

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları Targeting strategies and ligands in next-generation cancer therapy

Mustafa Cengiz*

Siirt Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Siirt, TÜRKİYE

<https://orcid.org/0000-0002-6925-8371>

Canan Veyselova Sezer

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, TÜRKİYE

<https://orcid.org/0000-0002-3792-5993>

Derleme Makalesi

Geliş Tarihi

15/04/2024

Kabul Tarihi

30/04/2024

DOI

10.5281/zenodo.11237972

Özet

Kanser günümüzde dünya çapında mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Geleneksel kanser tedavi ajanları ve modern immünoterapilerde karşılaşılan yan etkileri ve tümör hedefli olmayan stratejileri kapsamakta olup yeni tedavi yaklaşımları ve ajanlarının keşfi ve kullanımını gerektirmektedir. Nanobilim ve nanoteknoloji son yıllarda sağlık alanında yeni uygulama ve ajanların geliştirilmesi, tanımlanması ve kullanımına olanak sağlamıştır. Nanoteknolojik ürün olarak ortaya konulan terapi ajanları kapsüllenmiş antikanser ajanların hedef dışı toksisitesini azaltma, terapötik etkinliği artırma ve tedavi ajanını hücreye ya da organelere özgü hedeflemeyi amaçlayan nanotaşıyıcıların geliştirilmesi ve kullanımına yol açmıştır. Bu derlemede, tümör hücresi hedefli antikanser nanoilaçlarının tasarlanmasında mevcut uygulamalar ve bununla ilgili gelecek stratejiler ele alınmış olup, hedefleme stratejilerinde iyileştirme ve alternatif ilaç tasarlamaya yönelik gereksinimler sunulmuş, yeni efektif hedefli kanser ajanı sentezlenmesine fikir teşkil edecek ön veriler ortaya konulmuştur

Anahtar Kelimeler: Kanser, nanoteknoloji, tümör hücresi, antikanser etki.

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

Review Article

Received

15/04/2024

Accepted

30/04/2024

DOI

10.5281/zenodo.11237972

Abstract

Cancer is a disease with high mortality worldwide today. It covers the side effects and non-tumor-targeted strategies encountered in traditional cancer treatment agents and modern immunotherapies, and requires the discovery and use of new treatment approaches and agents. Nanoscience and nanotechnology have enabled the development, identification and use of new applications and agents in the field of health in recent years. Therapeutic agents introduced as nanotechnological products have led to the development and use of nanocarriers that aim to reduce the off-target toxicity of encapsulated anticancer agents, increase therapeutic efficacy, and target the treatment agent specifically to the cell or organelle. In this review, current practices and future strategies in designing tumor cell-targeted anticancer nanodrugs are discussed, requirements for improvement in targeting strategies and alternative drug design are presented, and preliminary data that will provide insight into the synthesis of new effective targeted cancer agents are presented.

Keywords: Cancer, nanotechnology, tumor cell, anticancer effect.

1. Giriş

Kanser dünya çapında mortalitesi yüksek bir hastalıktır ve 2020 yılı istatistiklerine göre dünyada 19.3 milyon yeni vaka ve 10 milyon kanser nedeni ölümün meydana geldiği rapor edilmiştir. Birçok faktöre bağlı olarak gelecek 20 yılda kanser vakalarındaki artışın yükseleceği beklenmektedir (1). Bu artış göz önünde bulundurulduğunda kanser mortalitesini düşürmek amacıyla yeni ve etkili tıbbi müdahaleler ve ajanların geliştirilip kullanımına ihtiyaç vardır. Kullanımda olan geleneksel kanser tedavi yöntemleri (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) kanser tedavi sürecinde sağkalımı iyileştirmiş olsa da rekürrens durumunda ve metastatik kanser vakalarında etkinlikleri çok azdır (2, 3). Modern tedavi uygulamalarından immünoterapi ilerlemiş vakalarda etkili olmaktadır fakat hasta yanıtı düşük olduğundan tedavi aşaması klinikte düşük başarı göstermektedir. Bu terapilerde en önemli risk tedavinin kanser hücrelerine yönelik olmayıp sağlıklı hücrelere de zarar vermesi ve/veya ölümcül olabilen yan etkilere neden olmalarıdır. Bu nedenlerden dolayı son yıllarda tümör hücrelerine spesifik birikebilen, kanserli hücrelere seçici ve kolaylıkla hücrelere girip hücre içi doğru hedeflere yönelebilen hedefli ilaç dağıtım sistemleri araştırılmaktadır (4, 5). Bu araştırmalar kapsamında lipid, polimerik ve inorganik nanopartiküller şeklinde terapötik nükleik asitler, kemoterapötikler ve immünoterapötikleri tümöre doğrudan hedefleyen nanotaşıyıcılar geliştirilmiştir (6-20). Günümüze kullanılan kanser ilaçlarından 15 tanesi nanoilaç yapısında olup, çok sayıda nanoilaç adayı ise klinik deneme aşamasına geçmiştir. Nanoteknolojik ürün olarak kapsüllenmiş ilaçların tümör dışı toksisiteyi azaltıp, ilaç tedavi etkinliğini artırmak amacıyla hücre ve organelere yönelik hedeflenmesi son yıllarda artan araştırmalar arasında yer almaktadır (21-23). Hedefleme pasif veya aktif olarak yapılabilmektedir. Pasif hedeflemede nanopartiküllerin artırılmış geçirgenlik, tutma etkisi aracılığıyla solid tümörlerde birikmesini sağlayan tümöre ait damar yapısı ve zayıf lenfatik sistem ile gerçekleştirilebilmektedir (10, 24, 25). Günümüze dek FDA onaylı Doxil® ve Apealea® da dahil nanoilaçlar pasif hedefleme yaparak etki etmekte ve klinikte kullanılmaktadır (26). Hastalar arasında bireysel farklılıklar, tümör tiplerindeki farklılıklar ve primer ve de metastatik vakalar arasında pasif hedefleme değişkenlik göstermektedir. Bu sebeplerle,

nanoilaçların tümörlerde birikimi ve ilacın etkisini artırmak için farklı hedefleme tipleri denenmektedir. Bu hedefleme alternatifleri arasında hücre aracılı, kolaylaştırılmış transendotelyal ekstravazasyon, tümör penetrasyonu ve lokoreyonel dağıtım örnek gösterilebilir (27-29).

