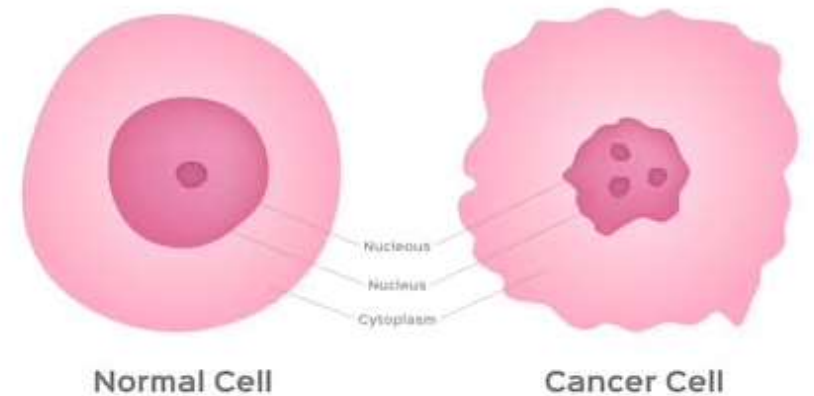


Kanser Tedavisinde Nanopartiküller

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor

Kanser

- Kanser, bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve birikmesidir.
- Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir.



NORMAL CELLS		 CANCER CELLS
Small, uniformly shaped nuclei Relatively large cytoplasmic volume		
Conformity in cell size and shape Cells arranged into discrete tissues		
May possess differentiated cell structures Normal presentation of cell surface markers		
Lower levels of dividing cells Cell tissues clearly demarcated		

Kanserin Tedavisi

Kanserin tedavisinde

- radyoterapi,
- kemoterapi,
- cerrahi,
- immünoterapi,
- hormon terapisi,
- hedeflenmiş terapiler ve
- gen terapi gibi biyolojik terapiler tek başına veya birlikte kullanılabilirler.



Kanser Gelişimi

- Kanser in oluşumunda en büyük role sahip olan 3 gen grubu bulunmaktadır. Bunlar;

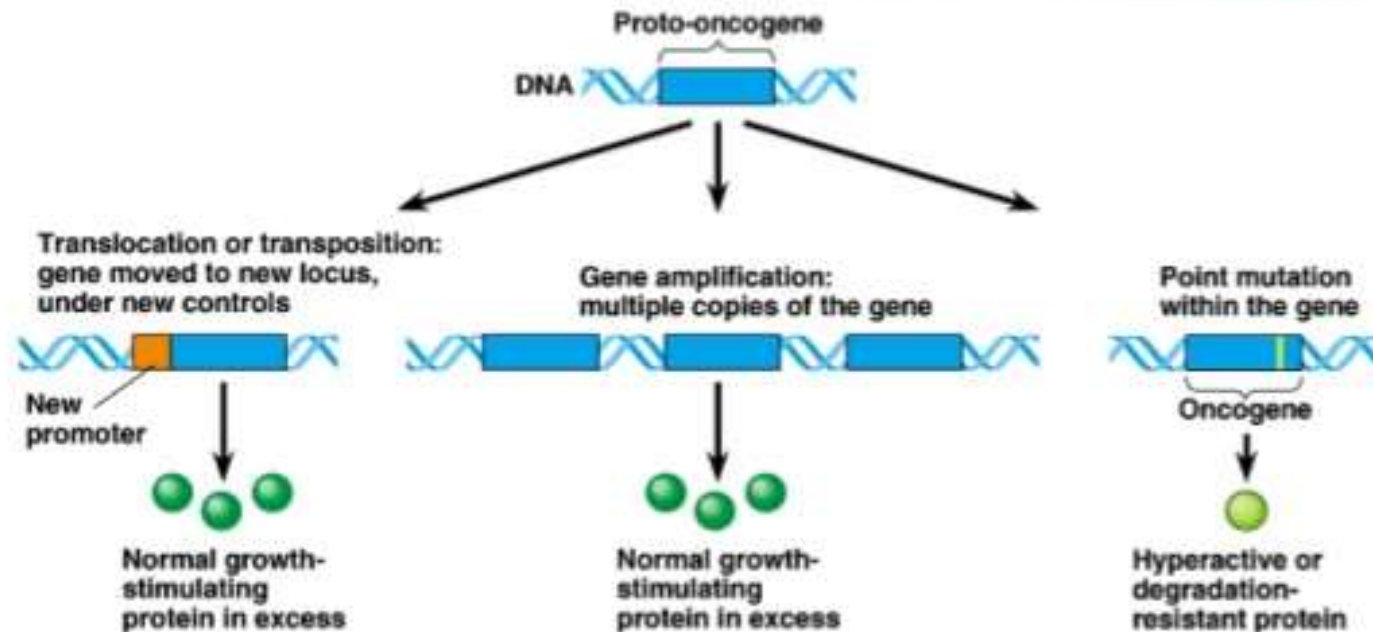
1. onkogenler,
2. tümör baskılayıcı genler
3. DNA tamir genleri

Onkogenler

- Hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan normal genler olan proto-onkogenler, mutasyonlar, artan gen ifadesi, gen duplikasyonları ve/veya kromozal yeniden düzenlemeler nedeniyle etkin hale geçip onkogen haline dönüşebilirler.

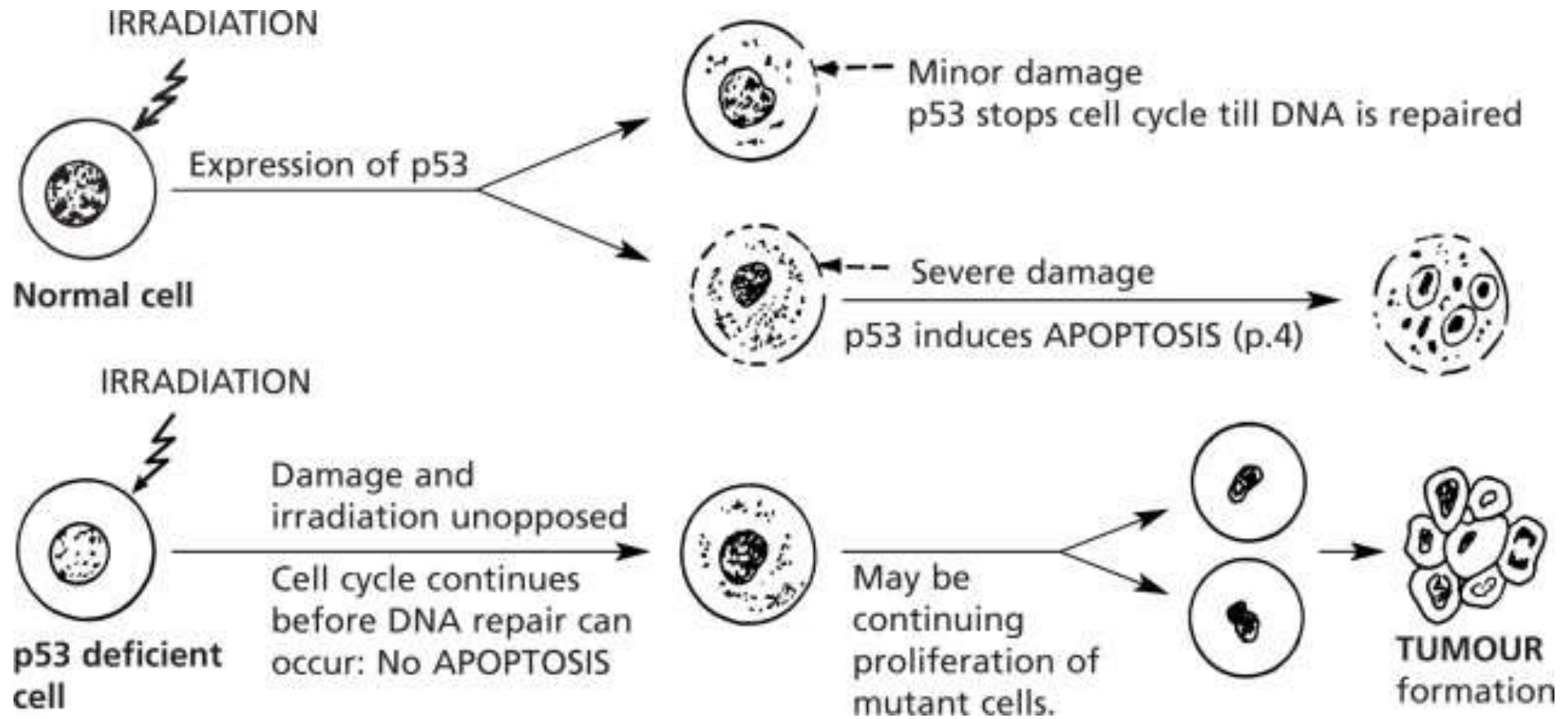
Activation mechanisms of proto-oncogenes

proto-oncogene → oncogene



Tümör Baskılayıcı Genler

- Hücrenin bölünmesini ve çoğalmasını kontrol eder.
- Hasar durumunda DNA tamirini başlatır.
- Tamir girişiminin başarısız olması durumunda apoptozu tetikler.
- Örnek: p53 geni



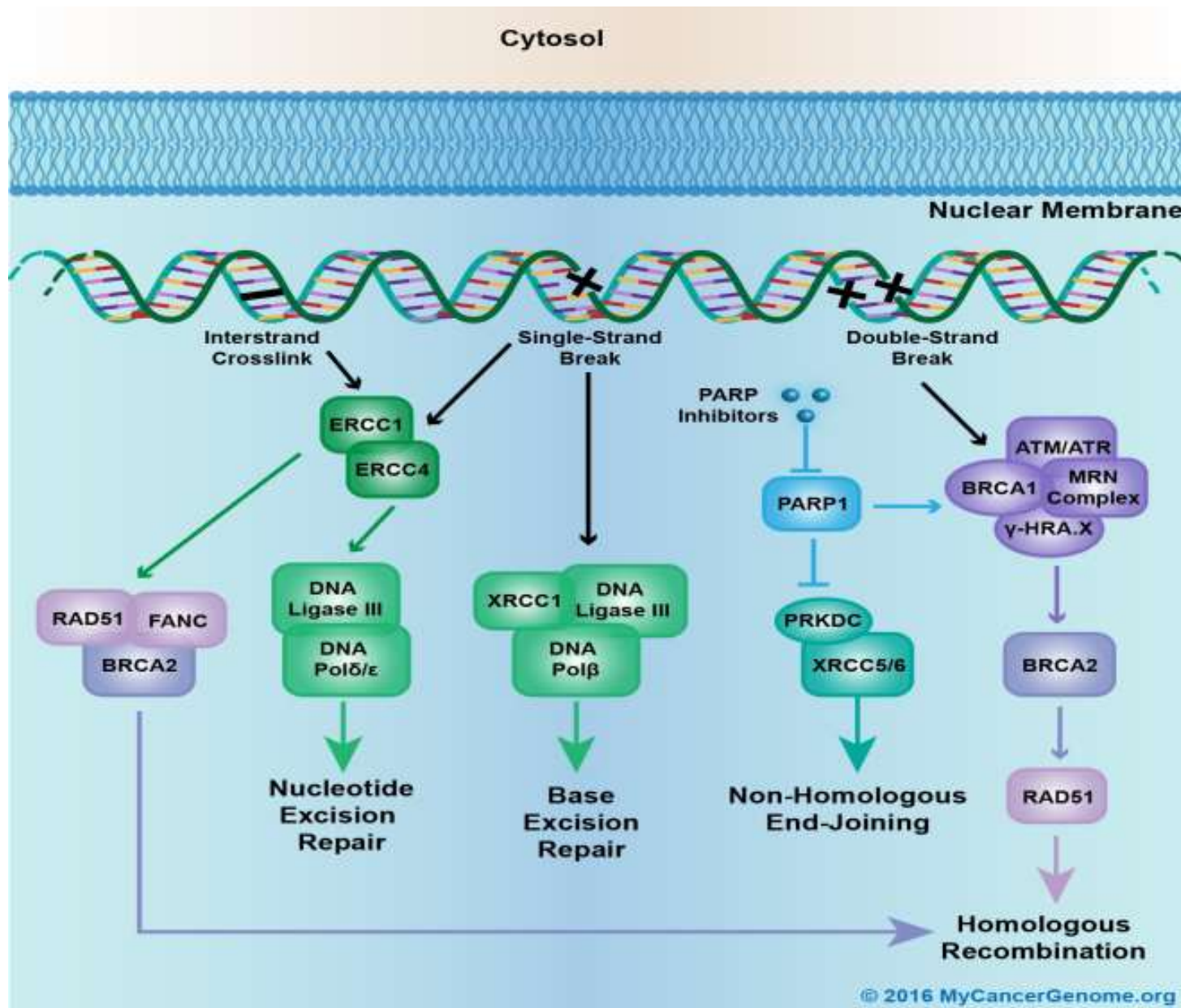
Tümör Baskılayıcı Genler (p53)

- Delesyonlar, nokta mutasyonları, epigenetik susturmalar, kromozomların düzgün ayrılamaması ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genin işlevinin kaybolmasına yol açarak kanser oluşumuna neden olabilirler.

DNA Tamir Genleri

- Bir diğer önemli gen grubu ise, hasarlı DNA'yı tamir etmek üzere gerekli proteinleri o bölgeye çeken ve böylece genin işlevinin yeniden kazanılmasını sağlayan DNA tamir genleridir.
- DNA tamir genlerinin bir diğer önemli işlevi ise tamirin başarısız olması durumunda hücrenin apoptotik veya nekrotik yolak ile yok edilmesini sağlamaktır.

