszko E, Senge MO. Immunoliposomes. Current medicinal chemistry. 2012;19:5239-77.
25. Yang G, Yin B. Therapeutic effects of long-circulating miR-135a-containing cationic immunoliposomes against gallbladder cancer. Bilimsel raporlar. 2017;7:1-15.
26. Mastrobattista E, Storm G, Van Bloois L, Reszka R, Bloemen PGM, Crommelin DJA et al.. Cellular uptake of liposomes targeted to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on bronchial epithelial cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. 1999;1419:353-63.
27. İstanbul Üniversitesi. Available from: <https://avesis.istanbul.edu.tr> Accessed: 20 June 2022.
28. Yıldız Teknik Üniversitesi. Available from: <https://avesis.yildiz.edu.tr> Accessed: 20 June 2022.
29. Pedrosa LRC, Ten Hagen TL, Süs R, van Hell A, Eggermont AM, Verheij M et al.. Short-chain glycosceramides promote intracellular mitoxantrone delivery from novel nanoliposomes into breast cancer cells. Pharmaceutical Research. 2015;32:1354-1367.
30. Sheikhpour M, Sadeghizadeh M, Yazdian F, Mansoori A, Asadi H, Movafagh A et al.. Co-Administration of Curcumin and Bromocriptine Nano-liposomes for Induction of Apoptosis in Lung Cancer Cells. Iran Biomed J. 2020;24:24-9.
31. Wu Y, Crawford M, Yu B, Mao Y, Nana-Sinkam SP, Lee LJ. MicroRNA delivery by cationic lipoplexes for lung cancer therapy. Molecular pharmaceuticals. 2011;8:1381-89.
32. Jiang Q, Yuan Y, Gong Y, Luo X, Su X, Hu X et al.. Therapeutic delivery of microRNA-143 by cationic lipoplexes for non-small cell lung cancer treatment in vivo. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2019;145:2951-67.
33. Wayne EC, Long C, Haney MJ, Batrakova EV, Leisner TM, Parise LV et al.. Targeted delivery of siRNA lipoplexes to cancer cells using macrophage transient horizontal gene transfer. Advanced Science. 2019;6:1900582.