Özellikle katı tümörlerde nanoterapötiklerin birikimini artırmayı ve hedef dışı etkileri en aza indirmeyi birinci nesil nanoilaçlar sağlayabilirken, ikinci nesil nanoilaçlar terapötiklerin seçici ve etkili olarak tümöre iletilmesini kolaylaştırmaktadır. Tümör hücresinin hedeflenmesi çok farklı küçük moleküllerin kullanılmasıyla nanotaşıyıcıların işlevsel hale getirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Nanotaşıyıcıların işlevselleştirilmesinde antikorlar, aptamerler, peptidler, tümöre özgü antijenlere seçici olarak bağlanabilen küçük moleküller kullanılabilir. Bu işlevsel nanotaşıyıcılar hücre içine terapötiklerin internalizasyonunu indüklemektedir (30). Yeni nesil hedefleme stratejileri arasında biyomimetik, üstün işlevselliğe ve etkiye sahip bir hedefleme yolu olarak gösterilmektedir (31, 32). Burada, nanopartiküller, kanser, kan veya kök hücrelerden çoğaltılan plazma membranları ile kaplanarak nanotaşıyıcılar üretilmektedir. Bu nanotaşıyıcılar kaynak hücrelerin özelliklerine sahip olmuş olmaktadır. Böylece hücreye özgü ve etkili hedefleme gerçekleştirilebilmektedir. Aktif olarak hedeflenen nanotaşıyıcıların hücreye internalizasyonundan sonra tedavi etkinliğini artırmak ve ilaç direncinin oluşmasını önlemek amacıyla hücre içi organellere iletilmektedir (33-35). Organellere hedeflenen bu nanoilaçlar üçüncü nesil nanoilaçlar olarak adlandırılmaktadır (36).

Tüm bu özellikler ve etkin tedavi seçeneklerine rağmen nanotaşıyıcıların sahip oldukları yapısal özelliklerden dolayı sınırlılıkları vardır (37). Bu sınırlılıklardan dolayı son yıllarda nanopartiküllerin büzülmesi, yük dönüşümü, ligand maruziyeti gibi özelliklerini uyaran çok yönlü tümör hedeflemeyi sağlayan bu esnada da tedavi etkinliğini üstün düzeye çıkaran yeni stratejiler geliştirilmektedir (38).

Bu derlemede, hücre ve organel hedefli kanser nanoilaçlarının ana tasarlama stratejileri, hedefleme yöntemleri ve tedavi etkinlikleri klinikte karşılaşılan zorluklar ve gelecekteki stratejiler ile birlikte ele alınmıştır. Derleme kapsamında sunulan literatür bulgularıyla hedefleme stratejilerinde iyileştirme ve alternatif ilaç tasarlama yönelik zorluklardan yola çıkılarak yeni etkili antikanser ajanların üretimine yönelik çalışmalar için esinlenme niteliğinde ön verilerin sunulmuş olması hedeflenmiştir.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Tümör hücresine yönelik hedefleme stratejileri

Kanser tedavisinde tümör hücresinin doğrudan hedeflenmesi tedavi etkinliği açısından büyük öneme sahiptir. Tümör hücresinin spesifik olarak hedeflenmesinde birçok farklı küçük hedefleme ligandı ile nanotaşıyıcıların işlevselleştirilmesi gerçekleştirilmektedir. Bu küçük ligandlar, antikor ve antikor parçaları, nükleik asit aptamerleri, protein, peptit ve tümöre özgü antijen ya da reseptöre selektif bağlanma özelliğine sahip ajanlar olabilmektedir. İşlevselleştirilmiş yapılar tümör dokusunda daha çok tutulmakta, ve hücreye daha kolay girebilmektedir (30). Son yıllarda biyomimetik yöntemiyle de tümör

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

hücresine yönelik hedefleme yapılabilir. Biyomimetikte, tümör hücrelerini hedeflemek amacıyla nanotaşıyıcılara kaynak hücrelere ait homotipik ya da heterotipik özellikleri kazandırılmaktadır (31).

2.1.1. Ligand aracılı aktif hedefleme

Antikor aracılı hedefleme

İmmüoglobulinler (Ig), B lenfositleri tarafından üretilen ve antijenlere karşı savaşmaya yardımcı olan bağışıklık sistemi proteinleridir (39). IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM sınıfları bulunan farklı biyolojik rollere sahip izotipler arasında IgG en yaygın olarak bulunan 150 kDa ağırlığında, dört polipeptit zinciri içeren glikoproteindir. Yapısında bulunan ağır ve hafif zincirler, N-terminal uçlarında değişken, C-terminal uçlarında ise sabit alanlara sahiptir. Ağır ve hafif zincirler, disülfid bağlarıyla bağlanmıştır ve kovalent olmayan etkileşimlerle de Y şeklinde bir hetero-tetramer oluşturmaktadır (40). Bu Y bölgesinde iki antijen bağlanma bölgesi vardır. Bazı yer alan bağlanma bölgesi yüksek değişkenliğe sahip olup çok fazla antikorun oluşumunu sağlamaktadır. Burada çeşitliliği sağlayan paratoplarda bir antijene özgü epitopa spesifiktir ve buradaki çeşitlilik birçok antijenin bağışıklık sistemi tarafından daha hassas tanınmasını sağlamaktadır (32, 40). Antikorlar tümöre özgü yüzey antijenlerine yüksek afiniteye sahip olduğundan nanotaşıyıcılar da hedefleme ligandı olarak monoklonal, bispesifik veya antikor parçaları halinde kullanılmaktadırlar (41, 42). Monoklonal antikorlar istenilen antijene özgü antikor üreten B lenfositin miyelom hücresiyle birleştirilmesiyle oluşan her iki hücrenin de özelliklerini taşıyan hibridoma hücreleridir (43). Monoklonal antikorlar sadece tek bir epitopa bağlanma özelliğindedir. Bu özellikten faydalanılarak, terapötik ajanlar içeren nanotaşıyıcılar, sadece tümör hücre yüzeyinde ekspresye edilen hedefe bağlanma özelliğinde olan monoklonal bir antikorla işlevsel hale getirildiğinde tedavi ajanı tümör hücrelerine hedefli olarak iletilebilmektedir. Bu hedefleme şeklinde yan etkiler azalarak tedavi etkinliği artırılmaktadır (41, 42, 44). Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar ile tedavide insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2) ve prostata özgü membran antijeni (PSMA) detaylıca araştırılan hedeflerdir (45). Epidermal büyüme faktörü, akciğer, meme, yumurtalık kanserinde aşırı ekspresye olmaktadır (45, 46). Rapamisin yüklü nanopartiküllerin epidermal büyüme faktörüne karşı monoklonal antikor ile işlevselleştirilmesi, aynı nanopartikülün konjuge olmayan haline kıyasla insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinde 13 kat daha yüksek ilaç iletimi sağlamıştır (47). Bir başka çalışmada, HER2'nin meme, mide ve yumurtalık kanserinde aşırı ekspresye edildiği ve monoklonal antikorlar ile hedefli tedavide ilaç dağıtımı ve tedavi etkinliğinin artırılmış olduğu belirtilmiştir (48). Trastuzumab ve doksorubisin kaplanmış polimerik HER2'yi aşırı ekspresye eden insan meme kanseri hücrelerinde (SK-BR-3) hücre alımının, hücre çekirdeğinde birikimin ve sitotoksik etkinin çok yüksek olduğu literatürde belirtilmiştir (49). Buna ilaveten, siRNA'nın HER2-pozitif tümörlere verimli bir şekilde iletilmesini amaçlayan anti-HER2 nanoparçacık tasarlanmış ve HER2 genine karşı siRNA taşıyan bu nanoparçacık hedefleme için polietilen glikol kopolimeri ile kaplamıştır. Nanoparçacık içinde siRNA yarı ömrü artmış ve tümöre

özgü alım artmıştır. Bu nanoparçacığın HER2-pozitif meme kanseri hücrelerinde apoptozu teşvik ederek canlılığı azalttığı, HER2-negatif hücrelerde ise bu etkilerin görülmediği raporlanmıştır (50).