DNA Tamir Genleri



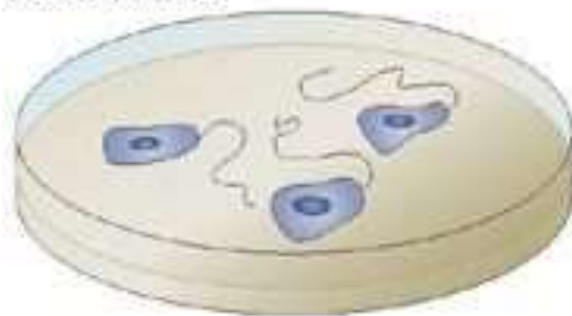
Kanser Hücrelerinin Normal Hücrelerden Farkları

- Hücre yüzeyindeki almaçlar (reseptörler) daha sık sinyal alır
- Kontrolsüz şekilde çoğalmayı sağlayan kendi sinyal sistemleri vardır
- Yandaki hücreye temas sonrası bölünmeyi durdurmaz ve büyümeye ve çoğalmaya devam eder
- Sağlıklı hücreler her tipteki besini kullanabilirken kanser hücreleri sadece glikolizden gelen glukozu kullanabilirler.
- Şeker normal hücrelere oranla yaklaşık 100 kat fazla olarak kandan alırlar ve laktat üreterek enerji sağlarlar (Warburg etkisi)

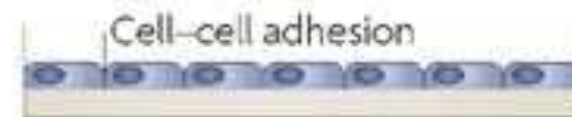
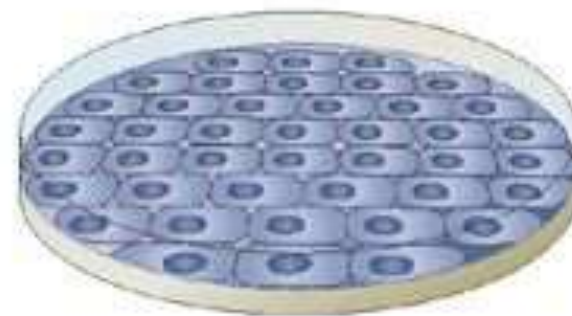
Kanser hücrelerinin Normal Hücrelerden Farkları

- Gerekli besin ve oksijeni almak üzere çevrelerindeki stromayı etkileyerek yeni damar sistemleri oluşturabilirler (neo-vaskülerizasyon)
- Telomerlerini sabitleyerek veya telomerase aktivitesini koruyarak sonsuz şekilde replike olup çoğalabilirler
- Dolaşım sistemine girip uzaktaki bir yere hareket edebilir ve yeni bir yerleşerek kanserleşmeyi başlatabilirler (metastaz)
- Apoptozdan kaçabilirler
- Genetik ve epigenetik olarak stabil değildirler

Normal cells



Cell movement,
cell proliferation



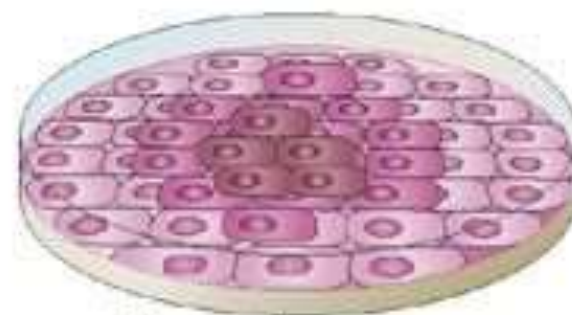
Cell-cell adhesion

Contact inhibition

Transformed cells



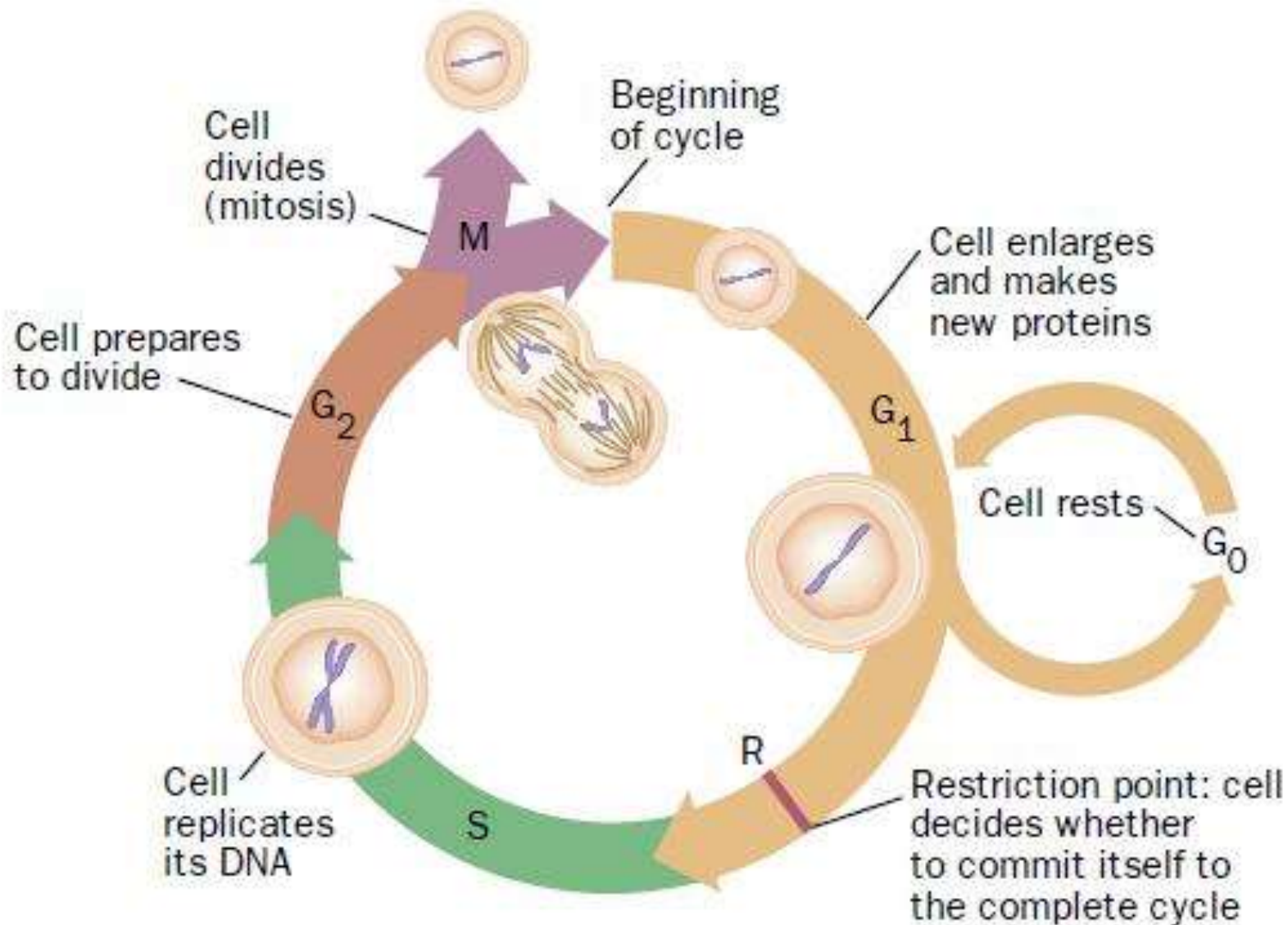
Cell movement,
cell proliferation



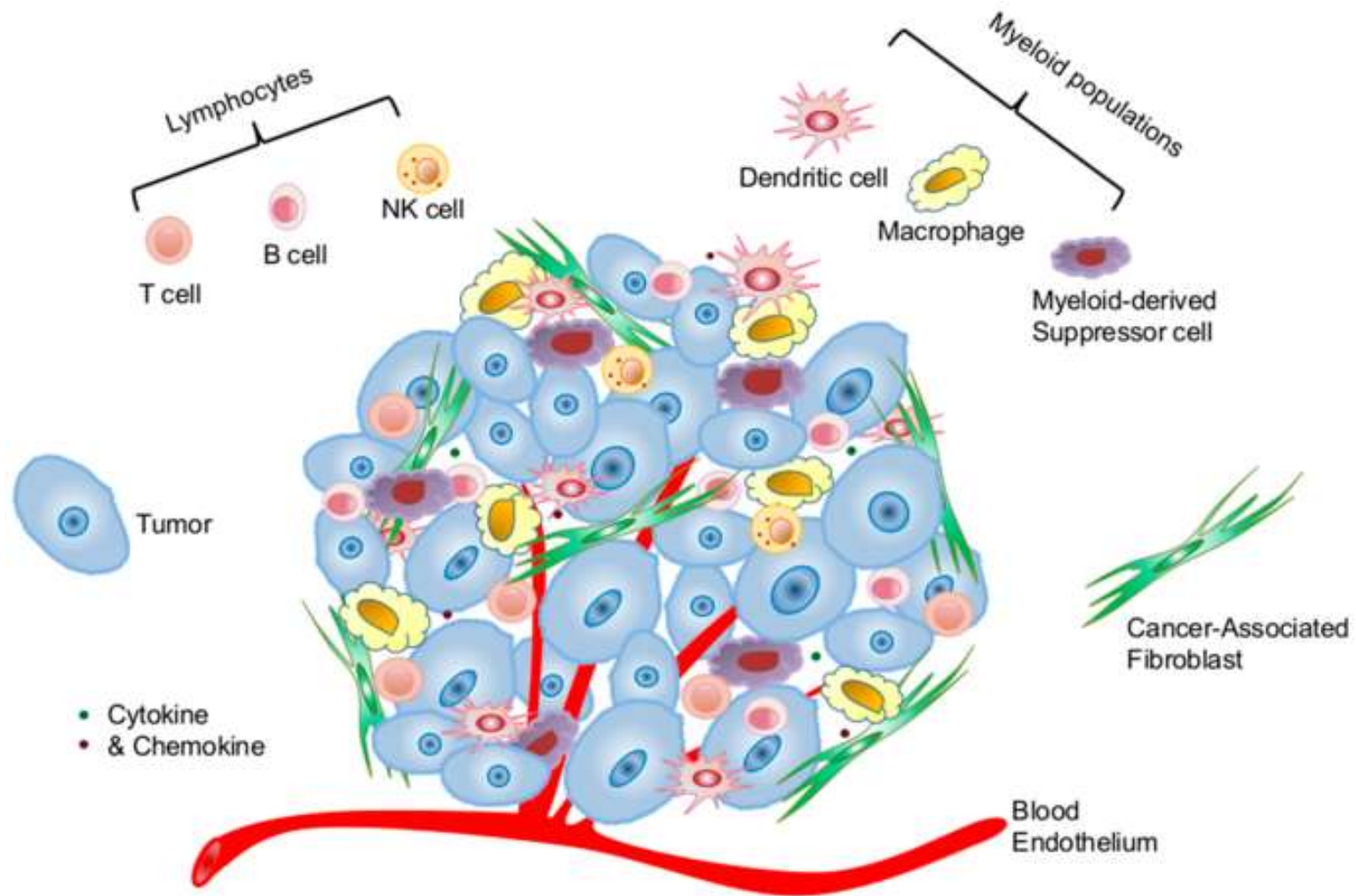
Disrupted
cell-cell adhesion

Loss of contact inhibition

Somatik hücrelerde hücre döngüsü



Tümör MikroÇevresi (Niş)



Tümör Mikroçevresi

- Tümör kütlesi 10^6 hücreye ulaştığında, metabolik suşlar meydana gelir.
- Çoğunlukla, bu çoğalan kümenin merkezindeki hücreler, besin kaynağından 100-200 μm uzaklaşır.
- 200 μm , oksijen difüzyonu için sınırlayıcı bir mesafedir.
- Sonuç olarak, çekirdekteki kanser hücreleri 2.5-10 mm Hg'nin altındaki pO_2 seviyelerinde yaşar ve hipoksik hale gelir; anoksik metabolik yol ile laktik asit üretebilir.

Radyoterapi

- Radyoterapi, kanserli hücreleri iyonizan ışınlar kullanarak öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemidir.
- Vücudun sadece belli bir bölgesini hedef alarak yapılabildiği gibi, tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır.



Radyoterapi

- Radyum-223, Stronsiyum-89, Samaryum-153 gibi radyoaktif maddelerin vücuda verilerek sekonder kemik kanseri, tiroid kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan radyoizotop uygulamaları sayesinde kanserin tedavi edilmesi mümkündür.

Dezavantajları

- Ancak RT'nin en büyük dezavantajlarından birisi zararlı hücreleri öldürürken sağlıklı olanları da öldürmesidir.
- Ayrıca kusma, saç kaybı, halsizlik, iştah kaybı gibi sık görülen yan etkiler de hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Bu nedenle başka tedavi yöntemleri göz önünde bulundurulabilir.

Kemoterapi

- Kemoterapinin (KT) asıl amacı kanser hücrelerini kemoterapötik ajanlar kullanarak öldürmek olup, sitotoksik anti-neoplastik ajanlar bu tip tedavide başroldedir.

Kemoterapide Kullanılan İlaçlar

Alkilleyici ajanlar

Kortikosteroidler

Anti metabolitler

Anti tümör
antibiyotikler

Mitotik
inhibitörler

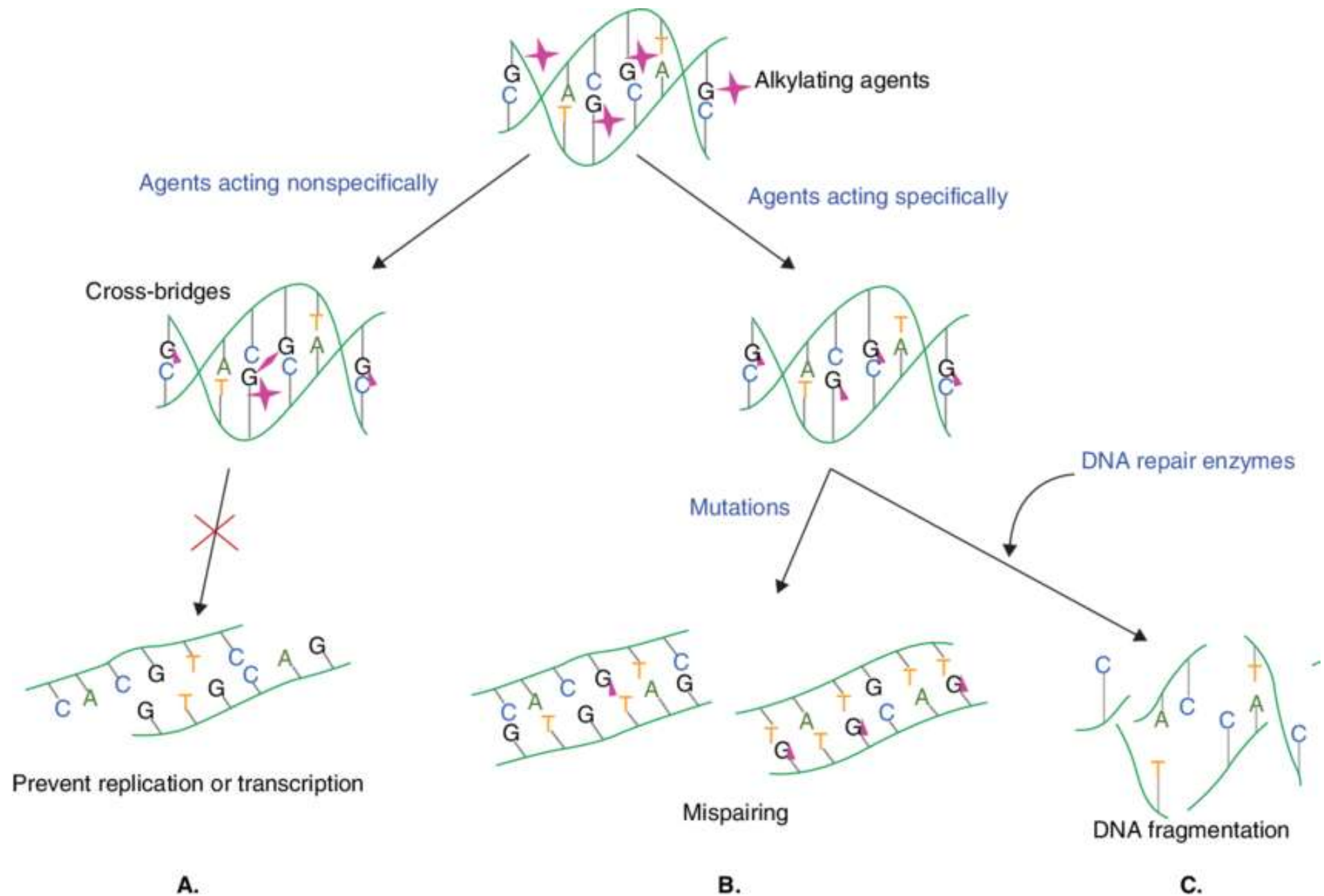
Topoizomeras
inhibitörler

Kemoterapi

- Kemoterapi iki şekilde uygulanabilir:
- **Adjuvant kemoterapi:** Cerrahi müdahale veya ışın tedavisinden sonra oluşabilecek mikro metastazı önlemek üzere uygulanır.
- **Neoadjuvant kemoterapi:** Tümörün ameliyat öncesi agresifliğini ve aşırı metastaz eğilimini kontrol etmek üzere uygulanır