34. Chu CJ, Szoka FC pH'a duyarlı lipozomlar. *Lipozom Araştırmaları Dergisi*. 1994;4:361-95.
35. Juang V, Chang CH, Wang CS, Wang HE, Lo YL. pH-responsive PEG-shedding and Targeting peptide-modified nanoparticles for dual-delivery of Irinotecan and microRNA to enhance tumor-specific therapy. *Small*. 2019;15:1903296.
36. Motamarry A, Asemanni D, Haemmerich D. Thermosensitive Liposomes. In *Liposomes*. Rijeka InTech. 2017;187-212.
37. Dromi S, Frenkel V, Luk A, Traugher B, Angstadt M, Bur M et al.. Pulsed-high intensity focused ultrasound and low temperature-sensitive liposomes for enhanced targeted drug delivery and antitumor effect. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2722-7.
38. Sayiner Ö, Çomoğlu T. Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme targeting with nanocarrier systems. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*.2016;40:62-79.
39. Pourhassan H, Clergeaud G, Hansen AE, Østrem RG, Flidner FP, Melander F et al.. Revisiting the use of sPLA2-sensitive liposomes in cancer therapy. *Journal of Controlled Release*.2017;261:163-173.
40. Karabulut B, Kerimoğlu O, Uğurlu T. Dendrimerler-ilâç sistemler. *Klinik ve Deneysel Sağlık Bilimleri*.2015;5:31-40.
41. Pal D, Nayak AK. Nanotechnology for targeted delivery in cancer therapeutics. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2010;1:1-7.
42. Zhang C, Pan D, Luo K, Li N, Guo C, Zheng X et al. Dendrimer-doxorubicin conjugate as enzyme-sensitive and polymeric nanoscale drug delivery vehicle for ovarian cancer therapy. *Polimer Kimyası*.2014;5:5227-35.
43. Derman S, Kizilbey K, Akdeste ZM. Polymeric nanoparticles. *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*.2013;31:107-120.
44. Belletti D, Grabrucker AM, Pederzoli F, Menrath I, Cappello V, Vandelli MA et al.. Exploiting the versatility of cholesterol in nanoparticles formulation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;511:331-40.
45. Müderrisoğlu AE, Çomoğlu T. An overview of polymeric particulate drug delivery system formulations. *Ankara Ecz. Fak. Derg*. 2010;39:343-68.
46. Joseph E, Saha RN. Studies on the pharmacokinetics and biodistribution of polymeric and solid lipid nanoparticulate systems of atypical antipsychotic drug: Effect of the material used and surface modification. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43:678-86.
47. Gao W, Chen Y, Thompson DH, Park K, Li T. Impact of surfactant treatment of paclitaxel nanocrystals on biodistribution and tumor accumulation in tumor-bearing mice. *Journal of Controlled Release*. 2016;237:168-176.
48. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2008;60:1638-49.
49. Kabanov AV, Vinogradov SV. Nanogels as pharmaceutical carriers. In *Multifunctional pharmaceutical Nanocarriers*. Springer. 2008;67-80.
50. Mohapatra A, Uthaman S, Park IK. Polyethylene glycol nanoparticles as promising tools for anticancer therapeutics. *Polymeric Nanoparticles as a Promising Tool for Anti-Cancer Therapeutics*. 2019;205-231.
51. Dickerson EB, Blackburn WH, Smith MH, Kapa LB, Lyon LA, McDonald JF. It houses targeted nanogel systems. *BMC kanseri*.2010;10:1-11.
52. Li N, Wang J, Yang X, Li L. New nanogels as drug delivery systems for poorly soluble anticancer drugs. *Kolloidler ve Yüzeyle B: Biyoarayüzler*. 2011;83:237-244.
53. Oh NM, Oh KT, Baik HJ, Lee BR, Lee AH, Youn YS et al.. A self-organized 3-diethylaminopropyl-bearing glycol chitosan nanogel for tumor acidic pH targeting: In vitro evaluation. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*. 2010;78:120-126.
54. Nie S, Xing Y, Kim GJ, Simons JW. Nanotechnology applications in cancer. *Annu. Rev. Biomed. Eng*. 2007;9:257-288.
55. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Doğa kanser incelemeleri*. 2005;5:161-171.
56. Baghaban-Eslaminejad M, Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Nanomedicine, nanotechnology and the role of nanostructures in oral bone healing, modeling and remodeling. In *Nanostructures for Oral Medicine*. Elsevier.2017;777-832.
57. Labakademi blog. Available from: <https://labakademi.com/kanser-tani-ve-tedavisinde-nanoshell-yontemi/> Accessed: 2 July 2022.
58. Singh OP, Nehru RM. Nanotechnology and cancer treatment. *Asian J Exp Sci*. 2008;22:6.
59. McMillan J, Batrakova E, Gendelman HE. Cell delivery of therapeutic nanoparticles. *Progress in molecular biology and translational science*. 2011;104:563-601.
60. Esnouf A, Wright PA, Moore JC, Ahmed S. Depth of penetration of an 850nm wavelength low level laser in human skin. *Acupuncture & electro-therapeutics Research*. 2007;32:81-86.
61. Desmond LJ, Phan AN, Gentile P. Critical overview on the green synthesis of carbon quantum dots and their application for cancer therapy. *Environmental Science: Nano*. 2021;8:848-62.
62. Meenambiga SS, Sakthiselvan P, Hari S, Umai D. Nanotechnology for blood testing to predict blood diseases/blood disorders. *Hematoloji, Kan Transfüzyonu ve Yapay Kan için Nanoteknolojide*. Elsevier. 2022;285-311.
63. Choi YE, Kwak JW, Park JW. Nanotechnology for early cancer detection. *Sensors*. 2010;10:428-55.
64. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, & Blackstone E. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016;11:1204-23.
65. Siegel DP, Tenchov BG. Influence of the lamellar phase unbinding energy on the relative stability of lamellar and inverted cubic phases. *Biophysical journal*. 2008;94:3987-95.



**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

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

**Geliş tarihi/ Received:** 28.09.2022**Kabul tarihi/ Accepted:** 01.03.2023