

Üçlü Negatif Meme Kanseriinde Nanomalzeme Temelli Tedavi Stratejileri: Geleneksel Derleme

Nanomaterial Based Treatment Strategies in Triple Negative Breast Cancer: Traditional Review

^{id} İsmail Mert ALKAÇ^a, ^{id} Burçak VURAL^b

^aEge Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir, TÜRKİYE

^bİstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Malzeme bilimi ve nanoteknolojideki gelişmeler, nanomalzeme temelli ilaçları kanser tedavisi için potansiyel bir araç olarak ortaya çıkarmıştır. Böylece antikanser ilaçlarının nanomalzemedan yapılmış bir paketleme sistemine yüklenerek kanserli hücreye hedeflenmesi, antikanser ilaçların toksisitesini azaltmak, etkinliğini ve dolaşım sürecini artırmak ve hatta hücre yüzey belirtecinde özgü antijenler aracılığı ile ilacı, kanser hücrelerine özgü hale getirilmesi mümkün olmuştur. Üçlü negatif meme kanseri, östrojen ve progesteron hormon reseptörlerinin olmayışı ve İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER2)'nin ifade edilmemesiyle karakterize olan, tüm meme kanseri vakalarının %15-20'sini oluşturan oldukça invaziv ve metastatik özelliklere sahip kötü prognoz ile seyreden kötü huylu tümörlerden biridir. Üçlü negatif meme kanseri olan hastalar, hücre yüzeyi reseptörlerini hedef alan hormonal veya trastuzumab bazlı tedavilerden fayda görmez. Hâlâ birçok kemoterapötik ilaç, etkili dozlarda tümör bölgesine ulaşamamaktadır ve genellikle yüksek sistemik toksisite ve zayıf farmakokinetik özellik göstermektedir. Bu nedenle üçlü negatif meme kanseri tedavisindeki klinik zorlukların üstesinden gelmek için potansiyel terapötik seçenekler olarak geniş bir yelpazede nanoteknoloji tabanlı platformlar araştırılmaktadır. Terapötik ajanların, meme kanseri tümörlerine verilme etkinliğini artırmak için tümör hücrelerini, tümör vaskülarizasyonunu ve tümör mikro ortamını hedeflemek için çeşitli nanopartikül ilaç taşıyıcıları geliştirilmiştir. Bu derlemede, üçlü negatif meme kanserinin nanomateryaller aracılığı ile tedavi stratejilerini ayrıntılı bir şekilde tartışıyoruz ve bu konuda bir bakış açısı sunmayı hedefliyoruz.

ABSTRACT Advances in materials science and nanotechnology have revealed nanomaterial-based drugs as a potential tool for cancer treatment. Thus, it has been possible to target anticancer drugs to cancer cells by loading them into a packaging system made of nanomaterials, to reduce the toxicity of anticancer drugs, to increase their efficiency and circulation process, and even to make the drug specific to cancer cells by means of cell surface marker-specific antigens. Triple negative breast cancer, is one of the malignant tumors characterized by the absence of estrogen and progesterone hormone receptors and under-expression of Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2), is highly invasive, accounting for 15-20% of all breast cancer cases, and has a poor prognosis with metastatic features. Patients with triple negative breast cancer do not benefit from hormonal or trastuzumab-based treatments that target cell surface receptors. Still, many chemotherapeutic drugs do not reach the tumor site in effective doses and generally show high systemic toxicity and poor pharmacokinetics. Therefore, a wide range of nanotechnology-based platforms are being explored as potential therapeutic options to overcome the clinical challenges of triple negative breast cancer therapy. To increase the efficacy of delivering therapeutic agents to breast cancer tumors, various nanoparticle drug carriers have been developed to target tumor cells, tumor vascularisation and tumor microenvironment. In this review, we discuss the treatment strategies of triple negative breast cancer through nanomaterials in detail and we aim to present a perspective on this issue.

Anahtar Kelimeler: Üçlü negatif meme kanseri; nanomalzeme; antikanser ilaç; ilaç taşıma sistemleri

Keywords: Triple negative breast cancer; nanomaterial; anticancer drug; drug delivery systems

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen, tüm kanserler arasında ise en sık rastlanan 2. kanser tipidir. Ayrıca kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir.¹ Metastatik hastalık teşhisi konulan hastaların prognozu, dramatik bir şekilde kötüleşir ve

sadece %23'ü 5 yıldan uzun süre hayatta kalabilir.² Meme kanserini tedavi ederken bile ilerlemesini kontrol altına almak için cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedavisi ve hedefe yönelik tedavi olmak üzere çok sayıda terapötik tedavi seçenekleri

Correspondence: İsmail Mert ALKAÇ
Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: mert_alk@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 15 May 2021 **Accepted:** 28 Aug 2021 **Available online:** 01 Sep 2021

2146-9040 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

kullanılmaktadır.³ Sistemik tedaviler, nüks ve metastaz riskini azaltmak için endokrin ve hedefe yönelik sitotoksik ilaçlara dayanır. Lipozomal doksorubisin, pegile lipozomal doksorubisin, lipozomal paklitaksel ve albumine bağlı paklitaksel gibi terapötik ilaçların etkilerini artırmak ve toksisitesini azaltmak için klinik kullanımda yeni ilaç uygulamaları da kullanılmaktadır.³ Nükseden veya metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisinin zor, yaşam ömrünün ise kısa olmasından dolayı tedavide alternatif yaklaşımlar ve tamamlayıcı etkili terapötiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde nanoteknolojik gelişmelerle daha etkili ve daha az toksisiteye sahip kemoterapik uygulamalarla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.⁴

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİ

Üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK), oldukça invaziv ve metastatik özelliklere sahip en kötü huylu tümörlerden biri olup; östrojen reseptörü [estrogen receptor (ER)], progesteron reseptörü (PR) ekspresyonunun olmaması ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin [human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)] eksikliği ile karakterizedir. Bu nedenle ÜNMK'li hastalar; ER, PR ve HER2 hücre yüzeyi reseptörlerini hedef alan hormonal veya trastuzumab bazlı tedavilerden fayda görmez.^{2,5,6}

ÜNMK, dünya çapında farklı ülkelerde kanser vakalarının %7-28'ini oluşturmaktadır ve en yüksek insidans Hindistan'da bildirilmiştir.⁷ Meme kanseri, kadınlarda malignitenin en yaygın nedenidir; ABD'de 2020 yılında yaklaşık 276.480 hastaya meme kanseri teşhisi konulduğu ve yaklaşık olarak 42.170'inin öldüğü tahmin edilmektedir.⁸ Teşhis edilen tüm kanser vakalarının şaşırtıcı bir şekilde yaklaşık %30'unu ÜNMK temsil etmektedir.⁹ Meme kanseri, Türk kadınlarında da en sık gözlenen kanser olup, kanserden ölüm sebepleri arasında 1. sıradadır. Türkiye Sağlık Bakanlığının 2016 kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme kanseri insidansı 45.6/100.000 olarak bildirilmiştir.¹⁰