Alkilleyici Ajanlar

- Alkilleyici ajanlar içerdikleri alkil grubuyla DNA ile kovalent bağ oluşturmak üzere reaksiyona giren ve böylece DNA'ya hasar vererek hücre ölümünü indükleyen kimyasallardır
- Alkil sülfonatlar, nitrozüreler, traizenler, nitrojen hardalları, etilenamin ve metilenamin olmak üzere 6 alt gruba ayrılırlar



Antimetabolitlerin Etki Mekanizmaları

Antimetabolitler döneme özgü ilaçlardır ve çoğu kez çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etki ederler. Hücrenin S fazına etkili; DNA sarmalını kırarak veya prematür zinciri sonlandırarak DNA sentezi için gerekli enzimlerin üretimini baskılar.



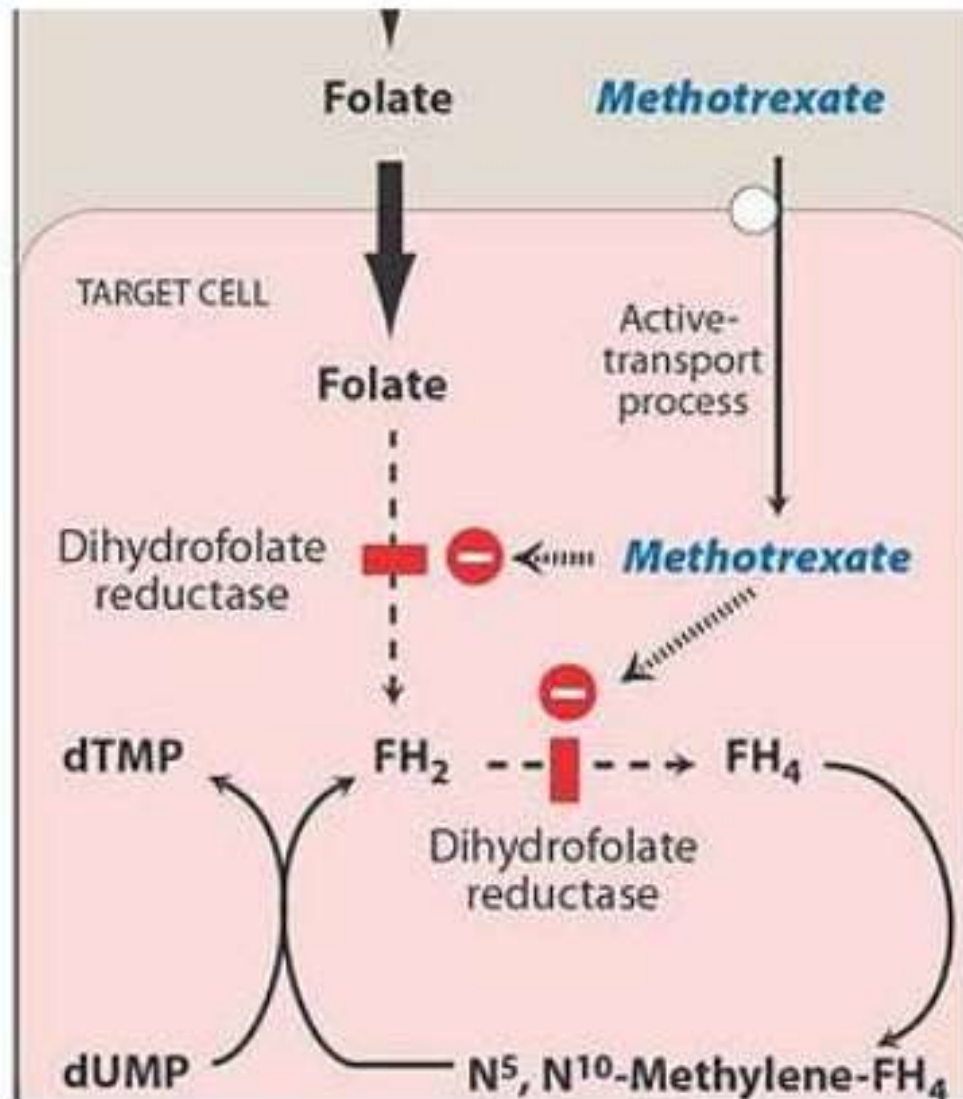
Antimetabolitler

- Antikanserojen antimetabolitler, genellikle antiviral antimetabolitlerde olduğu gibi, nükleik asitlere veya bunların temel yapılarına katılan koenzimlere yapısal benzerlik gösteren bileşiklerdir.
- Bu benzerlikleri ile bir polimer olan nükleik asitlerin polimerizasyonunu veya bunların biyosentezleri için gerekli polimeraz enzimlerin aktivitesini durdurarak tümör inhibisyonu gösterirler.

Antimetabolitler

- Folik asit, aminoasitler ile DNA/RNA yapısında yer alan pürin ve pirimidinlerin sentezinde kofaktör rolünde olduğundan, folik asit antagonistleri ile kanserli hücrelerde DNA/RNA ve protein sentezini inhibe etmek ve bu sitotoksik etkiyle hücreyi öldürmek hedeflenmektedir.

Methotrexate



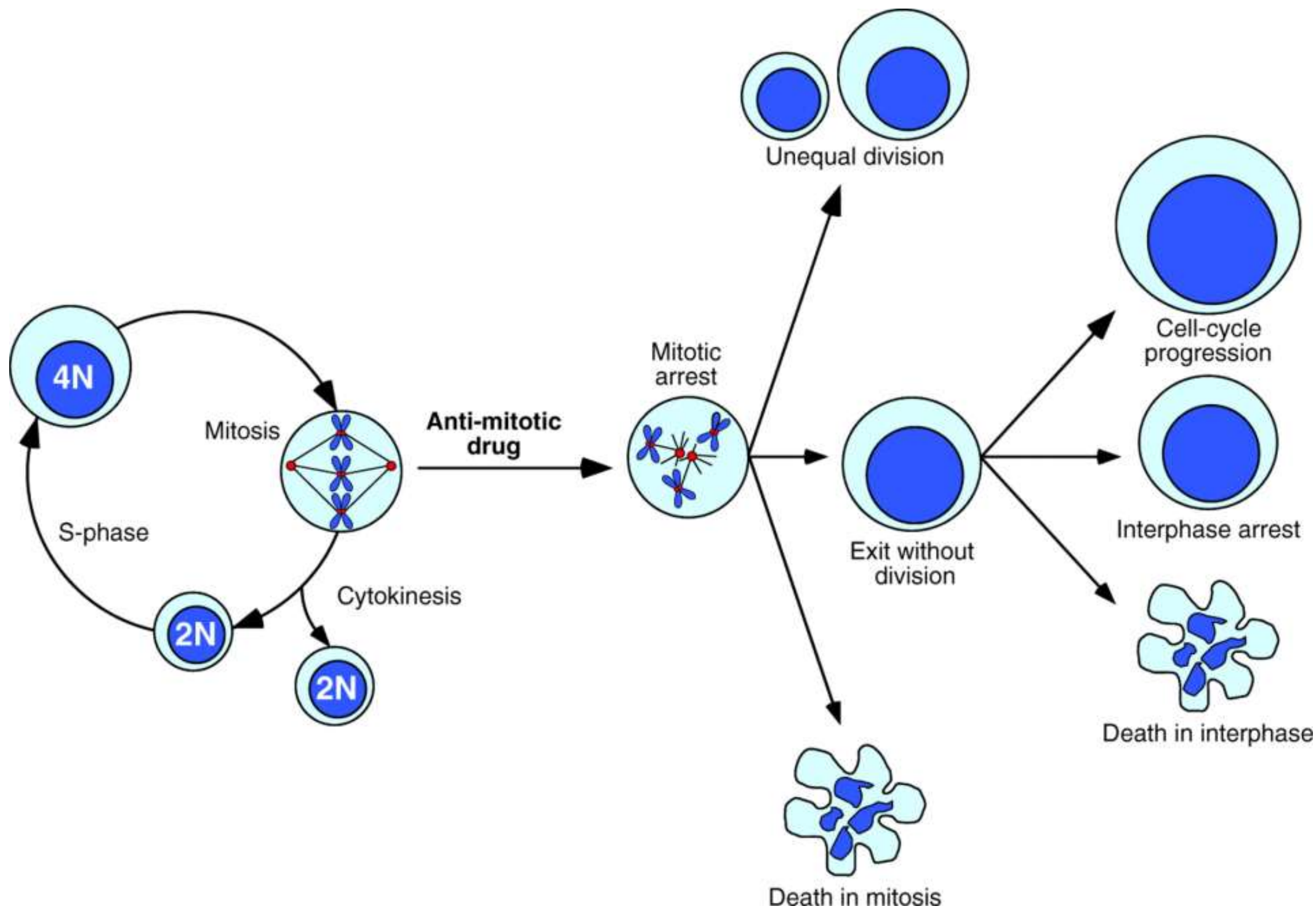
Folic acid not
useful in toxicity

Folinic acid N^5
formyl FH_4 should be
given which is
converted to $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -
Methylene- FH_4 and
bypasses the
inhibited reductase

Adenine, guanine,
thymidine ,
methionine, serine

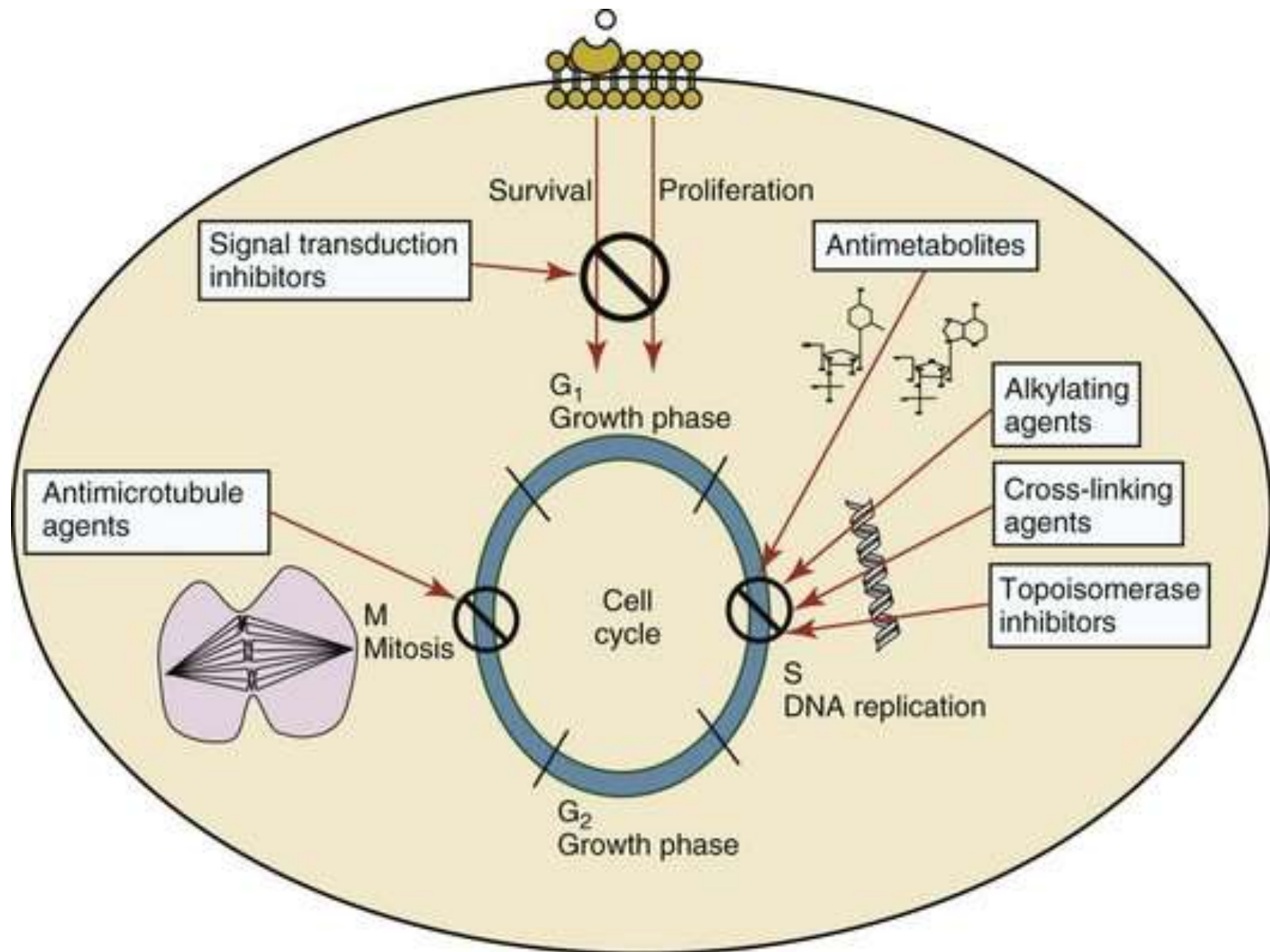
Mitotik İnhibitörler

- Mikrotübüller hücrede bölünme ve şeklin oluşmasından sorumlu olan özel proteinlerdir. Bu proteinlere bağlanarak mikrotübül oluşmasını engelleyen ve böylece hücrenin mitoz fazına müdahale eden ajanlara **mitotik inhibitör** adı verilir.
- Mikrotübüller düzgün oluşamayınca hücreler de gerekli şekilde bölünemeyecek, yeni oluşan kromozomlar kardeş hücrelerin zıt kutuplarına çekilemeyecek ve hücre daha oluşmadan hasar görecektir.