PSMA, primer ve metastatik prostat kanserinin tespiti ve tedavisi için hedef olarak kullanılan bir transmembran proteindir (51). PSMA, antikörlerin bağlanması için geniş yüzeye sahiptir. Reseptör görevi yapan PSMA'ya bağlanan antikör ve terapötik ajan hücre içerisine daha kolay girebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, insan anti-PSMA monoklonal antikörünü manyetik demir oksit nanopartiküllerinin yüzeyine konjuge edilmiş ve hedeflemenin PSMA pozitif hücrelerde PSMA negatif hücrelere kıyasla beş kat daha etkin olduğu gösterilmiştir. Buna ilaveten, son zamanlarda metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinin hedefe yönelik tedavisini araştıran bir çalışmada anti-PSMA monoklonal antikörleri radyum-223 yüklü NaA zeolit nano taşıyıcılara bağlayarak bir radyoimmünokonjugat geliştirilmiştir (52). Radyoimmünokonjugatın PSMA pozitif prostat kanseri hücrelerine spesifik olarak bağlandığını ve hızlı bir şekilde internalize olduğunu, bu durumun PSMA negatif prostat kanseri hücrelerinde saptanmadığı çalışmada gösterilmiştir (52).

Çalışmalar değerlendirildiğinde, monoklonal antikörler ile konjuge nanopartiküller, yüksek etkinlikleri ve hedef dışı etkilerinin en aza indirgenmiş olması nedeniyle kanser tedavisinde kullanılan teşhis ve tedavi ajanlarının geleceğinde daha yeni alternatif sunma potansiyelinde olduğu ortaya konulmuştur.

Antikör parçaları

Antikör ile hedefleme kanser tedavisi için yüksek etkinlik sergilemesine rağmen boyutlarının büyük olması nedeniyle hücre içerisine difüzyon ile geçme konusunda sınırlılıklar barındırmaktadır. Bu durumun üstesinden gelmek için son yıllarda en az bir antijen bağlama bölgesini tutan antikör parçaları araştırılmaktadır (41). Bu parçacıkları elde etmek için bir antikör enzimatik olarak birçok farklı antijen bağlama parçasına seçici olarak ayrılabilir. Bununla birlikte genetik mühendisliği ürünü olarak çok çeşitli tasarlanmış antikör parçası geliştirilmiş ve hedeflemede ligand olarak kullanılmıştır (37, 53). Bu parçacıklarla işlevsel hale getirilmiş nanoparçacıklar klinik çalışmalara girmiştir (54-56). Örneğin, C225-ILs-DOX, anti-EGFR monoklonal antikör setuksimabın Fab' parçasının doksorubisin yüklü lipozom membranına eklenmesiyle üretilen EGFR hedefli bir immunolipozomdur ve *in vitro* çalışmalarda hedeflenmiş lipozomlara göre daha etkili hücre bağlanması ve internalizasyon sergilediği gösterilmiştir (57). Bununla birlikte, C225-ILs-DOX, EGFR'yi aşırı eksprese eden tümör ksenograft modelinde serbest ya da hedeflenmemiş lipozomal doksorubisine kıyasla daha yüksek antitümör etkinlik göstermiştir (58). Klinikte bu yöntem kullanılarak tedavi edilmiş hastalar vardır ve ilgili tedavi dozu faz II çalışmalarında denenmek üzere önerilmiştir (54).

Nükleik Asit Aptamerleri

Aptamerler (kimyasal antikörler), farklı hedeflere yüksek özgüllük ve afinite ile bağlanma özelliğine sahip kısa, tek sarmallı DNA veya RNA'lardır. Antikörlere kıyasla daha küçük boyut, yüksek stabilite, sentezlenmesi ve modifikasyonlarının kolay olması gibi özellikleriyle daha avantajlıdır (59,

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

60). Aptamer üretim yöntemi olarak, SELEX ile çok sayıda benzersiz dizi içeren rastgele oligonükleotid kütüphanelerinden seçilmektedirler (61). Bu yöntemde ilk olarak, 20 ila 100 bazlık oligonükleotid üretilmektedir. Burada enzimatik olarak değişikliğe uygun olan tanımlanmış bölgeler yer almaktadır (61). DNA aptamerleri DNA çift sarmalının ayrılmasıyla, RNA aptamerleri ise tek sarmallı DNA kitaplıklarından elde edilmektedir. Son zamanlarda, çok farklı kanser hücrelerinin membranlarında bulunan biyobelirteçlere bağlanmak üzere aptamerler seçilmiş ve nanopartiküllerin ilaveselleştirilmesinde kullanılmıştır (62). Örneğin, prostat kanseri hücre yüzey biyobelirteci olan PSMA, anti-PCa ilaç dağıtımı için çokça hedef olarak kullanılmaktadır. PSMA'nın ekstrasellüler bölgesini tanıyan 2'-floropirimidin RNA aptamer A10 ile işlevselleştirilmiş dosetaksel kapsüllü PLGA nanoparçacıkları ve nanoformülasyonun, PSMA eksprese eden prostat kanseri hücrelerini seçici olarak hedefleyebildiğini ve sitotoksositeye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (63).

Buna ilaveten, EpCAM birçok kanser hücresinde aşırı eksprese edilen, ve kanser kök hücre belirteci olarak da görev yapan bir biyobelirteçtir (64). Bu biyobelirteç tümör istilası ve metastazda önemli role sahiptir (65). Tümör hedefli ilaç dağıtımı için birçok farklı anti-EpCAM aptamerleri geliştirilmiş ve hem prelinik hem de klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar göstermişlerdir (66). Örneğin, EpCAM aptamerleri ile işlevsel hale getirilmiş doksorubisin yüklü silika nanopartiküller, EpCAM pozitif insan kolon kanseri hücrelerine spesifik olarak bağlanabilirken, EpCAM negatif Ramos hücrelerine bağlanma özelliğine sahip değildir. Aptamer ile konjuge nanopartiküller, EpCAM pozitif kolon kanseri hücrelerinde, doksorubisin yüklü, hedeflenmemiş nanopartiküllere nispeten daha yüksek internalizasyon ve sitotoksik etki göstermiştir. Başka bir etkili aptamer örneği de musine karşı üretilen aptamerdir. MUC1'e karşı üretilen bu aptamerler ile işlevselleştirilmiş nanopartiküller doksorubisin kapsüllü, hedeflenmemiş nanopartiküller ve serbest doksorubisine kıyasla MCF7 hücrelerinde daha yüksek anti-tümör etkinliği göstermiştir (67).