Çeşitli tedavilere yanıtları bakımından farklı olan meme kanseri alt tiplerindeki çeşitlilik, tüm hastalar için evrensel olarak etkili bir tedavi geliştirmeyi zorlaştırmıştır. Bazı alt tipler için moleküler belirteçlerin mevcudiyeti, anti-HER2 antikoları (örneğin trastuzumab ve pertuzumab) ve ER/PR antagonistleri

(örneğin tamoksifen) olan antihormonal veya HER2 hedefli tedaviler gibi alt tipe özgü tedavilerin geliştirilmesi için güçlü bir araç olmuştur.^{11,12} Ancak ÜNMK alt tipi için tedavi seçenekleri olarak kemoterapi, ilerlemiş veya metastatik ÜNMK tümörlerinin klinik tedavisi için ana yaklaşımdır ve destekleyici tedaviler cerrahi girişimler ve radyasyonla sınırlıdır. Bununla birlikte geleneksel sitotoksik tedaviler tümör seçici değildir ve özellikle metastatik olan hastalarda etkili değildir. Ayrıca kemoterapi, içsel veya edinilmiş çoklu ilaç direncinin ortaya çıkması nedeniyle sınırlı terapötik yararlar sergilemektedir ve hâlâ ÜNMK hastalarının yaklaşık %60'ı kemoterapiye direnç göstermektedir.^{5,13-15} Geleneksel tedavinin düşük etkinliği nedeniyle ÜNMK'yi tedavi etmek için daha etkili ve hedefe yönelik tedavilere ihtiyaç vardır.⁹

MEME KANSERİ TEDAVİLERİNİN MEVCUT SINIRLAMALARI

Kanser tedavisindeki en büyük zorluk, terapötik indekste azalmaya sebep olan ve prognozu tehlikeye atan seçici toksisitenin olmamasıdır. Normal dokulara verilen zararı azaltmak için genellikle standart altı dozlarda antikanser kemoterapötikleri uygulanmaktadır.¹⁶ Bunun yanında solid tümörlerde interstisyel basınç yüksek olduğu için transkapiller taşımaya engel oluşturur ve zayıf ilaç dağılımı ve penetrasyonuna neden olur.¹⁷ İlaç dağılımının bir başka belirleyicisi de dolaşımdaki ilacın yarılanma ömrüdür. Uzun yarılanma ömrüne sahip ilaçların ekstravazasyonu ve dokulara nüfusu nispeten yavaş olsa da dokulara homojen dağılırken, kısa yarılanma ömrü olan ilaçlar üniform olmayan bir dağılım gösterir.¹⁸ Suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar, tümör dokusuna ulaşmadan önce kan dolaşımından elimine edilebilir. Bu ilaçları enkapsüle etmek için hidrofilik nanopartiküllerin kullanılması çözünürlüklerini artırabilir, dolayısıyla da in vivo biyoyararlanımlarını iyileştirebilir ve böylece daha etkili dağıtıma izin verebilir.¹⁹ Ayrıca tümör bölgelerindeki damarlar heterojendir ve ilaçların ekstravazasyonunu artıran fenestrasyonlara sahip olabilir.²⁰ Normal iç organlarda biriken ilaç miktarının, benzer ağırlıklı tümör sahasındakinden 10-20 kat daha fazla olduğu ve birçok antikanser ilacının 40-50 mm'den daha fazla nüfuz edemediği gösterilmiştir.⁴ Bu kusurlar; eksik tümör yanıtına, çoklu

ilaç direncine, immün yanıt oluşumuna ve sonuç olarak terapötik başarısızlığa yol açar.

İLAÇ DAĞITIMINDA KULLANILAN NANOMATERYALLER

Nanopartiküller, tipik olarak 1-1.000 nm arası büyüklükte olup, lipidler, polimerler, silika, protein/peptidler, oligonükleotidler ve metaller (altın, gümüş ve demir vb.) gibi çeşitli malzemelerden yapılabilir. Farklı nanopartikül türleri, terapötik ajanları taşımak, intratümöral ilaçları iletmek ve tümör görüntülemek için benzersiz kimyasal ve fiziksel özellikler sağlar.²¹

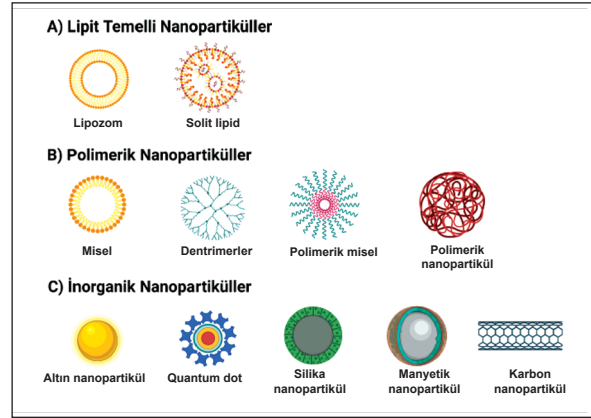
Nanopartiküllerin, ilaçları erken degregasyondan korumak, seçilmiş bir dokuya ilaç absorpsiyonunu artırmak, ilacın dokuya dağılımını ve farmakokinetiğini kontrol etmek, hücre içi penetrasyonu artırmak, ilacın çevresel faktörlerden etkilenmesini en aza indirmek ve sistemik toksisiteyi azaltmak gibi bir çok avantajı vardır.⁴

200 nm'nin altındaki nanopartiküller, karaciğer ve dalakta fagositoz edilerek filtrasyona uğrar. Bu nedenle 200 nm'nin üzerindeki nanopartikülleri kullanmak gerekir.²² Ayrıca nanomateryaller kana verildiğinde dakikalar içinde mononükleer fagositler tarafından parçalanırlar. Nanomateryallerin yüzeylerine polietilen glikol (PEG) eklenmesi, opsonizasyonu önleyebilir ve yarı ömrü ve hedef dokuda birikimi artırabilir.²³ Etkili bir nanotaşıyıcı oluşturmak için bazı özelliklerin dikkate alınması gerekir. Nanotaşıyıcılar, biyoyumlu ve kolayca işlevselleştirilebilen, iyi karakterize edilmiş, çözünebilir, genişletilmiş sirkülasyon kabiliyeti sergileyen, topraklaşmayan ve hedef hücreler tarafından yüksek alım etkinliği gösteren bir malzemeden yapılmalıdır.⁴

İlaç dağıtımı, görüntüleme, apoptoz saptama, radyasyona karşı duyarlılaştırma ve tümörlerin fototermik ablasyonu gibi çeşitli uygulamalarda kullanılan nanotaşıyıcılar, yapıldıkları malzemelere göre 3 kategoriye ayrılabilir:^{24,25} 1) Lipid bazlı, 2) Polimerik, 3) İnorganik (Şekil 1).