Topoizomerez İnhibitörleri

- DNA'nın düzgün şekilde transkripsiyonunun yapılabilmesi için **topoizomerez** adlı özel moleküller tarafından süper döngüler yaparak katlanmış ipliklerinin açılması ve düz bir hale getirilmesi gerekir.
- Topoizomerez inhibitörleri, bu özel molekülleri inhibe ederek DNA'nın transkripsiyonunu engeller.



Kemoterapide Kullanılan İlaçların Dezavantajları



Düşük stabilite



Düşük suda çözünürlük



Spesifik olmayan toksisite



Ciddi yan etkiler



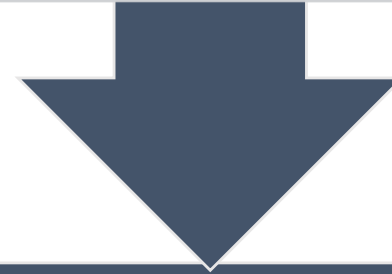
Düşük doza bağlı gelişen ilaç
dirençliliği

Kemoterapide kullanılan Nanopartiküller (İlaç Taşıyıcı Sistemler)

Lipozomlar

Polimerler

Nanojeller



Radyoterapide kullanılan Nanopartiküller

Metal oksit nanopartikülleri

Nanopartiküller

Lipozomlar

Lipozomlar amfipatik yapıya sahip küçük veziküllerdir. İçerdikleri hidrofilik ve hidrofobik bölgeler nedeni ile suda ve yağda eriyen molekülleri taşıyabilme özelliğine sahiptir.

Temel olarak fosfolipitlerden oluşan lipozomlar; yapı ve içerik açısından hücre zarına benzerlik göstermeleri, toksik olmamaları ve kimyasal içeriklerinin araştırmacı tarafından belirlenebilmesi nedeni ile kanser araştırmalarında kullanılmaktadır.

Lipozom

A. Conventional liposome

Hydrophobic drug

Genetic material
(e.g., DNA, RNA or
siRNA)

Hydrophilic drug

Phospholipid
(e.g., anionic,
cationic or
neutral)

Imaging agent
(e.g., Gd-DOTA-
DSPE for MRI)

Targeting ligands
(e.g., antibody)

D. Multifunctional liposome (e.g., theranostic liposome)

B. PEGylated liposome

Polyethylene glycol (PEG)

Aptamer

Antibody

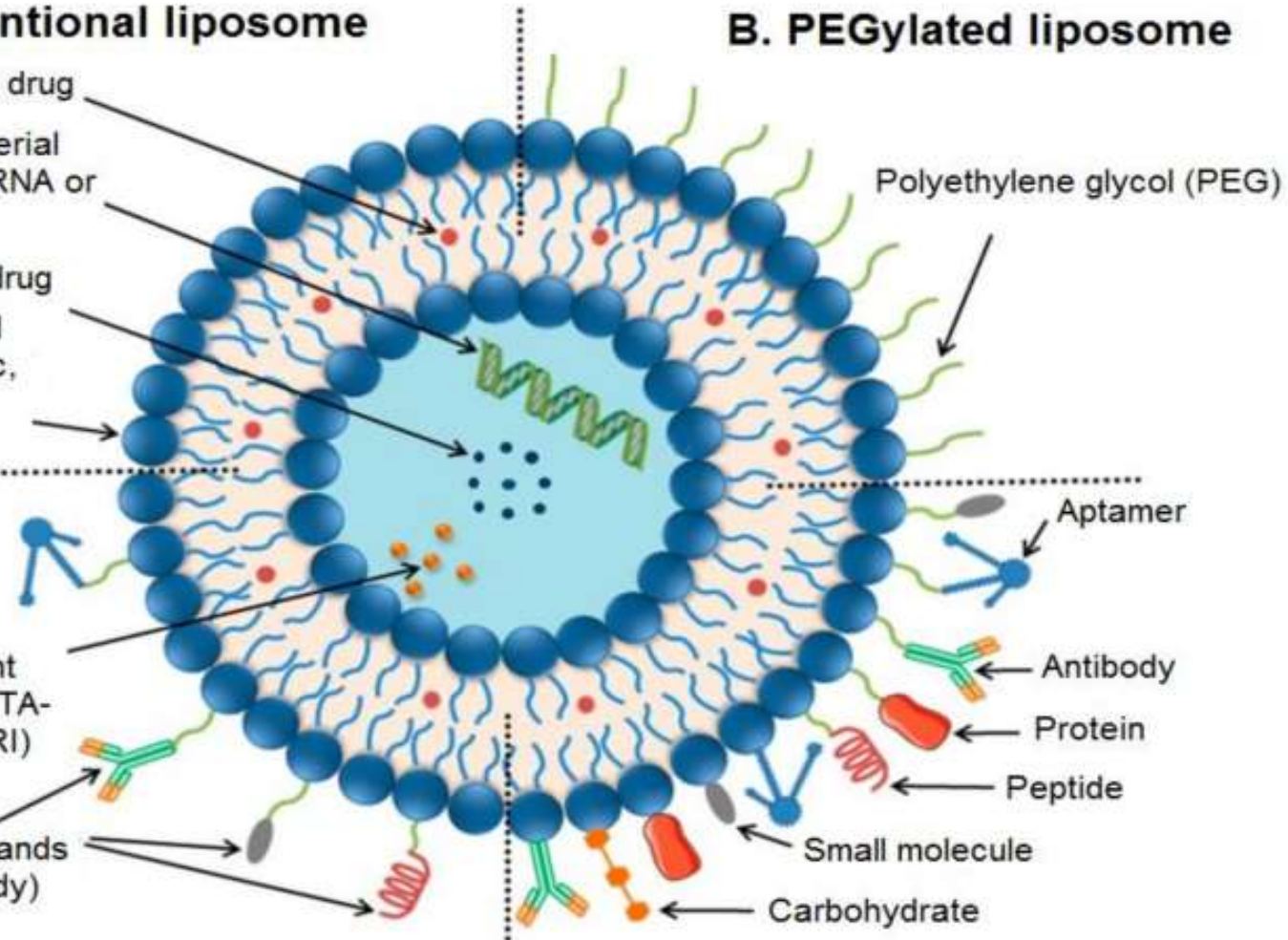
Protein

Peptide

Small molecule

Carbohydrate

C. Ligand targeted liposome



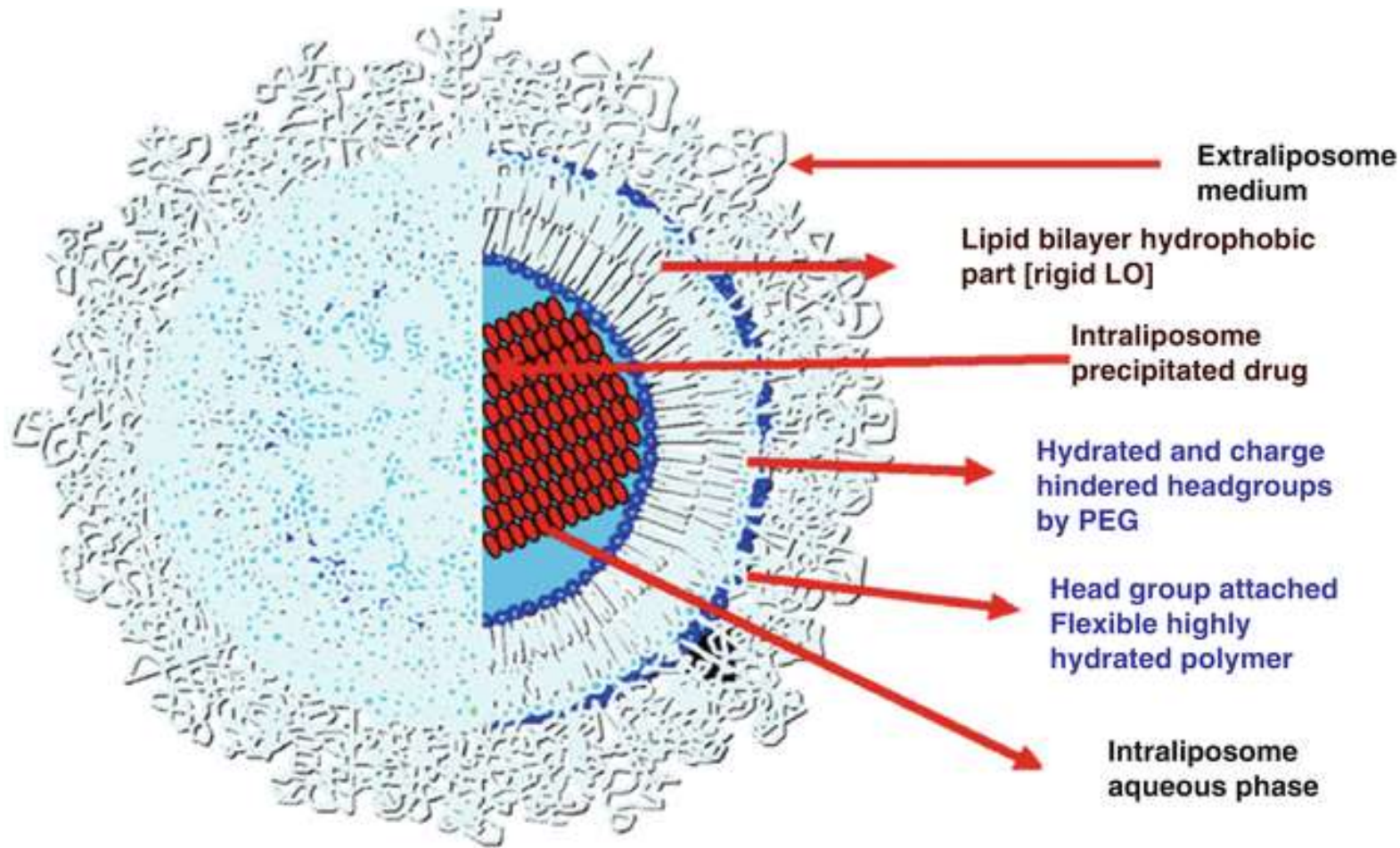
Lipozomlar

Lipozomları içeren nanopartiküller, mononükleer fagositik sistem (MFS) ile kan dolaşımından hızla temizlenebilir.

Bu durum ilacın in vivo dolaşım yarı ömrünü ve verim etkinliğini önemli ölçüde azaltır.

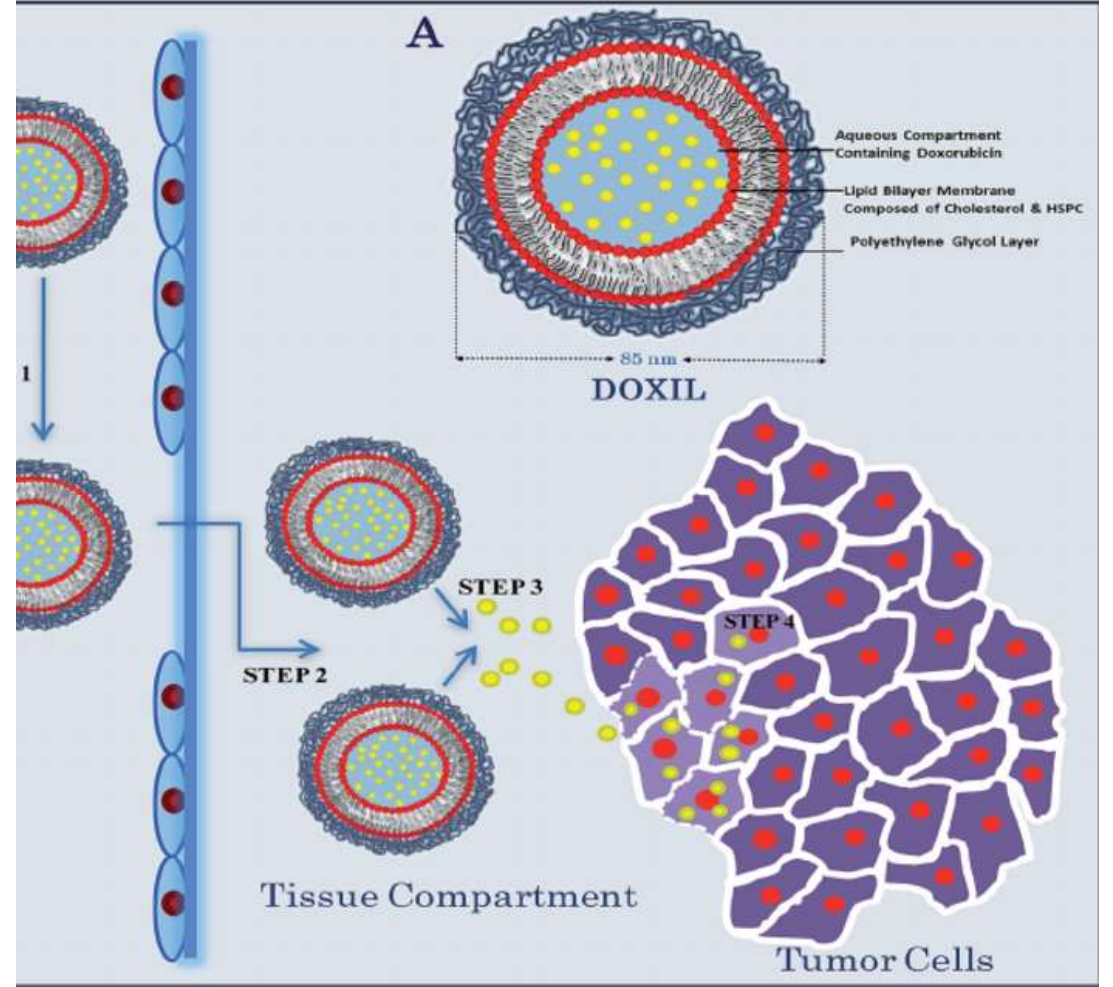
Bu nedenle, daha uzun bir dolaşım süresi için lipozomları MFS tespitinden korumak önemlidir.