Aptamerler, nanopartiküllerin tümör hücrelerine hassas olarak iletilmesinde üstün potansiyel gösterse de, belirli kanser türlerde sürekli bulunmayan, bilinen biyobelirteçlere karşı üretilmektedirler. Böylelikle kanser tedavisinin kalıcılığı ve etkinliği için yeni alternatiflerin araştırılmasına yönelik açık kapı bırakılmaktadır.

Proteinler

Doğal olarak sentezlenen birçok protein, antikor olmamasına rağmen, hücre yüzeyi moleküllerini yüksek afinite ve özgüllükle bağlayabilmektedir. Böylece proteinler, nanopartiküllerin kanserli hücrelere hassas olarak taşınabilmesinde kullanılabilir. Bu kapsamda en çok araştırılmış olan protein transferrindir. Transferrin, omurgalıların çeşitli vücut sıvılarında demirin taşınmasından sorumlu olan 80 kDa'lık bir glikoprotein birçok farklı kanserde ekspresyonu artan transferrin reseptörüne özgül olarak bağlanabilmektedir (68). Bu reseptörün çok yüksek eksprese edildiği kanser hücrelerinde kullanılmak için nanopartiküllerin işlevselleştirilmesinde transferrin kullanılmaktadır (69). Bu şekilde işlevselleştirilmiş nanoformülasyonlara örnek olarak transferrine bağlanan oksaliplatin

yüklü bir lipozom olan MBP-426 gösterilebilir (70). Bu nanoformülasyon, metastatik katı tümörleri olan 39 hastada yapılan bir faz I çalışmasında biyolojik olarak güvenli bulunmuş olup, faz II denemeleri için önerildiği gösterilmiştir. Devam eden bir faz I/II çalışmasında ise, ikinci derece metastatik mide hastalarında 5-FU/lökovorin ile birlikte kullanımda MBP-426'nın güvenliğini, farmakokinetiği ve klinik etkinliği değerlendirilmiştir (70).

Transferrin dışında, epidermal büyüme faktörü, laktoferrin ve yüksek yoğunluklu lipoproteinler birçok farklı nanopartikülün işlevselleştirilmesinde kullanılmıştır (71). Bununla birlikte, kaderin, integrin ve selektin gibi birçok farklı hücre adezyon molekülü proteinler de kanser hücrelerine spesifik ilaç iletimi için işlevselleştirici ajan olarak kullanılmakta ve etkinlikleri çalışmalarda gösterilmektedir (72).

Peptitler

Peptitler, küçük boyutları, sentez ve konjugasyon kolaylığı, yüksek stabilite ve biyouyumluluk özelliklerinden dolayı hedeflemede avantaj sağlayan yapılardır. Bu avantajlar sayesinde son yıllarda nanopartiküllerin seçici dağıtımı için sıklıkla peptitler kullanılmaktadır (73). Tümör hücrelerinde ve bunların destekleyici damar yapısında, ancak düşük veya düşük düzeyde eksprese edilen integrin $\alpha\beta3$ 'e spesifik ve güçlü bir şekilde bağlanabilen RGD bazlı peptitlerdir. Bunlar, ağırlıklı olarak normal dokularda tespit edilemeyen düzeydedir (74). RGD bazlı peptitlerin sterik yapısı, hedefleme etkinliğini ve farmakokinetik özelliklerini etkileyebilmektedir. Doğrusal RGD peptitleri, kimyasal bozunmaya hassas olup, siklizasyonları yapılarına sertlik ve stabilite kazandırarak integrin $\alpha\beta3$ 'e afiniteleri ve özgüllüğünü artırmaktadır (75). RGD bazlı peptidlere ilaveten, D-AE peptidi, oktreotid, tLyp-1, AP, gibi birçok farklı peptit mevcut olup farklı tümör hücrelerine hedeflemede kullanılmıştır (76). Etkili bir örnek olarak, tripeptit glutasyon hedefleme ajanı olarak kullanılarak geliştirilmiş bir lipozomal doksorubisin nanoilaç olan 2B3-101, hedef dokuya nüfuz etmek için beyin metastazı olan meme kanseri hastalarında güvenlik ve etkinlik açısından faz I/IIa çalışmalarına girmiştir. Bu çalışmada tek başına veya trastuzumab ile kombinasyon halinde uygulanan beyin metastazlı meme kanseri hastalarında kafatası içinde ve dışında anti-tümör aktivite sergilediği gösterilmiştir (77).

Küçük moleküller

Folik asit ve biyotin gibi birçok küçük molekül nanoilaçların tümör seçici dağıtımında hedefleme ligandları olarak kullanılmıştır. Düşük üretim maliyetleri, yüksek stabilite ve kolay kullanım gibi birçok avantaj sağlayan küçük moleküller farklı kanserlerin tedavisi için ilaç dağıtımında hedefleme araştırmalarında yer almaktadır (78). Bu küçük moleküllere örnek olarak doğal folatın sentetik şekli olan folik asit verilebilir. Folat, yumurtalık, böbrek, akciğer, pankreas, meme kanseri hücre yüzeylerinde aşırı eksprese edilen folat reseptörüne yüksek özgüllükle bağlanmaktadır (78). Folat ile konjuge edilen doksorubisin yüklü miseller, folat reseptörü yüksek ekspresyona sahip 4T1 meme kanseri hücrelerinde yüksek tümör hedefleme kapasitesi ve antitümör etkinlik göstermiştir (79). Ayrıca bir *in vivo* çalışmada, folat ile konjuge nanopartiküllerin tümör bölgelerinde seçici olarak biriktiğini ve dolayısıyla tümör

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

taşıyan farelerde terapötik etkinliğini artırdığını, hedef dışı etkileri ise azalttığı rapor edilmiştir (80). Bunun dışında, biyotin, nanopartikülleri çeşitli tümör hücrelerine yönlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, paklitaksel ve güçlü bir P-gp inhibitörü olan tariquidar'ın ilaca dirençli tümör hücrelerine birlikte verilmesi için biyotinle işlevselleştirilmiş bir PLGA / PLA-PEG nanopartikülü geliştirilmiş ve *in vitro* olarak üstün anti-tümör etkinliği saptanmıştır (81).