LİPİD BAZLI NANOMATERYAL

Lipozomlar, 1965'te Barngam tarafından ilk defa tanımlanan nanotaşıyıcılardır ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 1966 yılında kemoterapi ilaçlarını



ŞEKİL 1: İlaç dağıtımı için kullanılan farklı nanotaşıyıcıların şeması. A) Lipid temelli nanopartiküller; B) Polimerik nanopartiküller; C) İnorganik nanopartiküller.⁴ Bu şekil, BioRender.com ile yeniden yapılmıştır.

(DaunoXome™, Galen US Inc USA) (50-80 nm) taşımak için klinik olarak onaylanan ilk nanotaşıyıcıdır.²⁶

Lipid bazlı ilaç verme sistemleri, biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçları hapsedme özelliğine sahiptir.⁴ Lipozomal nanopartiküller, bir fosfolipid çift tabakasından oluşur ve yüksek hidrofobik ilaç konsantrasyonlarını kapsüllemek için ideal olan ve kontrollü ilaç salınımına izin veren hidrofobik bir çekirdeğe sahiptir.²⁷

Hücre membranı, fosfolipidler ve glikolipidler gibi onları biyolojik olarak parçalanabilir yapan amfilik bileşiklerden oluşur. Hidrofobik moleküller, 2 tabakalı zar içinde ara katman hâline getirilir ve hidrofobik moleküller, sulu çekirdeklerinde hapsedilebilir, bu da lipozomları iyi bir terapötik taşıyıcı hâline getirir.²⁸ Lipozomal ilaç formülasyonu, bir ilacın biyolojik dağılımını ve farmakokinetiğini geliştirir. Bu, normal dokudaki ilaç konsantrasyonunu azaltırken, tümörler içinde daha yüksek ilaç konsantrasyonunun elde edilebileceği anlamına gelir.²⁹

Kararlılığı ve dolaşım yarı ömrünü iyileştirmek için lipozomlar, hedefleyici ligandlar ve PEG gibi polimerler ile kaplanabilir.²⁹ PEG ile kaplanmış lipozomlar, retikuloendotelial sistemdeki makrofajlar tarafından spesifik olmayan alımı azaltır, bu da dolaşımdaki yarı ömrü artırır. ÜNMK tedavisi için yapılan prelinik çalışmalarda, birkaç hedeflenmemiş lipozomal ilaç taşıyıcıları geliştirilmiştir.³⁰

Bunun yanı sıra lipozomların kullanımında bazı dezavantajlarda tespit edilmiştir. Çalışmalar, lipozomların %50-80'inin, intravenöz uygulamayı takiben ilk 15-30 dk içinde retiküloendotelial sistem ve esas olarak karaciğer hücreleri (Kupffer hücreleri) tarafından adsorbe edildiğini göstermiştir.^{31,32} Diğer sorunlar ise stabilite, tekrarlanabilirlik ve sterilizasyon güçlüğüdür.³³

KARBON TEMELLİ NANOMATERYAL

Karbon nanotüpler, fullerenler ve grafen gibi karbon nanomateryaller, etkili ilaç verme stratejileri, biyouyumlulukları, çok yönlü kimyasal işlevselleştirmeleri ve kararlı fizikokimyasal özellikleri nedeniyle araştırmacılar tarafından büyük ilgi konusu olmuştur. Son çalışmalar, bu materyallerin tümör içerisindeki ilacın lokalizasyonu, görüntülenmesi ve tanı için kontrast ajanı olarak ve terapötik ajanların kontrollü ilaç tesliminde kullanılabilceğini göstermektedir.⁷

Grafen bazlı nanomateryaller, son derece geniş yüzey alanı, değiştirilebilir aktif gruplar, mükemmel biyouyumluluk dâhil olmak üzere benzersiz fizikokimyasal ve optik özellikleri nedeniyle ve güçlü fototermal etki, ileri kemoterapötik uygulama ve kanser tedavisi için ayarlanabilir taşıyıcılar veya aktif ajanlar olarak kanser tedavisi için umut verici adaylar olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle fototermal terapi, hedefe yönelik ilaç verme ve kemoterapinin bir araya getirilmesi, etkili kanser tedavisi için büyük potansiyele sahiptir.³⁴

Genel olarak grafen bazlı nanomateryaller, çeşitli katmanlara sahip grafen, grafen oksit (GO) ve indirgenmiş GO (rGO) gibi birkaç türe ayrılır.³⁵ Bu nanomateryaller arasında GO ve rGO, büyük ölçüde ayarlanabilir fizikokimyasal özellikleri, yüksek biyouyumlulukları ve kolay kullanılabilirlikleri nedeniyle biyomedikal alanlarda en büyük ilgi ve potansiyele sahiptir.^{35,36} Fonksiyonel grupların varlığı GO, ve rGO'ya polimerler, ilaçlar ve diğer fonksiyonel moleküller ile konjuge olmak için yüksek bir fizibilite sağlar. GO ve rGO tarafından ilaç yüklemesi için 3 yaklaşım tartışılmaktadır: 1) İlaç molekülleri ile kovalent olmayan etkileşim; 2) İlaçlarla kovalent konjugasyon; 3) Diğer nanotaşıyıcılarla bir hibrid oluşumu.³⁷⁻⁴⁰

METALİK NANOPARTİKÜLLER

Metallerden oluşan veya altın ve demir gibi metal çekirdekli nanopartiküller, ilaç taşıyıcıları veya terapötik ajanlar olarak kullanılmıştır.