Doxil (Lipozom(Doxorubicine)-PEG): FDA Onaylı İlk Nano-ilaç



Doxil

- Biyouyumlu, inert ve hidrofilik bir polimer olan polietilen glikol ile kaplanan lipozomlar, ilacın dolaşım yarı ömründe, birkaç saatten yaklaşık 45 saate kadar önemli bir artışa neden olur.
- Doxil, sürekli ve uzun süreli ilaç salımı sağlar ve tümör içerisinde biriken ilaç miktarını arttırır.

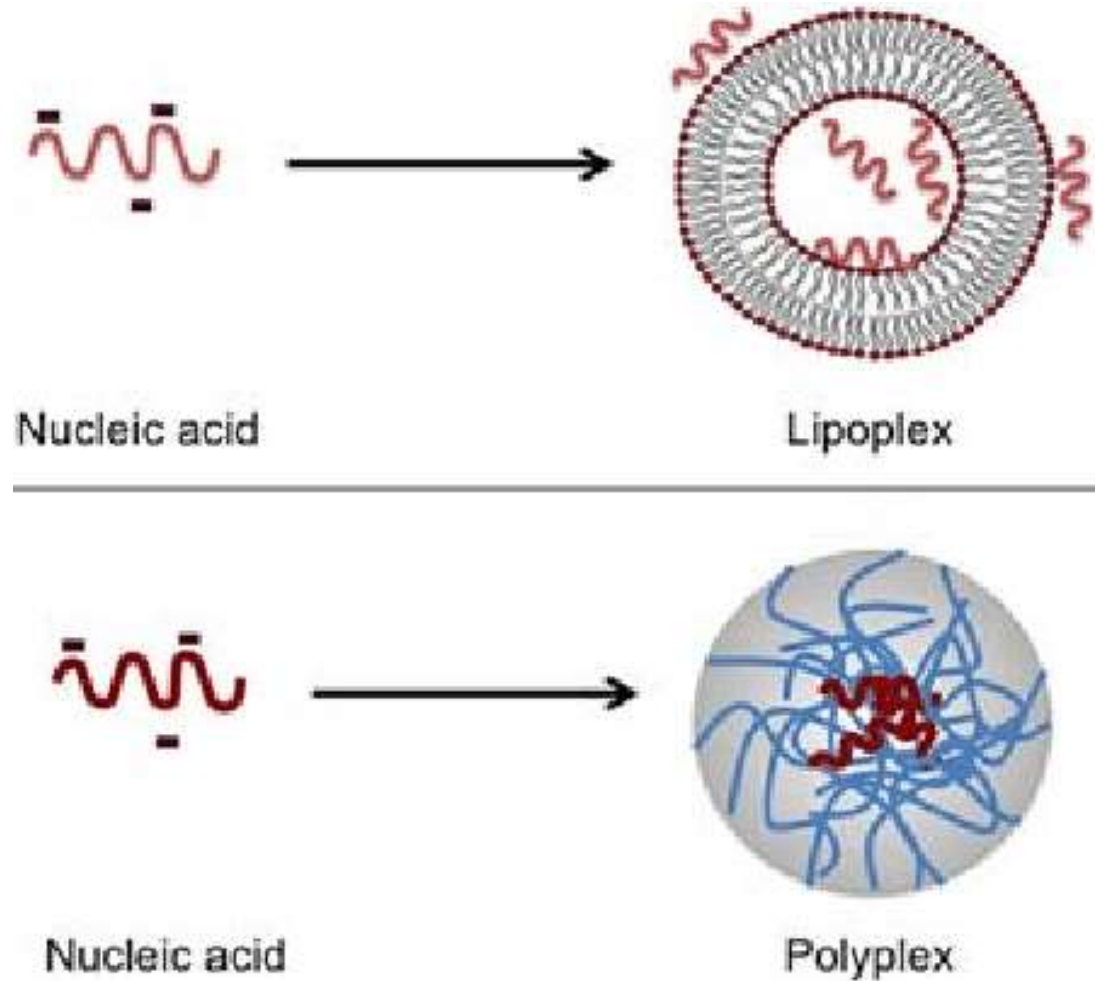


İmmünelipozomlar

- Antikorlarla fonksiyonelleştirilmiş lipozomlar, immünelipozomlar olarak bilinir.
- Bir ilaç dozunu taşıyabilir ve seçilen bir tümör bölgesine seçici olarak bağlanabilir
- Antikor fragmentleri, glikoproteinler, peptitler, vitaminler ve oligonükleotit aptamerleri hedefleyici ligandlar olarak kullanılabilir

Lipopleksler

- Lipoplekslerde kullanılan katyonik lipitler, bir katyonik baş ve hidrofobik uçlardan oluşur
- **Negatif yüklü plazmid DNA (pDNA)**, küçük etkileşimli RNA (siRNA) ve mikro RNA dahil olmak üzere nükleik asit terapötikleri ile etkileşime girerek lipozomal zar içinde partikül kompleksleri oluşturma kapasitesine sahiptir.



Akıllı Lipozomlar



SICAKLIK



PH



ENZİMATİK AKTİVİTE



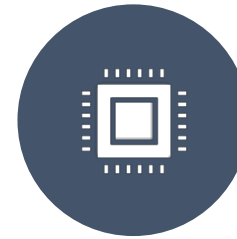
IŞIK



SES

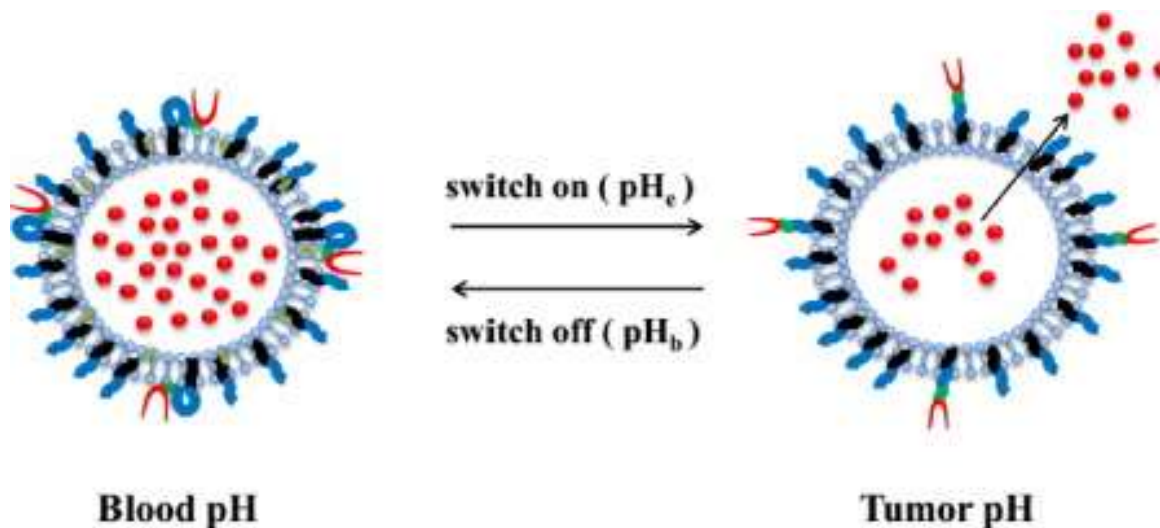


MANYETİK ALAN



ELEKTROMANYETİK
DALGALARA
DUYARLIDIR

pH-Duyarlı Lipozomlar



- The extracellular pH level in the environment of cancer cells is lower than that around normal cells (pH 6.2-6.8 vs. pH 7.1-7.4).

pH Duyarlı Lipozomlar

PH'a duyarlı lipozomlar farklı sınıflara ait materyallerden oluşabilmektedir. Bunlar;

Asidik bir grup içeren amfifilik bileşiklerle kombine edilmiş polimorfik lipitler

PH'a duyarlı kimyasal bağlar (N-açillenmiş aminofosfolipid türevleri ve plazmalojenler) içeren lipit türevleri

Füzyon proteinleri

pH'a duyarlı peptitlerdir.

pH Duyarlı Lipozomlar

- Tüm bu bileşenler asitli ortamda lipozomların membranlarının kararlılığını yitirmesine neden olarak düşük pH'ta konformasyonel değişimleri tetiklerler.
- Böylece lipozomlar taşıdıkları ilaçları kanser bölgesine bırakırlar.

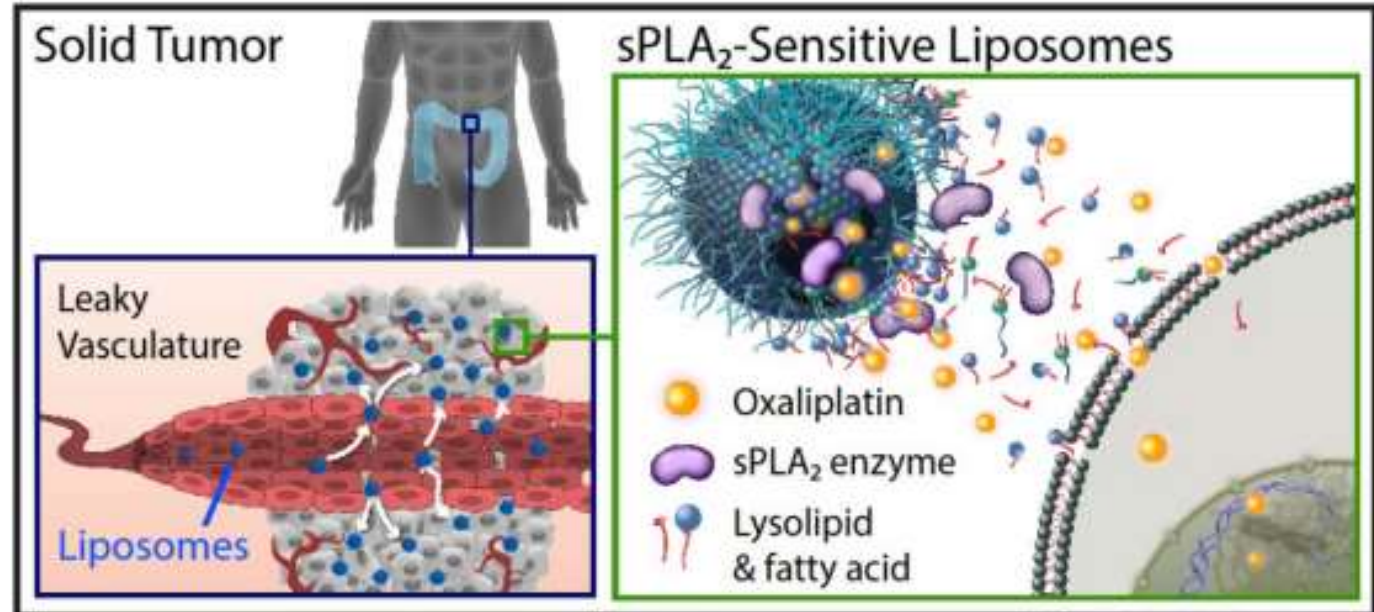
Sıcaklık Duyarlı- Lipozomlar

Termosensitif lipozomlar (TSL'ler), spesifik kimyasal kompozisyonları nedeniyle sıcaklığa duyarlıdır. Örneğin, bazı lipozom tipleri, sıcaklık termal eşiğini aştığında erimeye başlayan lipidlerden (örn., Dipalmitoil fosfatidilkolin) oluşur; bunun üzerine, lipozomların yüzeyi gözenekli hale gelir ve kapsüllenen ilaç salınır

Hipertermi olarak bilinen lokal sıcaklığın artması, patolojik durum veya ultrason, mikrodalga veya manyetik alanlar gibi harici tetikleyiciler aracılığıyla lipozomların ilaç salımı tetiklenebilir.

Enzim Duyarlı Lipozomlar

- Ayrıca, lipozomlar, tümör bölgesindeki lipazlar, kansere bağlı proteazlar ve fosfolipazlar gibi yüksek aktiviteye sahip bazı enzimlere duyarlı olacak şekilde tasarlanabilir.



Polimerik Nanopartiküller

Avantajları

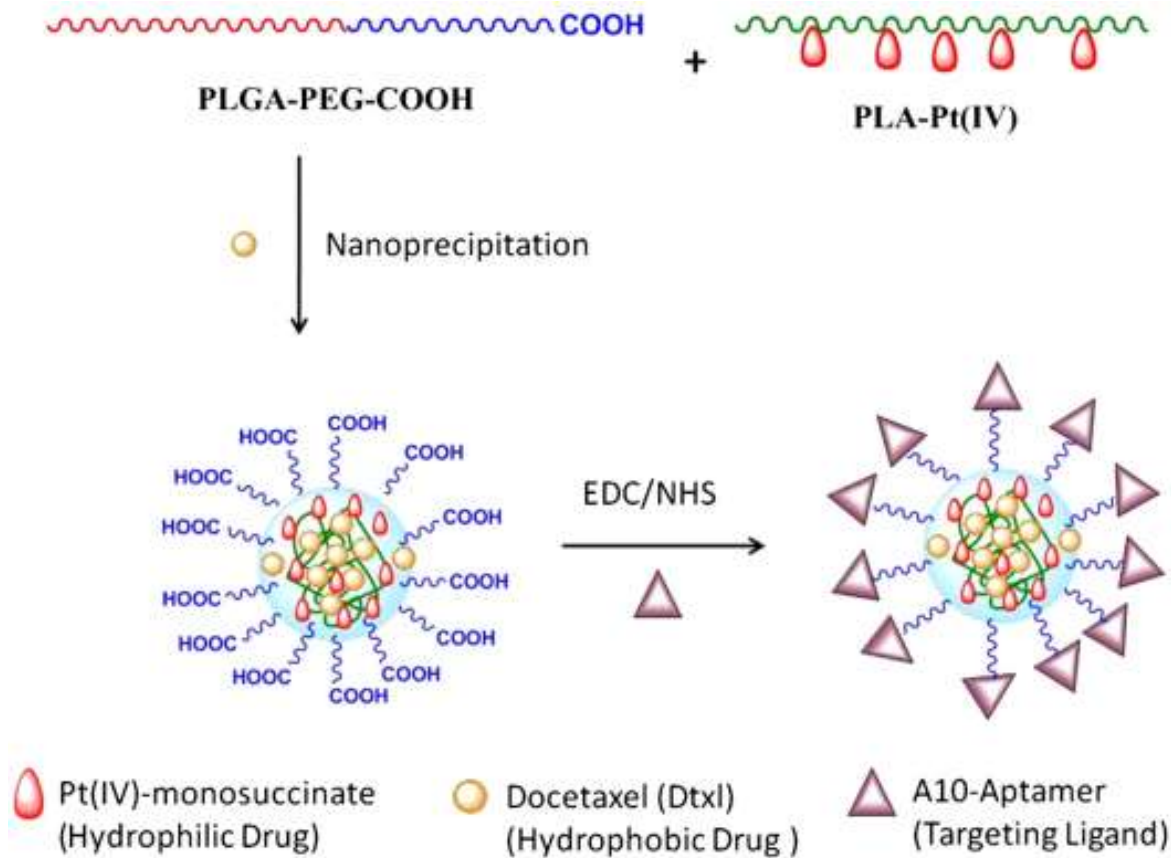
- Stabilité
- Biyouyumluluk
- Biyobozunurluk
- Yüzey modifikasyonu
- Aktif ve pasif taşımaya uygun olma
- Tümör çevresindeki değişkenlere bağı olarak kesintisiz ilaç salımı