2.1.2. Hücre membranının kaplanması yoluyla biyomimetik hedefleme

Kanser hücre membranı

Trombositler ve akyuvarlar tümörlere heterotipik olarak yapışabilmektedir. Kanser hücrelerinin çoğu da yüzeylerinde bulunan farklı adezyon molekülleri nedeniyle homotipik toplanma özelliği göstermektedir (82). Kanser hücre zarlarının kendini tanıma ve kendine yapışma özelliklerinden dolayı son yıllarda tümör hedefli ilaç dağıtımı için nanopartikülleri işlevselleştirmek için sıklıkla kullanılmıştır. Bu kullanıma örnek olarak, PLGA nanopartiküllerini insan kanser hücre dizisi MDA-MB-435'ten oluşan membran ile nanopartiküllerin kaplanmasıyla oluşturulan nanotaşıyıcıların kırmızı kan hücresi membranıyla kaplanmış nanotaşıyıcılara kıyasla hedef hücrelerce daha yüksek alıma sahip olarak bulunmuştur (83). Kanser hücre membranı ile kaplı, doksorubisin yüklü manyetik demir oksit nanopartikülleri ile de bu çalışmaya benzer sonuçlar elde edilmiştir (84). Metastazları hedeflemek için de önemli bir potansiyel sergileyen kanser hücre membranı kaplı nanopartiküllere örnek olarak, 4T1 meme kanseri hücre membranı ile kaplanmış paklitaksel yüklü polimerik nanopartiküllerin, ortotopik fare modelinde ilacı birincil ve metastatik tümörlere seçici olarak ilettiği çalışma sonucu gösterilebilir (85).

Kök hücre membranı

Kök hücreler, kendini yenileme ve farklılaşmış hücreler oluşturma özelliğindeki hücrelerdir (86). Bu hücreler, yüzeye bağlı kemokin reseptörleri ve hücreler arası adezyon molekülleri tarafından aracılık edilen tümör tropizmi gibi özellikleri nedeniyle birçok insan kanserinin patofizyolojisinde önemli rollere sahiptirler (87). Araştırmacılar son zamanlarda, tümör hedefli ilaç dağıtımı için kök hücre membranı kaplı nanopartikül geliştirerek kullanışlardır (88). Bun örnek olarak, kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücre membranı ile kaplanmış doksorubisin yüklü jelatin nanojelleri, *in vitro* ve *in vivo* olarak yüksek seviyede tümör hedefleme özelliği göstermiştir. Bu nanoparçacıklar, tümörlü farelerde kaplanmamış jelatin-doksorubisin nanoparçacıklarına kıyasla ve serbest doksorubisine göre ileri tümör içi birikim ve yüksek anti-tümör etkinlik göstermiştir (89).

Tüm bunlara ek olarak, bireysel hücre membranlarının yanı sıra, farklı hücre membranlarının kaynaştırılmasıyla oluşturulan hibrit hücre membranları da, hedefe yönelik kanser tedavisi için nanopartikül işlevselleştirilmesinde kullanılmıştır (90). Örneğin, trombosit membranlarının bağışıklıktan kaçma özelliği ve kanser kök hücre membranlarının homotipik hedefleme özelliğinden faydalanılarak bir trombosit-kanser kök hücresi hibrit membranı oluşturulmuş ve demir oksit manyetik nanopartikül bu membranla kaplanmıştır. Bu nanopartikül baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu

bir fare modelinde tek hücreli membran kaplı ve kaplanmamış nanopartiküllere kıyasla yüksek terapötik etkinlik göstermiştir (91). Diğer bir çalışmada, B16-F10 kanser hücresi membranı ve *E. coli* dış membran keseciği birleştirilerek içi boş bir polidopamin nanopartikülünün üzerine kaplayarak diğerlerinden farklı olarak türler arası bir hibrit membran geliştirilmiştir (92). Bu nanopartiküller melanomlu farelere intravenöz olarak enjekte edilmiş ve sonuçta lenf düğümlerinde toplanarak dendritik hücre olgunlaşmasını teşvik etmek suretiyle uzun vadeli antitümör immün cevabı aktive etmiştir (92).

3. Bulgular ve Tartışma

Nanoteknoloji kanser tedavisi için üstün etkinlik özelliğine sahip birçok tedavi ajanının sentezlenmesi ve/veya aktivitesinin artırılmasına yönelik modifikasyonunu sağlayan olanaklar sağlamaktadır. Bu olanaklara rağmen kanserin klinik tedavisi aşamasında zorluklar devam etmektedir. Nanoteknoloji ürünü olarak geliştirilen tedavi ajanlarının birçoğu klinik uygulamalarda klinik kullanımda yeterli etkinlik gösterememiştir (21). Son zamanlarda yapılan araştırmalar bu ürünlerin Faz II ve Faz III başarısızlık seviyelerini değerlendirmiş ve Faz II’de neredeyse yarı yarıya etkinlik gösteren ajanların, Faz III’de daha üst seviyelere çıkabildiğini göstermiştir (26). Bu başarısızlık oranlarının düşürülmesi için tümörde ilaç birikiminin, üstün internalizasyonun ve efektif hücre içi hedeflemenin güçlendirildiği yeni nesil hedefleme teknolojilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Geleneksel tedavilerden bir üst aşama olan hedefli tedavi ajanlarını geliştirmek için pasif veya aktif hedefleme stratejileri geliştirilmiştir. Pasif hedeflemede tümör heterojenliği, yaş, genetik varyasyonlar, önceki tedaviler gibi bireysel faktörler nedeniyle hastalar arasında yüksek derecede etkinlik farklılıkları saptanmıştır (93, 94). Bunun için aktif hedefleme stratejilerine yönelinerek alternatif seçenekler sunulmuştur. Tümör hücrelerine spesifik hedefleme, nanoilaçların hücrelere alımında ve terapötik etkinliğin artırılmasında etkili bir stratejidir. Spesifik hedefleme için antikor, aptamer, peptit ve küçük moleküller gibi birçok farklı hedefleyici ligandlar nanopartiküllerin yüzeyine konjuge edilmektedir. Bu şekilde işlevsel hale getirilen nanopartiküller tümör hücrelerinin yüzeyindeki reseptörleri veya diğer molekülleri spesifik olarak tanıyarak bağlanabilmektedir. Böylece, tümör dokusunda ilaç birikimin artmasına ve hücre içine giriş ve etki seviyesinin artması sağlanmaktadır. Bu özelliklere rağmen, nanoilaçların etkili hücre içi internalizasyonu için mevcut stratejilerin modifiye edilerek optimizasyonunun gerçekleştirilmesi ve bu konudaki sınırlılıklarının ortadan kaldırılması gerekmektedir.