Altın nanopartiküller; Termal terapötik, görüntüleme ve ilaç dağıtım nanopartikülleri olarak geliştirilmiştir. Kolay sentezlenebilir, boyut ve sentez prosedürü kolayca tekrarlanabilir.⁴¹ Bu nanopartiküller, hızlı taşıma kinetiği, uzun dolaşım yarı ömrü, boyutu artırılmış tümör alımı ve biyouyumluluk özelliği gösterirler. Ayrıca moleküler konjugasyon için en kararlı ve en kolay yüzey fonksiyonelliğine sahiptirler.⁴² Altın, fizyolojik koşullar altında oksidasyona dirençlidir ve işlevselleştirilmiş altın nanopartiküllerinin bağlanma afinitesi, hedefleme seçiciliği ve hücre zarına nüfus yeteneği yüksektir.⁴² Nanomateryoshkaların sistemik iletimi ve irradyasyon, tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe etmiş ve bazı MDA-MB-231 ksenograft fare modellerinde tümörü 60 günden fazla süreyle arındırmıştır.⁴³ Fototermal ablasyon tedavisine ek olarak altın nanopartiküller, antitümör etkinliğini artırmak için kemoterapötiklerle yüklenebilir. Kanser tedavisi, klinik olarak uygulanabilir terapötik ajanlar olarak altın nanopartiküller, gelişimini engelleyebilecek büyük dozlar ve tekrarlanan uygulamalar gerektirdiğinden, insan deneklerde altın nanopartiküllerin biyolojik olarak parçalanabilirliği ve klirensi ile ilgili sorular hâlâ devam etmektedir. Degredasyonun mekanizmasını ve klinik translasyon için altın temelli nanopartiküllerin uygun olduğunu belirleyebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.³⁰

Manyetik demir-oksit nanopartiküller; Manyetik demir oksit nanopartikül, bir ilaç taşıyıcısı ve aynı zamanda bir manyetik rezonans görüntüleme kontrastı olma özelliği nedeniyle çekici bir teranostik nanopartikül platformudur. Demir-oksit, hücrelerin asidik bölümlerinde (örneğin lizozomlarda) Fe⁺ iyonlarına indirgenerek, nanopartiküllerin potansiyel toksisitesini azaltabilir. Bu nedenle biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen, düşük toksisiteye sahip nanopartiküllerdir.^{4,30} Klinik ortamlarda, çeşitli manyetik demir-oksit nanopartikül formları kullanılmış ve insan kullanımı için güvenli olduğu kanıtlanmıştır.^{44,45}

POLİMERİK NANOPARTİKÜLLER

Polimerik nanopartiküller, biyolojik olarak parçalanabilen, biyouyumlu, düşük toksisiteye sahip ve yaygın olarak kullanılan ilaç dağıtım araçlarıdır. Miselleri, dentrimerleri ve polimer-ilaç konjugatlarını içeren polimerik nanopartiküller, makromolekül biriminin konjugasyonu veya kopolimerlerin kendi kendine birleşmesi yoluyla üretilmektedir. Hidrofilik veya hidrofobik terapötik ajanlar, bu nanopartiküllerin içinde kapsüllenebilir veya polimerlere konjuge edilebilir. Ayrıca tümör dokularına veya hücrelerine, aktif hedefleme ve kontrollü ilaç salınımı için yüzey işlevselleştirilmesine yatkındırlar.^{4,30,46} Çoğu polimerik nanopartikül, insanlarda terapötik kullanım için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan poli laktik-ko-glikolid (PLGA) polimerine dayalı olarak geliştirilmiştir. Bir kamptotesin-konjugat siklodekstrin bazlı polimerik nanopartikül olan IT-101'in sistemik dağıtımı, insan ÜNMK MDA-MB-231 modelinde konvansiyonel irinotekan ile karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha güçlü bir antitümör etkisi göstermiştir.⁴⁷

Ek olarak düşük pH'ye duyarlı çapraz bağlı bir polimer kafes, Doxorubisin yüklü lipozomal nanobinler üzerine kaplanarak, ilaçların asidik tümör ortamı altında salınmasının antitümör etkisi, MDA-MB-231 ÜNMK ksenograft modeli gösterilmiştir. Polimer kafeste çapraz bağlanma derecesinin değiştirilmesi, yüzey potansiyelinin optimum stabilite için ayarlanmasına izin verir, böylece ilacın sirkülasyon süresini ve salım kalitesini artırır.⁴⁸ Araştırmacılar, yeni oluşan damar sistemini ve hücre yüzeyi reseptörlerini ve kanser kök hücre belirteçlerini hedefleyen polimerik nanopartiküller tasarladılar. Böylece lipozomal nanopartiküllerde olduğu gibi ligand aracılığı ile yönlendirmenin, polimer bazlı nanopartiküllerin etkinliğini artırdığını göstermişlerdir.^{43,49-51}

Hem kemoterapi ilacını (paklitaksel) hem de P53 mRNA'sını taşıyan, ÜNMK hedefli antitümör etkinliği yüksek olan paklitaksel amino lipid türevli nanopartiküller geliştirilmiştir.⁵² Bir çalışmada, ÜNMK'de perlecan (HSPG2) hücre yüzey proteininin aşırı ekspresyonu tespit edilmiş ve bu proteini hedef alan PLGA nanopartiküller tümöre spesifik ilaç iletimi için kullanılmıştır. Perlecan hedefli nanopartiküllerin terapötik etkinliği, in vitro ve in vivo araştırılmış ve 1,7-5 kat iyileşme gözlemlenmiştir.⁹

ÜÇLÜ NEGATİF MEME KANSERİNDE NANOMATERYAL TEMELLİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Geleneksel kemoterapi, normal hücrelerdeki toksisitesi, yan etkileri ve hedefleme kapasitesinin olmaması nedeniyle genellikle kanseri tedavi etmekte veya hayatta kalma oranını uzatmakta başarısız olur. Son yıllarda nanomateryallere, çeşitli kanserlerde etkili bir tedavi yöntemi olarak büyük ilgi gösterilmiştir.³⁴ Ayrıca nanotıp alanındaki araştırmacılar, meme kanserinin tespiti ve tedavisi için çeşitli nanomateryaller geliştirmişlerdir.²¹

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmış yaklaşık olarak 250 nanoteknoloji ürünü meme kanseri de olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin Doxil (Baxter International Inc. USA), kemoterapötik ajan doksorubisin ile yüklenmiş 100 nm PEG'lenmiş bir lipozom formülasyonudur ve 1. basamak meme kanseri tedavisinde kullanılır. Lipozomların yüzeyindeki PEG, dolaşımdaki ilacın yarı ömrünü artırır ve nanopartikülün mononükleer fagosit sistemi tarafından ortadan kaldırılmasını azaltır. Meme kanseri tedavisi için kullanılan diğer bir klinik nanoteknoloji, mikrotübül inhibitörü paklitaksel ile yüklenmiş albumin nanopartiküllü olan Abraxane (Abraxis BioScience, LLC USA)'dır.²