Polimerik Nanopartiküller

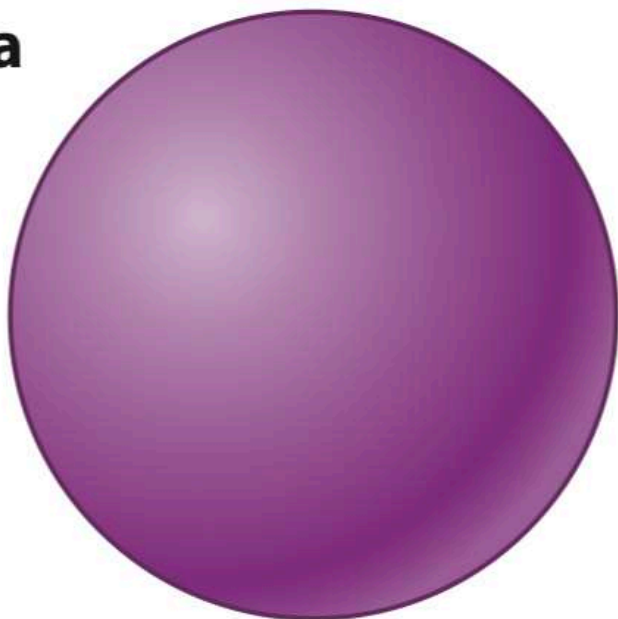
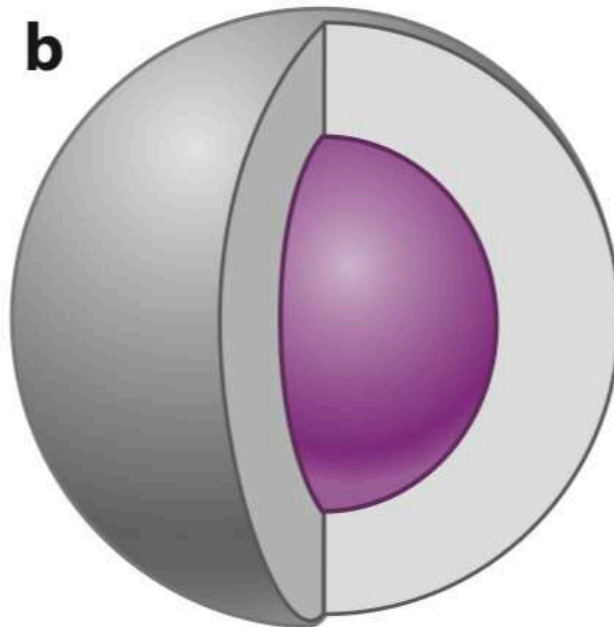
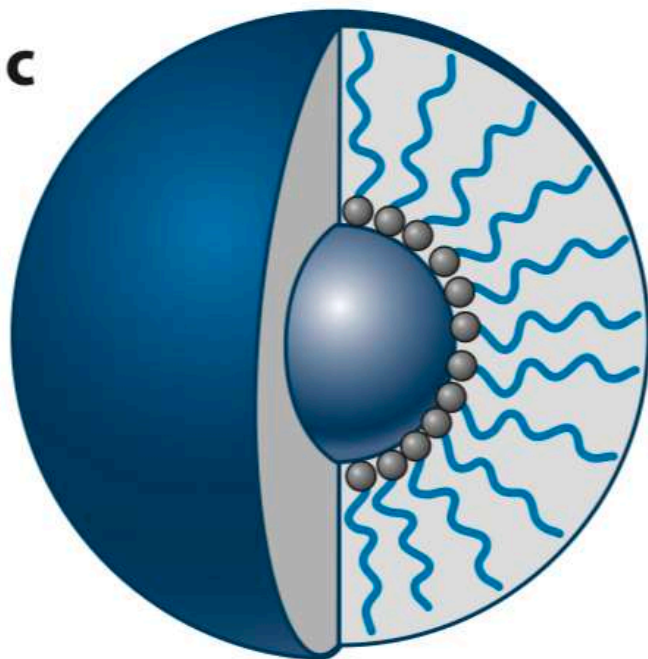
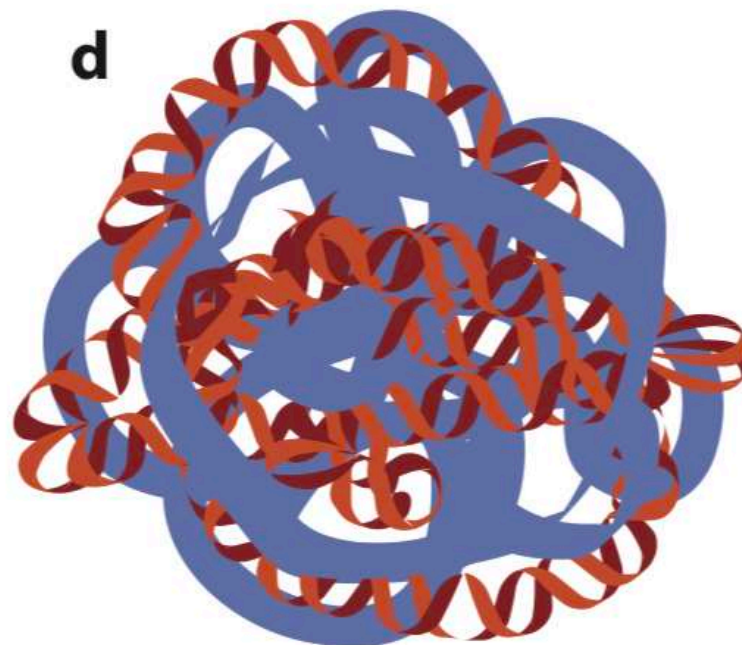
Polihidroksialkananoatlar (PHA), siklodekstrinler (CD'ler) ve poli-(laktid-ko-glikolik asit) (PLGA) çekirdek üretimi için en yaygın kullanılan polimer malzemelerdir.

Bu arada, toksik olmayan hidrofilik dış kabukları, yüzey modifikasyonunda yaygın olarak uygulanan polivinil alkol (PVA), PEG ve monometoksi poli- (etilen glikol) (mPEG) gibi polimerler üst seviyede kan biyolojik uyumluluğu sağlar

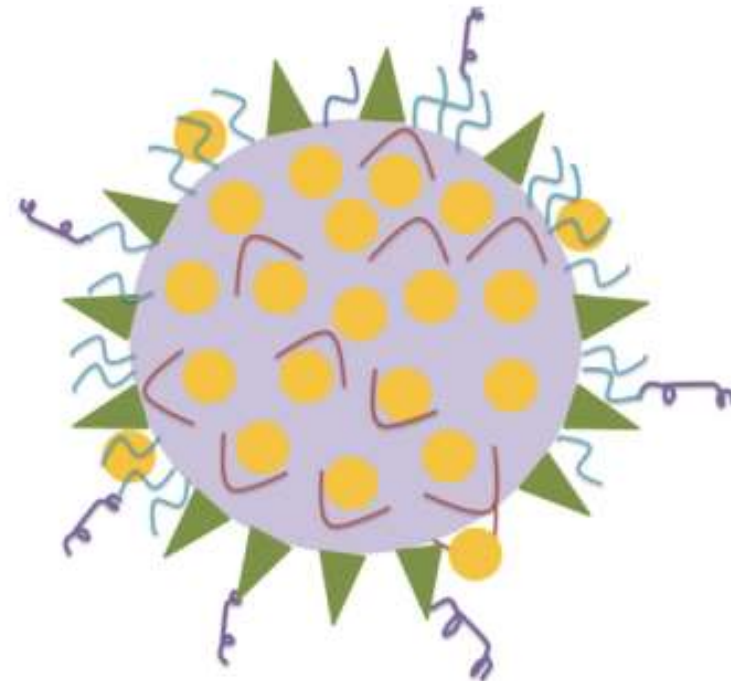
Polimerik Nanopartiküller



- En çok incelenen polimerik nanopartiküller, antikanser ilaçları içeren hidrofobik bir polimer bazlı çekirdek ve nihayetinde kanda daha uzun süre kalıcılık ve sistemik dolaşım süresi sağlayan ve kanser dokusunda nanopartiküllerin birikmesine neden olan hidrofilik bir dış kabuktan oluşur.

a**b****c****d**

Polimerik Nanopartiküller



Key:



Polymeric matrix (Polyhydroxyalkanoates, poly-lactide-co-glycolide, cyclodextrin etc.)



Drug (Paclitaxel, Cisplatin, Doxorubicin etc.)



Short interfering RNA



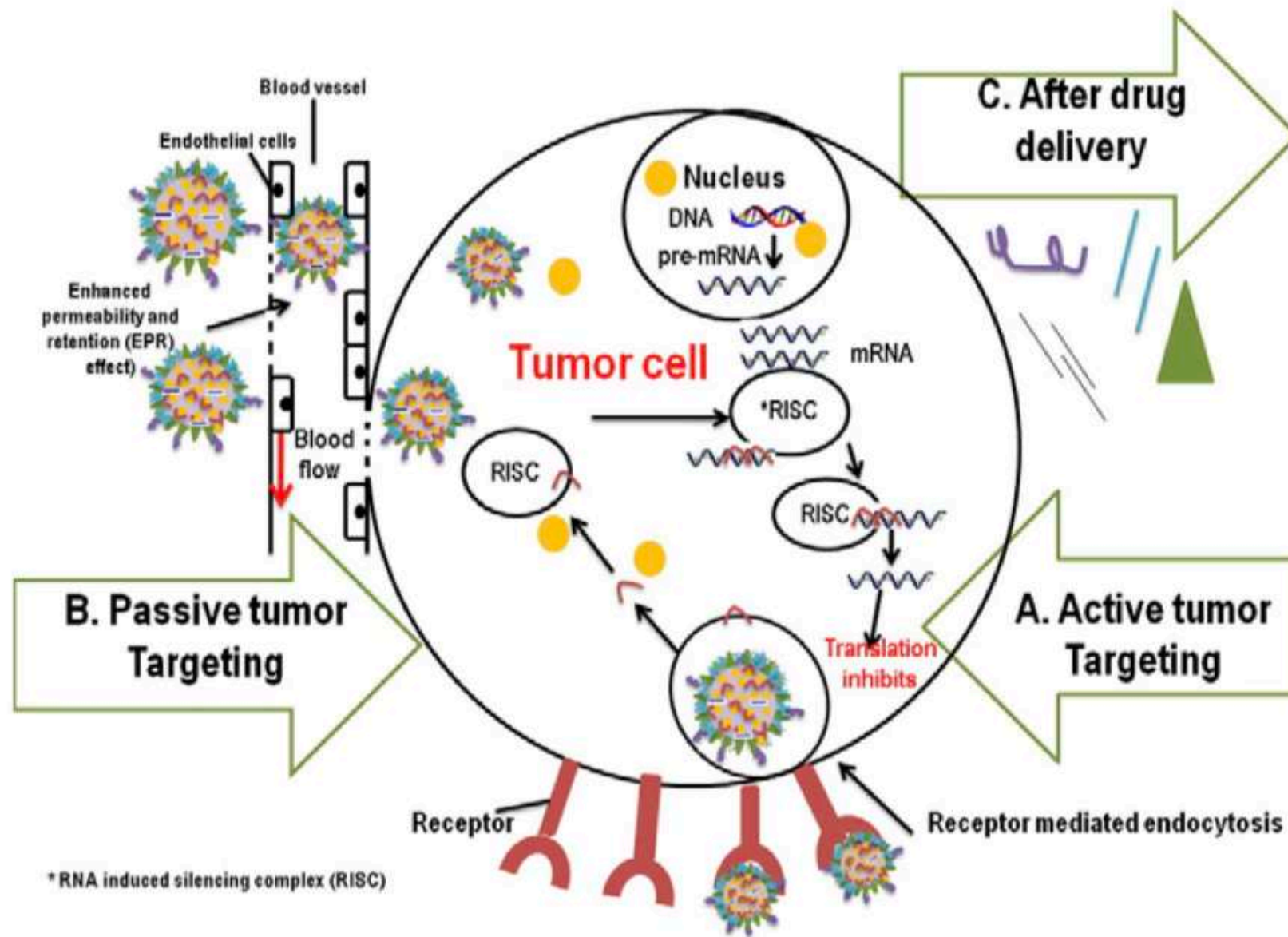
Ligand (small molecules, peptides, antibodies, aptamers etc.)



Hydrophilic outer shell
(Polyethylene glycol, polyvinyl alcohol etc.)