Nanoilaçların organel hedefleme yoluyla hücre içi hedeflere doğru olarak iletilmesi, biyomedikal uygulamalarda etkinlik ve güvenliklerini artırmak için önemlidir ancak, hücre içi etkileşim mekanizmalarının ve spesifik organellerin fizikokimyasal özelliklerinin bilinmesini gerektirdiğinden zorluk oluşturmaktadır (95). Organel hedeflemede bir diğer zorluk, spesifik organel hedeflemesi için en uygun endositik yolu belirlemek ve buna göre internalizasyonu kolaylaştırmak için nanoparçacık tasarımını optimize etmektir. Nanopartiküllerin çekirdek, mitokondri veya endoplazmik retikulum gibi organellere iletilmesi için endo-lizozomal bölmeye girmemek gerekmektedir (96). Tüm bu

Yeni Nesil Kanser Tedavisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

zorlukların üstesinden gelebilmek amacıyla çeşitli yaklaşımlar geliştirilse de, bu stratejileri belirli nanopartikül türleri ve efektif nanopartikül optimizasyonu sağlayabilmek için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, klinik kullanım aşamalarında erken safhalarda olmalarına rağmen, mevcut nanoteknolojik stratejiler ve ürünler kanser tedavisi için nanoilaç geliştirilmesi konusunda üstün potansiyele sahiptir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021;71(3):209-49.
2. Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, Cremasco V, Crystal A, Hewes B, et al. Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2017;17(5):286-301.
3. Vejselova D, Kutlu HM. Inhibitory effects of salicylic acid on A549 human lung adenocarcinoma cell viability. *Turkish Journal of Biology*. 2015;39(1):1-5.
4. Nam J, Son S, Park KS, Zou W, Shea LD, Moon JJ. Cancer nanomedicine for combination cancer immunotherapy. *Nature Reviews Materials*. 2019;4(6):398-414.
5. Riley RS, June CH, Langer R, Mitchell MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. *Nature reviews Drug discovery*. 2019;18(3):175-96.
6. Bangham AD, Horne RW. Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope. *Journal of Molecular Biology*. 1964;8(5):660-IN10.
7. Folkman J, Long DM. THE USE OF SILICONE RUBBER AS A CARRIER FOR PROLONGED DRUG THERAPY. *The Journal of surgical research*. 1964;4:139-42.
8. Leserman LD, Barbet J, Kourilsky F, Weinstein JN. Targeting to cells of fluorescent liposomes covalently coupled with monoclonal antibody or protein A. *Nature*. 1980;288(5791):602-4.
9. Heath TD, Fraley RT, Papahadjopoulos D. Antibody targeting of liposomes: cell specificity obtained by conjugation of F(ab')₂ to vesicle surface. *Science (New York, NY)*. 1980;210(4469):539-41.
10. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer research*. 1986;46(12 Pt 1):6387-92.
11. Gerlowski LE, Jain RK. Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues. *Microvascular research*. 1986;31(3):288-305.
12. Nicolau C, Alving CR. Demetrios Papahadjopoulos and Liposomes: From Art to Science. *Journal of Liposome Research*. 1995;5(4):627-34.
13. Weissig V, Lasch J, Erdos G, Meyer HW, Rowe TC, Hughes J. DQAsomes: a novel potential drug and gene delivery system made from Dequalinium. *Pharmaceutical research*. 1998;15(2):334-7.
14. Amato I. Nanotechnologists seek biological niches. *Cell*. 2005;123(6):967-70.
15. Yamada Y, Akita H, Kamiya H, Kogure K, Yamamoto T, Shinohara Y, et al. MITO-Porter: A liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria via membrane fusion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2008;1778(2):423-32.
16. Hu CM, Zhang L, Aryal S, Cheung C, Fang RH, Zhang L. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(27):10980-5.
17. Yokoi K, Kojic M, Milosevic M, Tanei T, Ferrari M, Ziemys A. Capillary-wall collagen as a biophysical marker of nanotherapeutic permeability into the tumor microenvironment. *Cancer research*. 2014;74(16):4239-46.
18. Burris HA, Patel MR, Cho DC, Clarke JM, Gutierrez M, Zaks TZ, et al. A phase I multicenter study to assess the safety, tolerability, and immunogenicity of mRNA-4157 alone in patients with

- resected solid tumors and in combination with pembrolizumab in patients with unresectable solid tumors. 2019;37(15_suppl):2523-.
19. Boehnke N, Straehla JP, Safford HC, Kocak M, Rees MG, Ronan M, et al. Massively parallel pooled screening reveals genomic determinants of nanoparticle delivery. *Science (New York, NY)*. 2022;377(6604):eabm5551.
 20. Cengiz M, Kutlu HM, Burukoglu DD, Ayhancı A. A comparative study on the therapeutic effects of silymarin and silymarin-loaded solid lipid nanoparticles on D-GaIN/TNF- α -induced liver damage in Balb/c mice. *Food Chemical Toxicology*. 2015;77:93-100.
 21. Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature reviews Cancer*. 2017;17(1):20-37.
 22. Manzari MT, Shamay Y, Kiguchi H, Rosen N, Scaltriti M, Heller DA. Targeted drug delivery strategies for precision medicines. *Nature reviews Materials*. 2021;6(4):351-70.
 23. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*. 2021;20(2):101-24.
 24. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature nanotechnology*. 2007;2(12):751-60.
 25. Cengiz M, Ayhancı A, Kutlu HM, Musmul A. Potential therapeutic effects of silymarin and silymarin-loaded solid lipid nanoparticles on experimental kidney damage in BALB/c mice: biochemical and histopathological evaluation. *Turkish Journal of Biology*. 2016;40(4):807-14.
 26. He H, Liu L, Morin EE, Liu M, Schwendeman A. Survey of Clinical Translation of Cancer Nanomedicines-Lessons Learned from Successes and Failures. *Accounts of chemical research*. 2019;52(9):2445-61.
 27. Rosenblum D, Joshi N, Tao W, Karp JM, Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nature communications*. 2018;9(1):1410.
 28. Ruoslahti E. Tumor penetrating peptides for improved drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2017;110-111:3-12.
 29. Zhao Z, Ukidve A, Kim J, Mitragotri S. Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell*. 2020;181(1):151-67.
 30. Bertrand N, Wu J, Xu X, Kamaly N, Farokhzad OC. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Advanced drug delivery reviews*. 2014;66:2-25.
 31. Fang RH, Kroll AV, Gao W, Zhang L. Cell Membrane Coating Nanotechnology. 2018;30(23):1706759.
 32. Chen L, Hong W, Ren W, Xu T, Qian Z, He Z. Recent progress in targeted delivery vectors based on biomimetic nanoparticles. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):225.
 33. Rajendran L, Knölker HJ, Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery. *Nature reviews Drug discovery*. 2010;9(1):29-42.
 34. Pan L, Liu J, Shi J. Cancer cell nucleus-targeting nanocomposites for advanced tumor therapeutics. *Chemical Society reviews*. 2018;47(18):6930-46.
 35. Poon W, Kingston BR, Ouyang B, Ngo W, Chan WCW. A framework for designing delivery systems. *Nature nanotechnology*. 2020;15(10):819-29.
 36. Sakhrani NM, Padh H. Organelle targeting: third level of drug targeting. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013;7(null):585-99.
 37. Li L, Sun W, Zhong J, Yang Q, Zhu X, Zhou Z, et al. Multistage Nanovehicle Delivery System Based on Stepwise Size Reduction and Charge Reversal for Programmed Nuclear Targeting of Systemically Administered Anticancer Drugs. 2015;25(26):4101-13.
 38. Li X, Montague EC, Pollinzi A, Lofts A, Hoare T. Design of Smart Size-, Surface-, and Shape-Switching Nanoparticles to Improve Therapeutic Efficacy. 2022;18(6):2104632.
 39. Fahey JL. Antibodies and immunoglobulins. I. Structure and function. *Jama*. 1965;194(1):71-4.
 40. Huber R, Deisenhofer J, Colman PM, Matsushima M, Palm W. Crystallographic structure studies of an IgG molecule and an Fc fragment. *Nature*. 1976;264(5585):415-20.
 41. Richards DA, Maruani A, Chudasama V. Antibody fragments as nanoparticle targeting ligands: a step in the right direction. *Chemical science*. 2017;8(1):63-77.