Hedeflenen teranostik nanopartiküllerin geliştirilmesi, ÜNMK'de ilaç direncinin aşılması için son derece önemlidir: 1) Sistemik toksisiteyi azaltırken terapötik etkileri en üst düzeye çıkarmak için bir veya daha fazla ilacın yüksek dozda hedeflenmiş olarak kanser hücrelerine verilmesi; 2) İntraselüler ilaç alımını ve salınımını sağlayan ve çoklu-ilaç dirençli proteini (p-glikoprotein) bypass edebilen, reseptör hedefli nanopartiküller; 3) Patolojik olarak tam yanıt (pCR) oranını artırmak ve ilaç direncinin üstesinden gelmek için etkisi olmayan ilaçların değiştirilmesine izin veren invaziv olmayan görüntüleme yeteneği; 4) Tümör hücrelerinin lokal olarak yayılmasının ve metastazın tedavisine olanak tanıyan hedefe yönelik teranostik nanopartiküllerin sistemik iletimi; 5) İntraoperatif görüntü tanımlanması için görüntüleme sinyalleri sağlayan ve lokal tümörlerin tekrar oluşumunu azaltmak için küçük ilaç dirençli

tümörlerin uzaklaştırılmasında teranostik nanopartiküllerin görüntülenebilmesidir.^{30,53}

Nanopartikül ilaçlar, ilacın dolaşımında kalma süresini artırma ve ilaçları artırılmış geçirgenlik ve tutma [enhanced permeability and retention (EPR)] etkisi ile seçici olarak tümörlere verebilme ilkelerine bağlıdır. Tümörler, “sızdıran” damarlarla bozulmuş tümör vasküler yapılarına yol açan vaskülarizasyona uğrar ve 400 nm’den küçük nanopartiküllerin tümörde birikmesine izin verir.^{54,55} Küçük moleküllü ilaçlarla karşılaştırıldığında, nispeten büyük nanopartikül boyutu, ilaçların normal organlara ve dokulara verilmesini en aza indirir ve bu nedenle sistemik toksisiteyi azaltır, böylece kanser hastalarına daha yüksek bir ilaç dozu verilebilir.³⁰

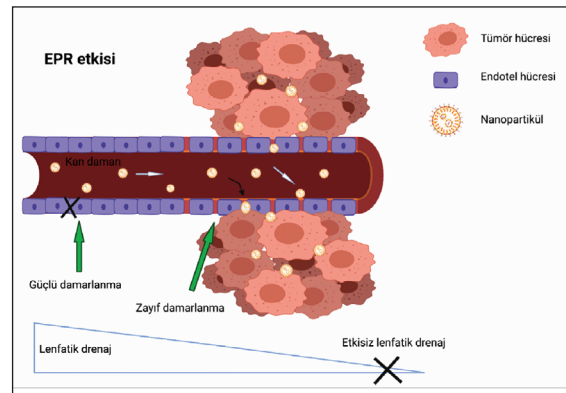
İmmünoterapi Kullanılarak Üçlü Negatif Meme Kanseri Tedavisi: Son birkaç yılda immünoterapi, özellikle immün kontrol noktası blokaj [immune checkpoint blockade (ICB)] tedavisi, kalıcı antitümör yanıtı ortaya çıkarmak ve kanser hastalarının süveyansını önemli ölçüde uzatmak için kanser tedavisi için yeni bir sayfa açmıştır. ICB tedavisi, ÜNMK hastaları için umut verici olmasına rağmen düşük immünojenisite ve ÜNMK tümörlerinin immünespresif tümör mikroçevresi (ITM) nedeniyle ICB tedavisinden nadiren yarar görürler. Bu nedenle immünojenikliği artırmak ve ITM’yi tersine çevirmek için tamamlayıcı yaklaşımlar, ÜNMK’nin immünoterapisini iyileştirmek için zorlu bir mücadele olmaya devam etmektedir.⁵

NANOPARTİKÜLLERİN KANSERLİ DOKULARA HEDEFLENMESİ

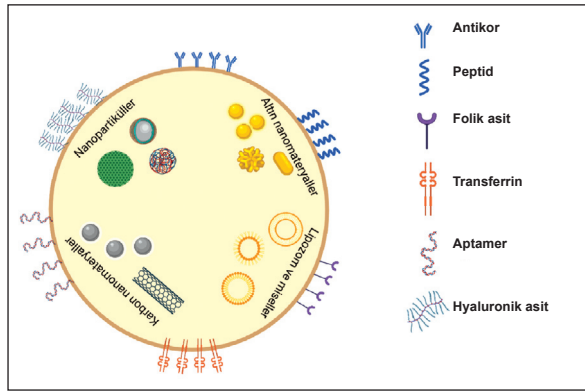
Hedefleme ajanları genel olarak proteinler (esas olarak antikorlar ve bunların fragmanları), nükleik asitler, peptidler, aptamerler, vitaminler ve karbonhidratlar olarak sınıflandırılabilir ve taşıyıcılara konjuge edilebilir.⁵⁶ Yüzeysel belirteci, normal hücrelere göre hedef hücrelerde aşırı ifade edilmelidir. Hedefleme ajanları, kanser hücrelerine nanotaşıyıcılar göndermek için kullanıldığında ajanın, hücre yüzeyinde benzersiz bir şekilde eksprese edilen moleküllere yüksek seçicilikle bağlanması önemlidir. Nanotaşıyıcılar, ligand-reseptör etkileşimleri yoluyla hedef hücreleri tanırlar ve bunlara bağlanırlar. Daha sonra taşıyıcılar hücre tarafından absorbe edilerek ilaç hücre içinde salınır.⁵⁷

Nanopartiküllerin kanserli dokuları hedef alabilmeleri için fiziksel ve biyolojik mekanizmalardan faydalanmaktadır. Bu hedeflerden biri kanserli dokulardaki sızdıran vasküler sistemdir. Normal dokuların aksine solid tümörler, hızlı bölünen kanserli hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için tümöre vaskülarizasyonu sağlayarak düzensiz anjiyogenezden geçer. Sızdıran endotel hücrelerindeki gözeneklerin boyutu 100-780 nm arasında değişmektedir.⁵⁸ Böylece bu boyutun altındaki nanopartiküller, gözeneklerden kolaylıkla geçebilir.^{54,59} Tümör vaskülarizasyonunun zayıf mimarisi, kanserli dokulara terapötik nanopartiküller için bir erişim noktasıdır. Tümöre nüfuz edebilmek için ilaç taşıyıcılarının nano boyutlarının, vaskülarizasyondaki gözeneklerin boyutundan daha küçük olması gerekir. Nanopartiküller, tümör vaskülatürüne girdiğinde, hücreler tarafından alınır veya hücre dışı matrikste tutulur. Nanopartiküller, tümörlerde bozulmuş lenfatik drenaj nedeniyle genellikle tümör bölgesinden çıkarılmaz. Nanopartiküllerin intravenöz uygulamadan sonra kanserli dokularda biriktiği bu fenomen, EPR etkisi veya pasif hedefleme olarak tanımlanmıştır (Şekil 2). Meme kanserinde EPR etkisi, klinik olarak nano ilaçların primer tümörü hedeflemesi için kullanılmaktadır.^{2,60,61}

Diğer bir hedefleme yöntemi olan aktif hedefleme, ilacın hücre dışı veya hücre içi ortama salınımının kontrollü bir şekilde yapılmasına olanak sağlar.⁶² Bu amaçla nanotaşıyıcılar, aktif hedeflemede kullanmak için seçici ajanlar entegre edilerek tasar-



ŞEKİL 2: Nanopartiküllerin tümör dokusundaki artırılmış geçirgenliği ve tutulması (artırılmış geçirgenlik ve tutma etkisi).⁴ EPR: Artırılmış geçirgenlik ve tutma. Bu şekil, BioRender.com ile yeniden yapılmıştır.