Peptides (RGD, ATN-161 etc)



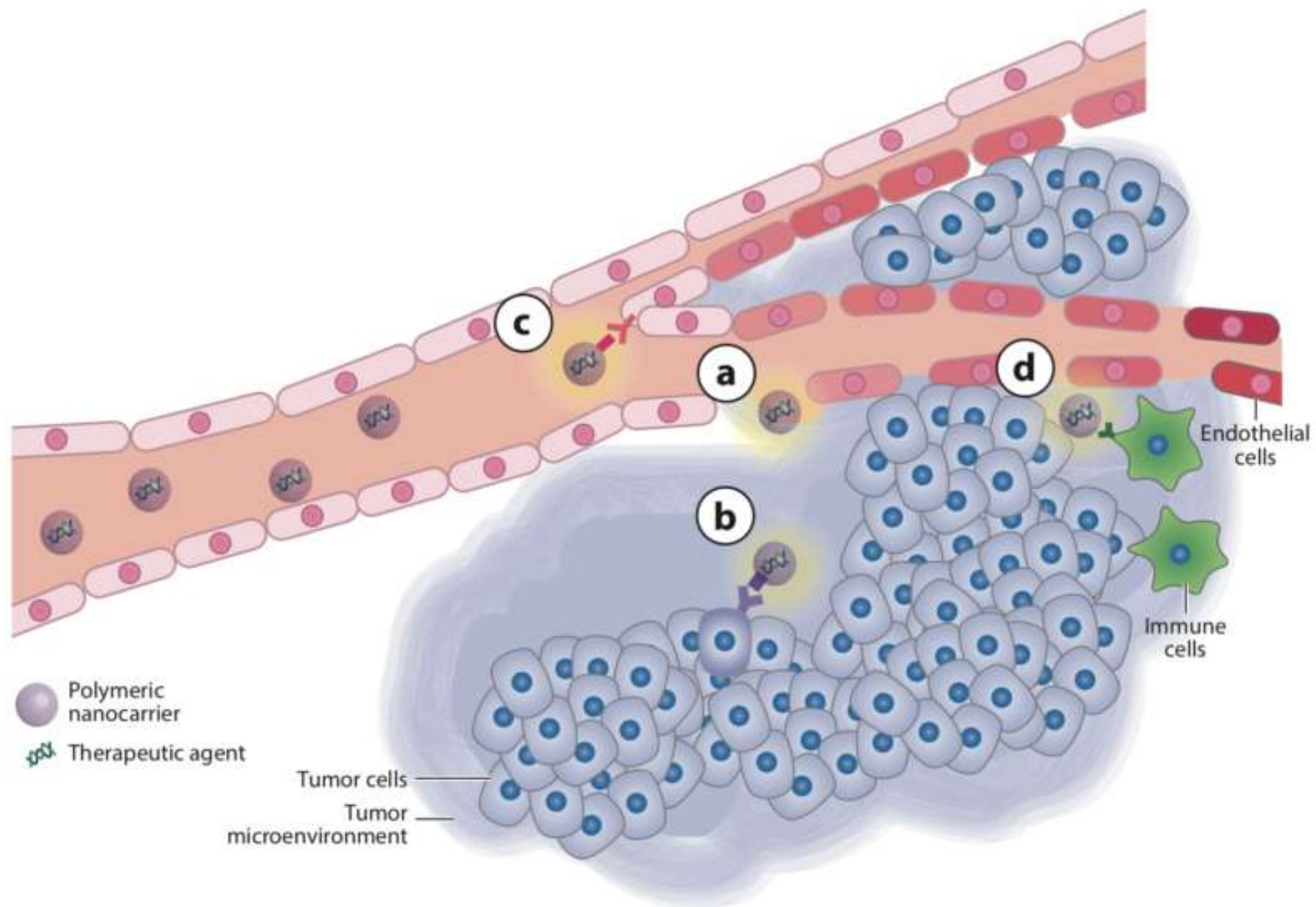
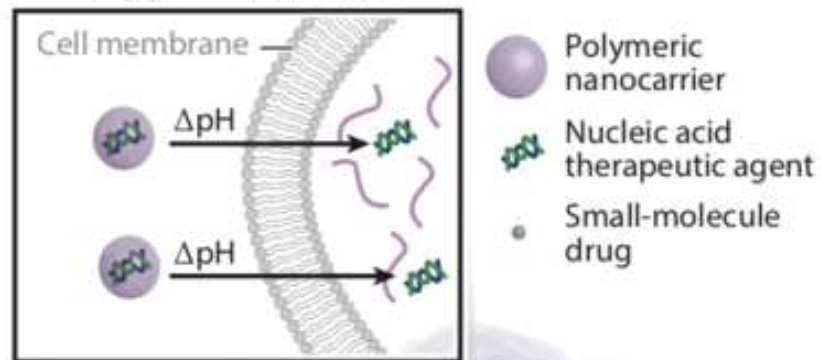


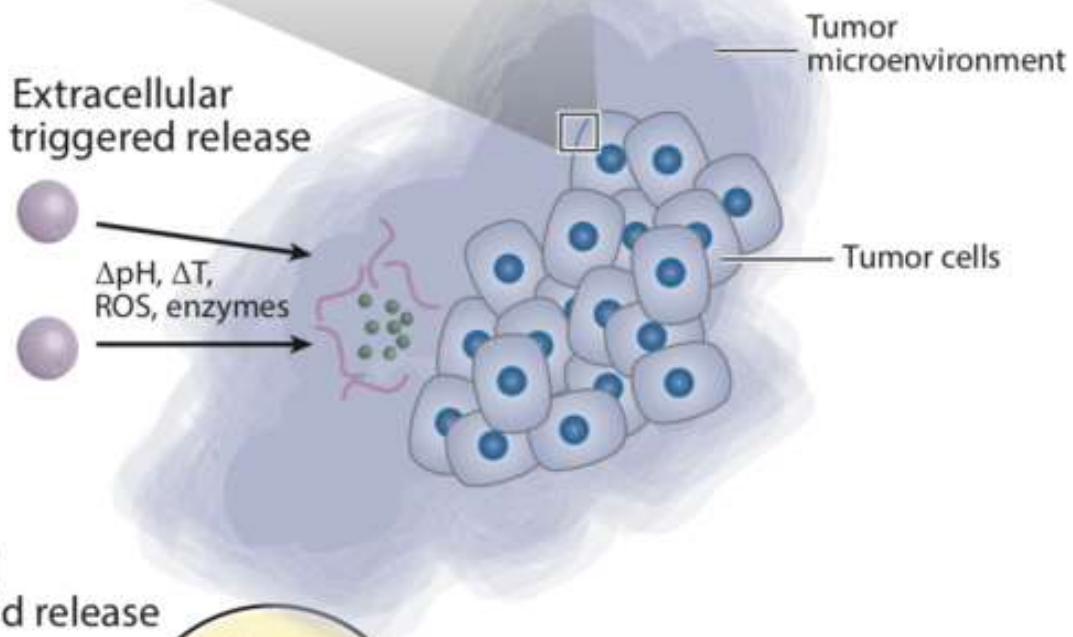
Figure 4

Cancer targeting with polymeric nanocarriers can be achieved by targeting several cancer-specific features, including (a) leaky tumor vasculature and dysfunctional lymphatic drainage (EPR effect), (b) overexpressed protein receptors on the surface of cancer cells, (c) dysregulated blood vessels, and (d) immune cells within the cancer microenvironment.

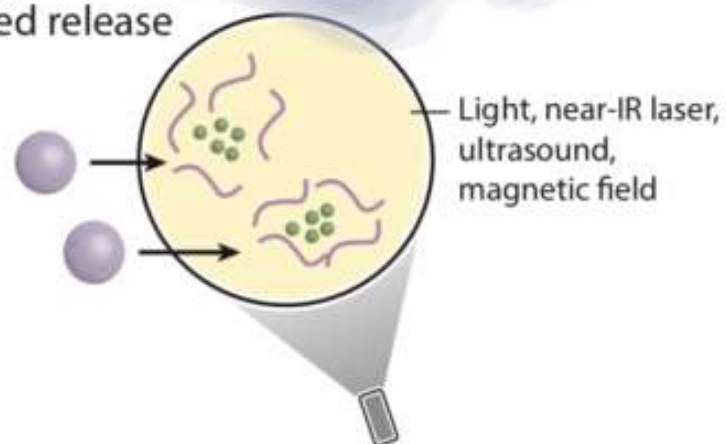
a Intracellular triggered release



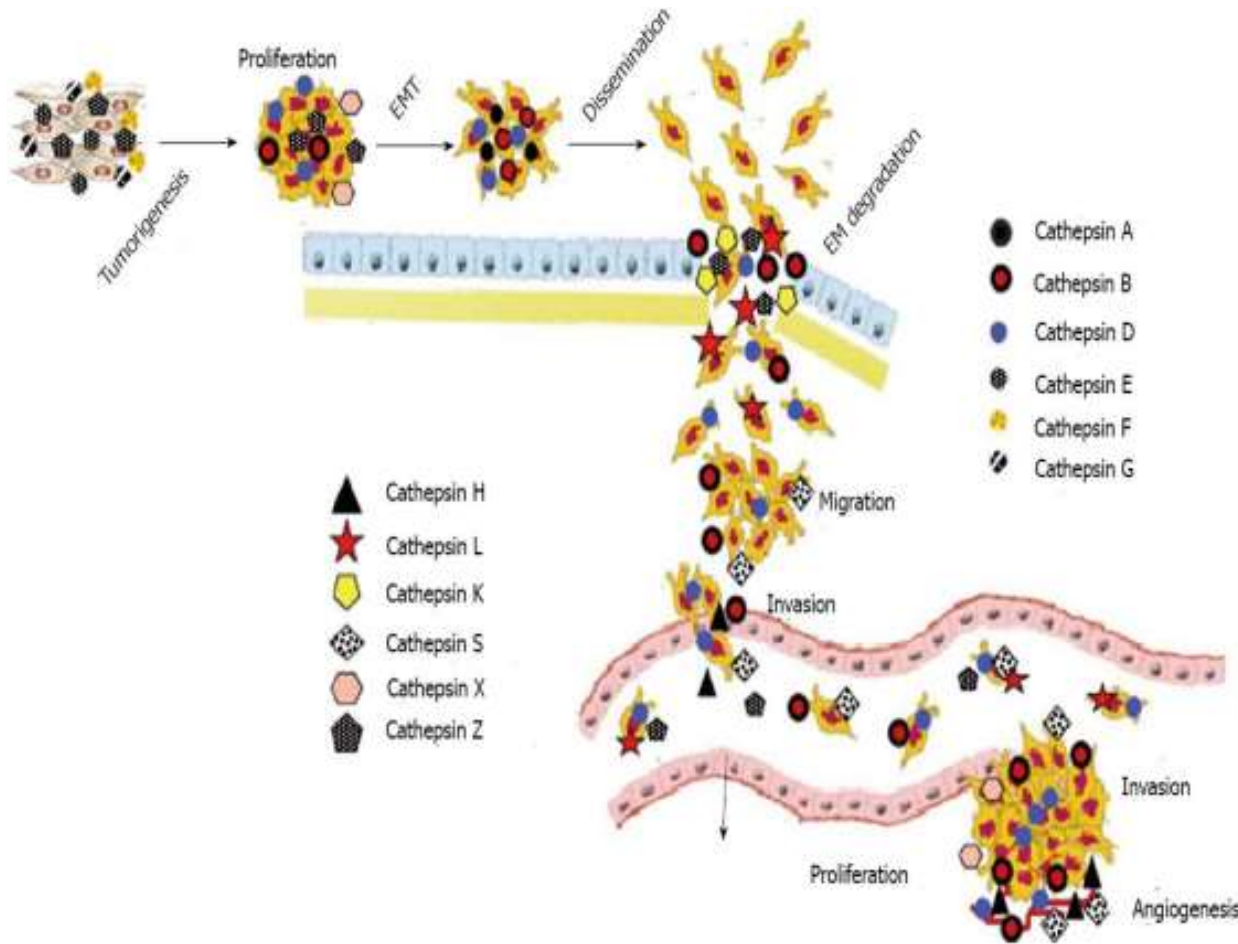
b Extracellular triggered release



c External triggered release



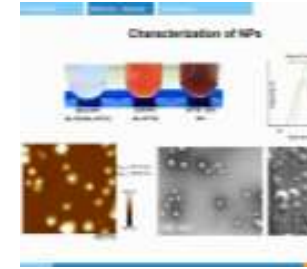
Nanopartiküllerin Enzimatik Aktivasyonu (Katepsinler)



- Katepsinlerin ekspresyon oranının, meme kanseri, yumurtalık kanseri ve pankreas kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin invazivliği ve metastazı ile ilgili olduğu gösterilmiştir.

Nanopartiküllerin Enzimatik Aktivasyonu (Katepsinler)

- poly(lactic-co-glycolic acid)-b-poly-L-lysine (PLGA-PLL) ve poly(lactic acid)-b-poly(ethylene glycol) (PLA-PEG), gibi iki amfifilik kopolimer katepsinler ile reaksiyona girebilir
- Bu kopolimerler kızılötesi ışıma ile aktive edilen florofor bir madde ile konjuge edilebilir ve böylece tümör dokusunun görüntülenmesinde kullanılabilir.
- Aynı zamanda bu kopolimerler antikanser ilaçlarını da taşıyabilir.
- Bu kopolimerler lizozomal katepsin enzimlerinin etkisi ile degrade olmakta ve böylece görüntüleyici ajanların ve ilaçların yüksek konsantrasyonda kanser hücrelerinde birikmesini sağlamaktadır



Matriks Metalloproteinazlar

- Matris metalloproteinazları (MMP), invazyon ve metastaz dahil olmak üzere kanser gelişimi ve ilerlemesinde kritik rol oynar.
- İnsanlarda, belirli substratlara ve hücreSEL konumlara özgüllüklerine göre gruplandırılmış ve numaralandırılmış 23 tip MMP vardır.
- Kolajenler, jelatin ve hücre dışı matris proteinleri MMP ailesinin ana substratlarıdır

Matirks Metalloproteinazlar

J Biol Chem. 2016 May 27; 291(22): 11751–11760.

Published online 2016 Apr 4. doi: [10.1074/jbc.M115.708438](https://doi.org/10.1074/jbc.M115.708438)

PMCID: PMC4882443

PMID: [27044750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044750/)

Inhibition of MMP-9-dependent Degradation of Gelatin, but Not Other MMP-9 Substrates, by the MMP-9 Hemopexin Domain Blades 1 and 4*

[Estefanía Ugarte-Berzal](#),^{‡§,1} [Jennifer Vandooren](#),^{§,2} [Elvira Bailón](#),^{‡,3} [Ghislain Opdenakker](#),[§] and [Angeles García-Pardo](#)^{‡,4}

• [Author information](#) • [Article notes](#) • [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

[Go to:](#) 

Degradation and remodeling of the extracellular matrix by matrix metalloproteinases (MMPs) plays important roles in normal development, inflammation, and cancer. MMP-9 efficiently degrades the extracellular matrix component gelatin, and the hemopexin domain of MMP-9 (PEX9) inhibits this degradation. To study the molecular basis of this inhibition, we generated GST fusion proteins containing PEX9 or truncated forms corresponding to specific structural blades (B1–B4) of PEX9. GST-PEX9 inhibited MMP-9-driven gelatin proteolysis, measured by gelatin zymography, FITC-gelatin conversion, and DQ-gelatin degradation assays. However, GST-PEX9 did not prevent the degradation of other MMP-9 substrates, such as a fluorogenic peptide, α B crystalline, or nonmuscular actin. Therefore, PEX9 may inhibit gelatin degradation by shielding gelatin and specifically preventing its binding to MMP-9. Accordingly, GST-PEX9 also abolished the degradation of gelatin by MMP-2, confirming that PEX9 is not an MMP-9 antagonist. Moreover, GST-B4 and, to a lesser extent, GST-B1 also inhibited gelatin degradation by MMP-9, indicating that these regions are responsible for the inhibitory activity of PEX9. Accordingly, ELISAs demonstrated that GST-B4 and GST-B1 specifically bound to gelatin. Our results establish new functions of PEX9 attributed to blades B4 and B1 and should help in designing specific inhibitors of gelatin degradation.