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

42. Sivaram AJ, Wardiana A, Howard CB, Mahler SM, Thurecht KJ. Recent Advances in the Generation of Antibody–Nanomaterial Conjugates. 2018;7(1):1700607.
43. Yokoyama WM, Christensen M, Santos GD, Miller D, Ho J, Wu T, et al. Production of Monoclonal Antibodies. 2013;102(1):2.5.1-2.5.29.
44. van Zandwijk N, Pavlakis N, Kao SC, Linton A, Boyer MJ, Clarke S, et al. Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(10):1386-96.
45. Cheng Z, Al Zaki A, Hui JZ, Muzykantov VR, Tsourkas A. Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities. *Science (New York, NY)*. 2012;338(6109):903-10.
46. Santos EDS, Nogueira KAB, Fernandes LCC, Martins JRP, Reis AVF, Neto JBV, et al. EGFR targeting for cancer therapy: Pharmacology and immunoconjugates with drugs and nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*. 2021;592:120082.
47. Acharya S, Dilnawaz F, Sahoo SK. Targeted epidermal growth factor receptor nanoparticle bioconjugates for breast cancer therapy. *Biomaterials*. 2009;30(29):5737-50.
48. Dhritlahre RK, Saneja A. Recent advances in HER2-targeted delivery for cancer therapy. *Drug discovery today*. 2021;26(5):1319-29.
49. Nagamitsu A, Greish K, Maeda H. Elevating blood pressure as a strategy to increase tumor-targeted delivery of macromolecular drug SMANCS: cases of advanced solid tumors. *Japanese journal of clinical oncology*. 2009;39(11):756-66.
50. Ngamcherdtrakul W, Morry J, Gu S, Castro DJ, Goodyear SM, Sangvanich T, et al. Cationic Polymer Modified Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted SiRNA Delivery to HER2+ Breast Cancer. *Advanced functional materials*. 2015;25(18):2646-59.
51. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3(1):81-5.
52. Czerwińska M, Fracasso G, Pruszyński M, Bilewicz A, Kruszewski M, Majkowska-Pilip A, Lankoff A. Design and Evaluation of (223)Ra-Labeled and Anti-PSMA Targeted NaA Nanozeolites for Prostate Cancer Therapy-Part I. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2020;13(17).
53. Marques AC, Costa PJ, Velho S, Amaral MH. Functionalizing nanoparticles with cancer-targeting antibodies: A comparison of strategies. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2020;320:180-200.
54. Mamot C, Ritschard R, Wicki A, Stehle G, Dieterle T, Bubendorf L, et al. Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: a phase 1 dose-escalation study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(12):1234-41.
55. Munster P, Krop IE, LoRusso P, Ma C, Siegel BA, Shields AF, et al. Safety and pharmacokinetics of MM-302, a HER2-targeted antibody-liposomal doxorubicin conjugate, in patients with advanced HER2-positive breast cancer: a phase 1 dose-escalation study. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1086-93.
56. Senzer N, Nemunaitis J, Nemunaitis D, Bedell C, Edelman G, Barve M, et al. Phase I study of a systemically delivered p53 nanoparticle in advanced solid tumors. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2013;21(5):1096-103.
57. Mamot C, Drummond DC, Greiser U, Hong K, Kirpotin DB, Marks JD, Park JW. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted immunoliposomes mediate specific and efficient drug delivery to EGFR- and EGFRvIII-overexpressing tumor cells. *Cancer research*. 2003;63(12):3154-61.
58. Mamot C, Drummond DC, Noble CO, Kallab V, Guo Z, Hong K, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted immunoliposomes significantly enhance the efficacy of multiple anticancer drugs in vivo. *Cancer research*. 2005;65(24):11631-8.
59. Wu L, Wang Y, Xu X, Liu Y, Lin B, Zhang M, et al. Aptamer-Based Detection of Circulating Targets for Precision Medicine. *Chemical reviews*. 2021;121(19):12035-105.
60. Zhou J, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nature reviews Drug discovery*. 2017;16(3):181-202.
61. Dunn MR, Jimenez RM, Chaput JC. Analysis of aptamer discovery and technology. *Nature Reviews Chemistry*. 2017;1(10):0076.