ŞEKİL 3: Aktif hedeflemede kullanılmak üzere nanomalzemelere entegre edilmiş bazı ajanlar.⁷⁴ Bu şekil, BioRender.com ile yeniden yapılmıştır.

lanabilir (Şekil 3).⁶³ Bu tür ligandlar arasında transferrin, folik asit, enzimler, tasarlanmış antikorlar ve proteinler ve karbohidratlar gibi makromoleküller yer alabilir.⁶⁴

NANOMALZEMELERİN TOKSİSİTESİ

Nanomalzemelerin fizikokimyasal özellikleri, biyolojik uyumluluk ve toksisitede önemli bir rol oynar. Bu nedenle nanotaşıyıcıların sağlıklı hücrelerde potansiyel istenmeyen toksisiteyi önlemek için nanomalzemelerin sentezi ve karakterizasyonunun dikkatlice yapılması gerekir.⁶⁵ Nanotaşıyıcıların kanser tedavisinde kullanılması, biyolojik etkileşimler ile istenmeyen toksisiteye neden olabilir. Çeşitli çalışmalar, toksisitelerinden dolayı nanotaşıyıcıların zararlı özelliklerini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle nanotıpın bir dalı olan “nanotoksikoloji”, nanopartiküllerin toksisitesinin değerlendirilmesinde önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır.⁶⁶

Nanomalzemelerin toksisite değerlendirmesinde maruz kalma süresi, doz, agregasyon ve konsantrasyon, partikül boyutu ve şekli, yüzey alanı ve yük gibi faktörler anahtar rol oynar.⁶⁷ Nanomalzemelerin parçalanabilirliği, nanomalzemelerin uzun vadeli ve akut toksisitesini etkileyen önemli bir parametredir. Dokularda ve organlarda parçalanamayan nanomalzemelerin birikmesi, vücuttaki hücreler ve dokular için zararlı sorunlara neden olabilir.⁶⁸ Öte yandan nanomalzemelerin biyolojik bozunma ürünleri, öngörülemez nanotoksisiteye neden olabilir.⁶⁹ Nanomalzemelerin yavaş çözünmesi ve şekli, nano-

malzemelerin vücuttan makrofaj aracılı temizlenmesini etkileyebilir.⁷⁰

En önemli faktörlerden biri olan büyüklük, nanotoksisite üzerinde kritik bir rol oynar. Nanomalzemelerin boyutundaki azalma, parçacık yüzey alanında bir artışa neden olur. Bu durum, yüzey alanına daha fazla molekülün bağlanmasına neden olur, bu nedenle toksik etkide artışa neden olur.⁷¹ Bununla birlikte kristal yapı ve yüzey reaktivitesi gibi diğer toksisite paradigmaları da nanopartiküllerin boyutuna göre değiştiğinden, bu sonuç tüm nanomateryal türleri için doğru değildir.⁶⁵

Yüzey kimyası ve yüzey yükü, nanopartiküllerin fizyolojik ortamlarla etkileşimlerini belirleyen 2 temel parametredir. Çeşitli deneylerde, pozitif yüklü nanopartiküllerin toksik etkilerinin, negatif veya nötr olanlardan daha büyük olduğu kanıtlanmıştır.⁷² Yüzey kimyasının etkisi göz önüne alındığında, nanopartiküllerin boyutunun nano ölçeğe düşürülmesi, nanopartiküllerin yüzeyindeki atom sayısını ve kristal kafes kusurlarını artırır ve böylece yüzey enerjisini ve reaktiviteyi artırır. Nanopartiküller, yüksek yüzey enerjisi ile boyuta, şekle ve yüzey fonksiyonel gruplarına bağlı olarak DNA ve protein hasarına neden olan reaktif oksijen türleri gibi radikallerin oluşmasına neden olarak toksik ve genotoksik olabilir.⁷³ Zn^{+2} , Cu^{+2} ve Ag^{+2} gibi nanopartiküllerin yüzeyinden toksik iyonların çözünmesi de ciddi organel hasarı ve hücresel işlev bozukluğu yaratır.⁶⁵

SONUÇ

ÜNМК, ilaç direnci oluşturması, yüzey reseptörlerini hedef alan tedavilere cevap vermemesi ve mevcut tedavilerdeki toksisitesi nedeniyle tedaviyi daha karmaşık hâle getirmekte ve onu prognozu kötü ve sağkalımı düşük bir kanser alt tipi yapmaktadır.

Nanoteknoloji tabanlı platformlar, küçük partikül boyutu, yüksek ilaç yükleme kapasitesi, aktif ve pasif hedefleme, kontrollü salınım, uzun dolaşımda kalma süresi ve stabilite gibi benzersiz özellikleri nedeniyle kemoterapiye direnç gösteren ve metastatik özellikteki ÜNМК için etkili ilaç dağıtımında umut verici bir strateji sunmaktadır.

Geçtiğimiz birkaç 10 yılda, meme kanseri ve ÜNМК içinde nanoteknoloji tabanlı platformlar ge-

liştirilmiştir. İlaç yüklü nanopartiküller, morbiditeyi azaltırken etkinliği artırmak için birçok biyolojik engellerin üstesinden gelmek üzere tasarlanabilir. Bunun yanı sıra çok sayıda nanopartikül ilaç taşıyıcısının tümör tedavisindeki prelinik çalışmaları mevcutsa da klinik uygulamalara dönüştürülme süreci zorlu ve yavaş olmaktadır. ÜNMK'ler için önemli bir sorun da hücrel reseptörleri hedef alan birçok nanopartikül tarafından tanınmamalarıdır. Bu nedenle de hedeflenmemiş nanopartikül stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Ayrıca neredeyse tüm nanopartiküllerin özelliklerine ve konsantrasyonlarına bağlı olarak farklı seviyede toksik etkileri bulunmaktadır. Deneylerdeki tek tip olmayan uygulamalar, nanopartiküllerde yapılan birçok modifikasyonlar toksisite seviyesi hakkında net bir sonuç sunamamaktadır. Yine de araştırmacılar, nanopartikül dizayn ederken, kendi dizaynlarına özgü potansiyel toksisiteyi belirlemek için protokoller oluşturmalarıdır.