62. Alshaer W, Hillaireau H, Fattal E. Aptamer-guided nanomedicines for anticancer drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2018;134:122-37.
63. Lupold SE, Hicke BJ, Lin Y, Coffey DS. Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen. *Cancer research*. 2002;62(14):4029-33.
64. Fagotto F, Aslemariz A. EpCAM cellular functions in adhesion and migration, and potential impact on invasion: A critical review. *Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer*. 2020;1874(2):188436.
65. Gires O, Pan M, Schinke H, Canis M, Baeuerle PA. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer metastasis reviews*. 2020;39(3):969-87.
66. Yahyazadeh Mashhadi SM, Kazemimanesh M, Arashkia A, Azadmanesh K, Meshkat Z, Golichenari B, Sahebkar A. Shedding light on the EpCAM: An overview. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(8):12569-80.
67. Chang M, Yang CS, Huang DM. Aptamer-conjugated DNA icosahedral nanoparticles as a carrier of doxorubicin for cancer therapy. *ACS nano*. 2011;5(8):6156-63.
68. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free radical biology & medicine*. 2019;133:46-54.
69. Choi CH, Alabi CA, Webster P, Davis ME. Mechanism of active targeting in solid tumors with transferrin-containing gold nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(3):1235-40.
70. Senzer NN, Matsuno K, Yamagata N, Fujisawa T, Wasserman E, Sutherland W, et al. Abstract C36: MBP- 426, a novel liposome- encapsulated oxaliplatin, in combination with 5-FU/leucovorin (LV): Phase I results of a Phase I/II study in gastro- esophageal adenocarcinoma, with pharmacokinetics. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2009;8(12_Supplement):C36-C.
71. Sandoval MA, Sloat BR, Lansakara PD, Kumar A, Rodriguez BL, Kiguchi K, et al. EGFR-targeted stearyl gemcitabine nanoparticles show enhanced anti-tumor activity. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2012;157(2):287-96.
72. Mitchell MJ, Chen CS, Ponmudi V, Hughes AD, King MR. E-selectin liposomal and nanotube-targeted delivery of doxorubicin to circulating tumor cells. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2012;160(3):609-17.
73. Araste F, Abnous K, Hashemi M, Taghdisi SM, Ramezani M, Alibolandi M. Peptide-based targeted therapeutics: Focus on cancer treatment. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2018;292:141-62.
74. Danhier F, Le Breton A, Pr at V. RGD-based strategies to target alpha(v) beta(3) integrin in cancer therapy and diagnosis. *Molecular pharmaceutics*. 2012;9(11):2961-73.
75. Temming K, Schiffelers RM, Molema G, Kok RJ. RGD-based strategies for selective delivery of therapeutics and imaging agents to the tumour vasculature. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2005;8(6):381-402.
76. Mao J, Ran D, Xie C, Shen Q, Wang S, Lu W. EGFR/EGFRvIII Dual-Targeting Peptide-Mediated Drug Delivery for Enhanced Glioma Therapy. *ACS applied materials & interfaces*. 2017;9(29):24462-75.
77. Aftimos PG, Milojkovic-Kerklaan B, Di eras V, Altintas S, Anders C, Arnedos M, et al. Abstract P6-16-04: Phase 1/2a study of glutathione PEGylated liposomal doxorubicin (2B3-101) in breast cancer patients with brain metastases. *Cancer research*. 2015;75(9_Supplement):P6-16-04-P6-16-04.
78. Jurczyk M, Jelonek K, Musia -Kulik M, Beberok A, Wrze niok D, Kasperczyk J. Single- versus Dual-Targeted Nanoparticles with Folic Acid and Biotin for Anticancer Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2021;13(3).
79. Yang G, Wang J, Wang Y, Li L, Guo X, Zhou S. An implantable active-targeting micelle-in-nanofiber device for efficient and safe cancer therapy. *ACS nano*. 2015;9(2):1161-74.
80. Guo X, Shi C, Wang J, Di S, Zhou S. pH-triggered intracellular release from actively targeting polymer micelles. *Biomaterials*. 2013;34(18):4544-54.

Yeni Nesil Kanser Terapisinde Hedefleme Stratejileri ve Ligandları

81. Patil Y, Sadhukha T, Ma L, Panyam J. Nanoparticle-mediated simultaneous and targeted delivery of paclitaxel and tariquidar overcomes tumor drug resistance. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2009;136(1):21-9.
82. Khaldoyanidi SK, Glinsky VV, Sikora L, Glinskii AB, Mossine VV, Quinn TP, et al. MDA-MB-435 human breast carcinoma cell homo- and heterotypic adhesion under flow conditions is mediated in part by Thomsen-Friedenreich antigen-galectin-3 interactions. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(6):4127-34.
83. Fang RH, Hu CM, Luk BT, Gao W, Copp JA, Tai Y, et al. Cancer cell membrane-coated nanoparticles for anticancer vaccination and drug delivery. *Nano letters*. 2014;14(4):2181-8.
84. Zhu JY, Zheng DW, Zhang MK, Yu WY, Qiu WX, Hu JJ, et al. Preferential Cancer Cell Self-Recognition and Tumor Self-Targeting by Coating Nanoparticles with Homotypic Cancer Cell Membranes. *Nano letters*. 2016;16(9):5895-901.
85. Sun H, Su J, Meng Q, Yin Q, Chen L, Gu W, et al. Cancer-Cell-Biomimetic Nanoparticles for Targeted Therapy of Homotypic Tumors. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla)*. 2016;28(43):9581-8.
86. De Luca M, Aiuti A, Cossu G, Parmar M, Pellegrini G, Robey PG. Advances in stem cell research and therapeutic development. *Nature cell biology*. 2019;21(7):801-11.
87. Cheng S, Nethi SK, Rathi S, Layek B, Prabha S. Engineered Mesenchymal Stem Cells for Targeting Solid Tumors: Therapeutic Potential beyond Regenerative Therapy. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2019;370(2):231-41.
88. Wang M, Xin Y, Cao H, Li W, Hua Y, Webster TJ, et al. Recent advances in mesenchymal stem cell membrane-coated nanoparticles for enhanced drug delivery. *Biomaterials science*. 2021;9(4):1088-103.
89. Gao C, Lin Z, Jurado-Sánchez B, Lin X, Wu Z, He Q. Stem Cell Membrane-Coated Nanogels for Highly Efficient In Vivo Tumor Targeted Drug Delivery. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*. 2016;12(30):4056-62.
90. Chen HY, Deng J, Wang Y, Wu CQ, Li X, Dai HW. Hybrid cell membrane-coated nanoparticles: A multifunctional biomimetic platform for cancer diagnosis and therapy. *Acta biomaterialia*. 2020;112:1-13.
91. Bu L-L, Rao L, Yu G-T, Chen L, Deng W-W, Liu J-F, et al. Cancer Stem Cell-Platelet Hybrid Membrane-Coated Magnetic Nanoparticles for Enhanced Photothermal Therapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019;29(10):1807733.
92. Wang D, Liu C, You S, Zhang K, Li M, Cao Y, et al. Bacterial Vesicle-Cancer Cell Hybrid Membrane-Coated Nanoparticles for Tumor Specific Immune Activation and Photothermal Therapy. *ACS applied materials & interfaces*. 2020;12(37):41138-47.
93. Maeda H. Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity. *Advanced drug delivery reviews*. 2015;91:3-6.
94. Xu W, Yang S, Lu L, Xu Q, Wu S, Zhou J, et al. Influence of lung cancer model characteristics on tumor targeting behavior of nanodrugs. *Journal of Controlled Release*. 2023;354:538-53.
95. Saminathan A, Zajac M, Anees P, Krishnan Y. Organelle-level precision with next-generation targeting technologies. *Nature Reviews Materials*. 2022;7(5):355-71.
96. Cupic KI, Rennick JJ, Johnston AP, Such GK. Controlling endosomal escape using nanoparticle composition: current progress and future perspectives. *Nanomedicine (London, England)*. 2019;14(2):215-23.