Bu derlemede, ÜNMK'nin tedavisi için son yıllarda ilgi odağı olan nanomalzeme temelli taşıma sistemlerini ve stratejilerini ayrıntılı bir şekilde tartıştık.

Gelecekteki yapılacak yeni çalışmalarla nanomalzeme temelli sistemlerin klinikteki uygulamalarını da daha çok göreceğimizi ve çoğu hastalığın tedavisinde umut verici sonuçlar alabileceğimizi beklemekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İsmail Mert Alkaç, Burçak Vural; **Tasarım:** İsmail Mert Alkaç; **Denetleme/Danışmanlık:** İsmail Mert Alkaç, Burçak Vural; **Analiz ve/veya Yorum:** İsmail Mert Alkaç, Burçak Vural; **Kaynak Taraması:** İsmail Mert Alkaç, Burçak Vural; **Makalenin Yazımı:** İsmail Mert Alkaç; **Eleştirel İnceleme:** Burçak Vural.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pi-eros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53. [Crossref] [PubMed]
2. Goldman E, Zinger A, da Silva D, Yaari Z, Kajal A, Vardi-Oknin D, et al. Nanoparticles target early-stage breast cancer metastasis in vivo. *Nanotechnology*. 2017;28(43):43LT01. [Crossref] [PubMed]
3. Xie Z, Zeng X. DNA/RNA-based formulations for treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(12):1379-93. [Crossref] [PubMed]
4. Rocha M, Chaves N, Bão S. Nanobiotechnology for breast cancer treatment. In: Van Pham P, ed. *Breast Cancer: From Biology to Medicine*. 1st ed. Croatia: IntechOpen; 2017. p.411-32. [Crossref]
5. Feng B, Niu Z, Hou B, Zhou L, Li Y, Yu H. Enhancing triple negative breast cancer immunotherapy by ICG-templated self-assembly of paclitaxel nanoparticles. *Adv Funct Mater*. 2020;30(6):1906605. [Crossref]
6. Wahba HA, El-Hadaad HA. Current approaches in treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Biol Med*. 2015;12(2):106-16. [PubMed] [PMC]
7. Jain V, Kumar H, Anod HV, Chand P, Gupta NV, Dey S, et al. A review of nanotechnology-based approaches for breast cancer and triple-negative breast cancer. *J Control Release*. 2020;326:628-47. [Crossref] [PubMed]
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. [Crossref] [PubMed]
9. Khanna V, Kalscheuer S, Kirtane A, Zhang W, Panyam J. Perlecan-targeted nanoparticles for drug delivery to triple-negative breast cancer. *Future Drug Discov*. 2019;1(1):FDD8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Türkiye Kanser İstatistikleri*, 2016. Ankara: 2019. Erişim linki: [Link]
11. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(2):109-19. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472):1687-717. [Crossref] [PubMed]
13. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81. [Crossref] [PubMed]
14. Miller-Kleinhenz JM, Bozeman EN, Yang L. Targeted nanoparticles for image-guided treatment of triple-negative breast cancer: clinical significance and technological advances. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2015;7(6):797-816. [Crossref] [PubMed] [PMC]

15. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J*. 2010;16(1):53-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. Lu RM, Chen MS, Chang DK, Chiu CY, Lin WC, Yan SL, et al. Targeted drug delivery systems mediated by a novel Peptide in breast cancer therapy and imaging. *PLoS One*. 2013;8(6):e66128. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Heldin CH, Rubin K, Pietras K, Ostman A. High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):806-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1441-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J Control Release*. 2015;200:138-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Hida K, Maishi N, Sakurai Y, Hida Y, Harashima H. Heterogeneity of tumor endothelial cells and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;99(Pt B):140-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Sajja HK, East MP, Mao H, Wang YA, Nie S, Yang L. Development of multifunctional nanoparticles for targeted drug delivery and noninvasive imaging of therapeutic effect. *Curr Drug Discov Technol*. 2009;6(1):43-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Perrault SD, Walkey C, Jennings T, Fischer HC, Chan WC. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano Lett*. 2009;9(5):1909-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Albanese A, Tang PS, Chan WC. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:1-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. LaVan DA, McGuire T, Langer R. Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2003;21(10):1184-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(3):161-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Forssen EA, Ross ME. DaunoXome® treatment of solid tumors: Preclinical and clinical investigations. *J Liposome Res*. 1994;4(1):481-512. [[Crossref](#)]
27. Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(1):36-48. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4(2):145-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annu Rev Med*. 2012;63:185-98. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Miller-Kleinhenz JM, Bozeman EN, Yang L. Targeted nanoparticles for image-guided treatment of triple-negative breast cancer: clinical significance and technological advances. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2015;7(6):797-816. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Litzinger DC, Buiting AM, van Rooijen N, Huang L. Effect of liposome size on the circulation time and intraorgan distribution of amphipathic poly(ethylene glycol)-containing liposomes. *Biochim Biophys Acta*. 1994;1190(1):99-107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Laverman P, Carstens MG, Boerman OC, Dams ET, Oyen WJ, van Rooijen N, et al. Factors affecting the accelerated blood clearance of polyethylene glycol-liposomes upon repeated injection. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(2):607-12. [[PubMed](#)]
33. Allen TM, Hansen C. Pharmacokinetics of stealth versus conventional liposomes: effect of dose. *Biochim Biophys Acta*. 1991;1068(2):133-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Liu J, Dong J, Zhang T, Peng Q. Graphene-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and cancer therapy. *J Control Release*. 2018;286:64-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Yao J, Sun Y, Yang M, Duan Y. Chemistry, physics and biology of graphene-based nanomaterials: new horizons for sensing, imaging and medicine. *J Mater Chem*. 2012;22:14313-29. [[Crossref](#)]
36. Zhu Y, Murali S, Cai W, Li X, Suk JW, Potts JR, et al. Graphene and graphene oxide: synthesis, properties, and applications. *Adv Mater*. 2010;22(35):3906-24. Erratum in: *Adv Mater*. 2010;22(46):5226. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Wei Y, Zhou F, Zhang D, Chen Q, Xing D. A graphene oxide based smart drug delivery system for tumor mitochondria-targeting photodynamic therapy. *Nanoscale*. 2016;8(6):3530-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Wu J, Chen A, Qin M, Huang R, Zhang G, Xue B, et al. Hierarchical construction of a mechanically stable peptide-graphene oxide hybrid hydrogel for drug delivery and pulsatile triggered release in vivo. *Nanoscale*. 2015;7(5):1655-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Kiew SF, Ho YT, Kiew LV, Kah JCY, Lee HB, Imae T, et al. Preparation and characterization of an amylase-triggered dextrin-linked graphene oxide anticancer drug nanocarrier and its vascular permeability. *Int J Pharm*. 2017;534(1-2):297-307. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Siriviriyun A, Tsai YJ, Voon SH, Kiew SF, Imae T, Kiew LV, et al. Cyclodextrin- and dendrimer-conjugated graphene oxide as a nanocarrier for the delivery of selected chemotherapeutic and photosensitizing agents. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;89:307-15. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Das M, Mohanty C, Sahoo SK. Ligand-based targeted therapy for cancer tissue. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009;6(3):285-304. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Ying X, Wen H, Lu WL, Du J, Guo J, Tian W, et al. Dual-targeting daunorubicin liposomes improve the therapeutic efficacy of brain glioma in animals. *J Control Release*. 2010;141(2):183-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Kulhari H, Pooja D, Shrivastava S, V G M N, Sistla R. Peptide conjugated polymeric nanoparticles as a carrier for targeted delivery of docetaxel. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2014;117:166-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Schultz JF, Bell JD, Goldstein RM, Kuhn JA, McCarty TM. Hepatic tumor imaging using iron oxide MRI: comparison with computed tomography, clinical impact, and cost analysis. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(7):691-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Derseno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2491-9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003;349(10):1010. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Qiao W, Wang B, Wang Y, Yang L, Zhang Y, Shao P. Cancer therapy based on nanomaterials and nanocarrier systems. *Journal of Nanomaterials*. 2010:1-9. [[Crossref](#)]
47. Schluep T, Hwang J, Cheng J, Heidel JD, Bartlett DW, Hollister B, et al. Preclinical efficacy of the camptothecin-polymer conjugate IT-101 in multiple cancer models. *Clin Cancer Res*. 2006;12(5):1606-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Lee SM, Ahn RW, Chen F, Fought AJ, O'Halloran TV, Cryns VL, et al. Biological evaluation of pH-responsive polymer-caged nanobins for breast cancer therapy. *ACS Nano*. 2010;4(9):4971-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Deng X, Cao M, Zhang J, Hu K, Yin Z, Zhou Z, et al. Hyaluronic acid-chitosan nanoparticles for co-delivery of MiR-34a and doxorubicin in therapy against triple negative breast cancer. *Biomaterials*. 2014;35(14):4333-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Swaminathan SK, Roger E, Toti U, Niu L, Ohlfest JR, Panyam J. CD133-targeted paclitaxel delivery inhibits local tumor recurrence in a mouse model of breast cancer. *J Control Release*. 2013;171(3):280-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Zhou W, Zhou Y, Wu J, Liu Z, Zhao H, Liu J, et al. Aptamer-nanoparticle bioconjugates enhance intracellular delivery of vinorelbine to breast cancer cells. *J Drug Target*. 2014;22(1):57-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

52. Zhang C, Zhang X, Zhao W, Zeng C, Li W, Li B, et al. Chemotherapy drugs derived nano particles encapsulating mRNA encoding tumor suppressor proteins to treat triple-negative breast cancer. *Nano Res.* 2019;12(4): 855-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Soma CE, Dubernet C, Bentolila D, Benita S, Couvreur P. Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and cyclosporin A in polyalkylcyanoacrylate nanoparticles. *Biomaterials.* 2000;21(1):1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Jain RK, Stylianopoulos T. Delivering nano medicine to solid tumors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(11):653-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Sykes EA, Chen J, Zheng G, Chan WC. Investigating the impact of nanoparticle size on active and passive tumor targeting efficiency. *ACS Nano.* 2014;8(6):5696-706. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Shi J, Xiao Z, Kamaly N, Farokhzad OC. Self-assembled targeted nanoparticles: evolution of technologies and bench to bedside translation. *Acc Chem Res.* 2011;44(10):1123-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Liang C, Yang Y, Ling Y, Huang Y, Li T, Li X. Improved therapeutic effect of folate-decorated PLGA-PEG nanoparticles for endometrial carcinoma. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(13):4057-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Sutradhar KB, Amin L. Nanotechnology in cancer drug delivery and selective targeting. *ISRN Nanotechnol.* 2014:1-12. [[Crossref](#)]
59. Jang SH, Wientjes MG, Lu D, Au JL. Drug delivery and transport to solid tumors. *Pharm Res.* 2003;20(9):1337-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Maeda H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. *Adv Enzyme Regul.* 2001; 41:189-207. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Maeda H, Wu J, Sawa T, Matsumura Y, Hori K. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release.* 2000;65(1-2):271-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Veisoh O, Gunn JW, Zhang M. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(3):284-304. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
63. Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. *J Control Release.* 2012;161(2):175-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Bregoli L, Movia D, Gavigan-Imedio JD, Lysaght J, Reynolds J, Prina-Mello A. Nano medicine applied to translational oncology: A future perspective on cancer treatment. *Nano medicine.* 2016;12(1):81-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Wang Y, Santos A, Evdokiou A, Losic D. An overview of nanotoxicity and nanomedicine research: principles, progress and implications for cancer therapy. *J Mater Chem B.* 2015; 3(36):7153-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Navya PN, Kaphle A, Srinivas SP, Bhargava SK, Rotello VM, Daima HK. Current trends and challenges in cancer management and therapy using designer nanomaterials. *Nano Converg.* 2019;6(1):23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Inoue K, Takano H. Aggravating impact of nanoparticles on immune-mediated pulmonary inflammation. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:382-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. Garnett MC, Kallinteri P. Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles. *Occup Med (Lond).* 2006;56(5):307-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Baati T, Njim L, Neffati F, Kerkeni A, Bouttemi M, Gref R, et al. In depth analysis of the in vivo toxicity of nanoparticles of porous iron(III) metal-organic frameworks. *Chem Sci.* 2013; 4(4):1597-607. [[Crossref](#)]
70. Champion JA, Mitragotri S. Role of target geometry in phagocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(13):4930-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Suh WH, Suslick KS, Stucky GD, Suh YH. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience. *Prog Neurobiol.* 2009;87(3):133-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Elena V, Gazouli M, Ploussi A, Platoni K, Efstathiopoulos EP. Nanoparticles: nanotoxicity aspects. *J Phys: Conf Ser.* 2017;931(1):1-6. [[Crossref](#)]
73. Walters C, Pool E, Somerset V. Nanotoxicology: a review. In: Soloneski S, Larramendy ML, et al. *Toxicology: New Aspects to This Scientific Conundrum.* 1st ed. Croatia: IntechOpen; 2016. p.45-64.
74. Chitgupi U, Qin Y, Lovell JF. Targeted nanomaterials for phototherapy. *Nanotheranostics.* 2017;1(1):38-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]