Tirozin Kinazlar

- Protein tirozin kinaz benzeri 7 (PTK-7), katalitik aktiviteye sahip olmayan ancak sinyal iletiminde önemli rolü olan bir enzimdir.
- İnsan T-hücresi akut lenfositik lösemi ve özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) gibi bazı spesifik kanser tiplerinde daha yüksek ekspresyon seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir.

Tirozin Kinazlar

Chem Commun (Camb). Author manuscript; available in PMC 2015 Mar 21.

PMCID: PMC3973031

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS565654

Chem Commun (Camb). 2014 Mar 21; 50(23): 3103–3105.

PMID: 24516863

doi: 10.1039/c3cc49003e

Self-assembled Hybrid Nanoparticles for Targeted Co-delivery of Two Drugs into Cancer Cells

Fujian Huang,^{a,b} Mingxu You,^{a,c} Tao Chen,^{a,c} Guizhi Zhu,^{a,c} Haojun Liang,^b and Weihong Tan^{a,c}

• Author information • Copyright and License information • Disclaimer

The publisher's final edited version of this article is available at Chem Commun (Camb).
See other articles in PMC that cite the published article.

Associated Data

• Supplementary Materials

Abstract

Go to: 

A therapeutic aptamer-lipid-poly(lactide-co-glycolic acid) hybrid nanoparticle-based drug delivery system was prepared and characterized. The hybrid can co-deliver two different drugs with distinct solubility characteristics and different anticancer mechanisms to target cancer cells with high specificity and efficiency.

Nanobiotechnology, in particular methods based on nanoparticles, has made a significant contribution to the improvement of drug delivery in cancer therapy. Several types of nanoparticle-based drug delivery systems have been developed for this purpose.^{1–3} Among these, drug delivery systems based on poly(lactide-co-glycolic acid) nanoparticles (PLGA NPs) play an important role in cancer therapy. PLGA is a biocompatible and biodegradable polymer, which has been approved by the Food and Drug Administration (FDA), with an established clinical safety record.⁴ Based on their hydrophobic nature, PLGA nanoparticle-based drug delivery systems have been mainly used to carry hydrophobic drugs.^{5–7}

- DOX ve paklitaksel (PTX) birlikte enkapsüle edildiği aptamer-lipid-PLGA hibrit nanoparçacıklar
- Bu sistemde, spesifik olarak seçilen aptamerler, zar üzerinde ifade edilen PTK-7 ile etkileşime girer.
- Aptamerin kinaz ile etkileşimi üzerine aptamer yapısı değişir ve bu değişikliğe bağlı olarak DOX serbest bırakılır

Membran Proteinleri

- Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) de tümör hücre zarlarında aşırı eksprese edildiği bilinmektedir.
- EGFR aşırı ifadesinin tedavi direnci ile ilgili olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir.

Membran Proteinleri

- Anti-EGFR antikorlar ile konjuge edilen polimerik nanopartiküller içerdikleri antikanserojen ilaçları yüksek düzeyde kanser dokusuna taşıyabildikleri bildirilmiştir.
- Polimer yüzeyinde bulunan antikorların kanser hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilen EGFR membran proteinlerini hedefleyerek kanser öldürücü aktiviteyi arttırabilecekleri düşünülmüştür.

Nanojeller

- Nanogeller, hidrojel nanoparçacıkları olarak da adlandırılan nano boyutta hidrofilik çapraz bağlanmış polimer ağlarıdır.
- Son on yılda, nanojellerin ilaç taşıyıcıları ve görüntüleme ajanları olarak uygulanmasına ilgi artmaktadır.

Nanojellerin Avantajları

Suya dayanıklılık ve dokuya benzer fiziksel özelliklere sahip olması nedeniyle yüksek biyouyumluluk

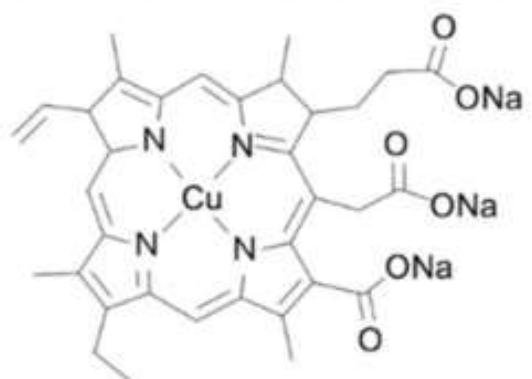
İntravenöz enjeksiyonla kolayca biyolojik olarak dağıtılmaktadır

Spesifik ilaç sunumu ve duyarlı görüntülemeye önemli olan pH, iyonik içerik, biyomoleküller, manyetik alan, ışık ve sıcaklık değişiklikleri de dahil olmak üzere stimülasyona seçici olarak cevap verme yeteneği

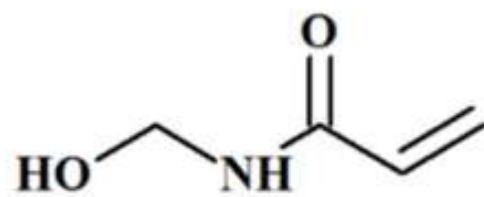
Muko-yapışkan polimerler sayesinde uzun süre biyolojik sistemde kalma ve çok çeşitli ilaçları yüksek verimle yükleme kapasitesi.

Nanojeller

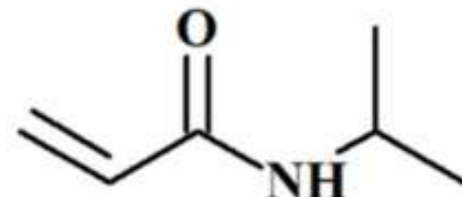
- pH'a duyarlı nanogeller EPR etkisi ile tümör dokularında biriktirildikten sonra, hücre dışı sıvılarda (pH 6.8) veya hücre alımından sonra, kanser hücrelerinde asidik endozomlarda ve lizozomlarda (pH 4.5-6.5) ilaçları serbest bırakırlar



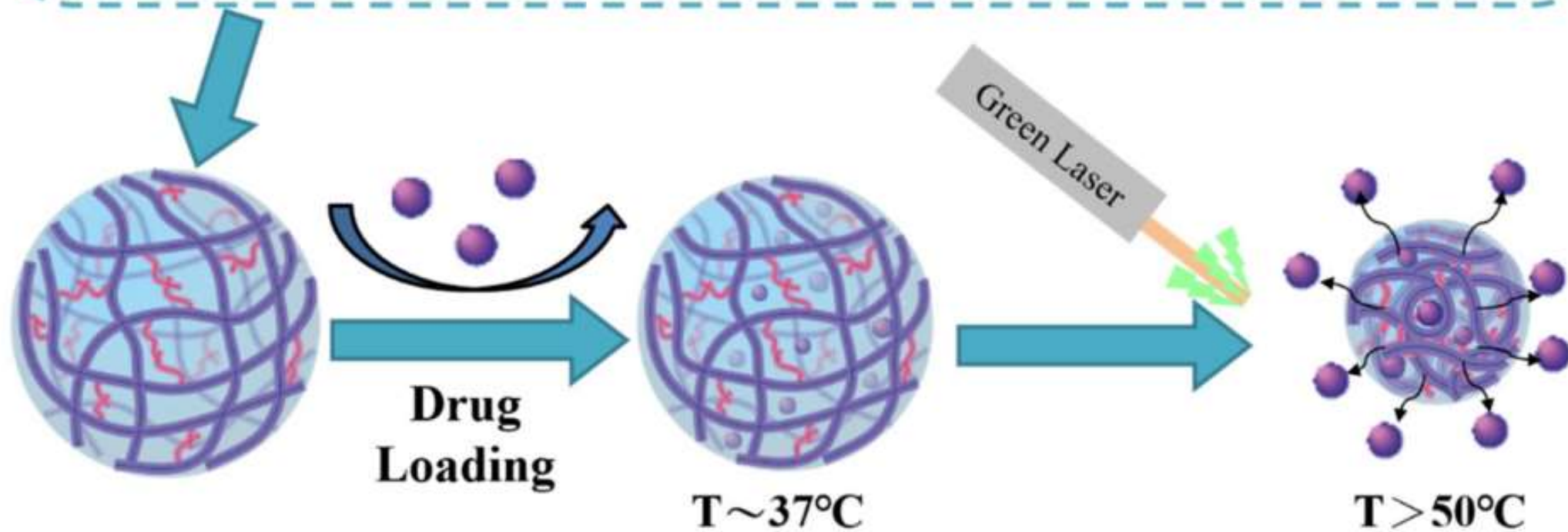
SCC



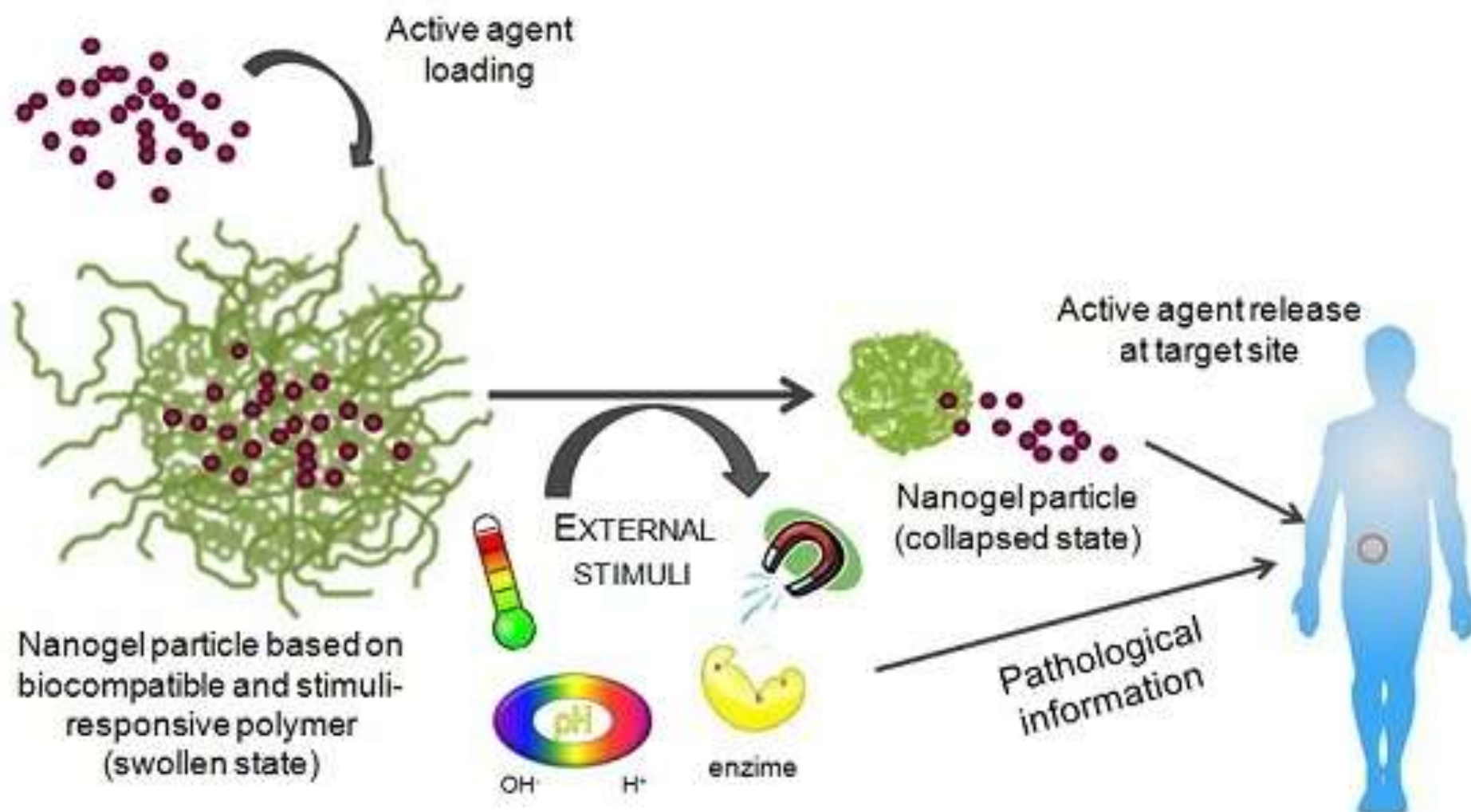
HMAAm



NIPAAm







Radiotherapi ve Nanopartiküller

Radyasyon terapisi yüksek enerjili radyasyon kullanarak tümör hücrelerinin şişerek ölmesine neden olmaktadır.

Aynı zamanda radyoterapi kanser hücrelerinin DNA'sına zarar vererek onları apoptoza sürükler.

Radyoterapi ve Nanopartiküller

- Kanser tedavisinde kullanılan radyasyon türleri

1. X ray ışınları

2. Gamma ışınları

3. Yüklü partiküller

- Ancak bu ışımlar kanser hücreleriyle birlikte sağlıklı hücrelere de toksik etki gösterebilir. Bu nedenle sağlıklı hücreler üzerinde toksik etki göstermeyen dozların kullanılması gereklidir.



Radyoterapi ve Nanopartiküller



- Kullanılan nanopartiküllerin iki şekilde etki gösterebilir:
 1. Elektromanyetik ışıma altında tek başlarına kanser hücrelerini öldürecek şekilde aktive edilebilirler
 2. Taşıdıkları kimyasalların kanser hücrelerinde birikmesini sağlayarak radyoterapinin etkinliğini arttırabilirler.

Radyoterapi ve Nanopartiküller

X-ray ışınları ile aktive edildiğinde bazı nanopartiküllerin reaktif oksijen türleri üreterek kanser hücrelerini ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.

Bu tür bir antikanserojen uygulamaya fotodinamik terapi ismi verilmektedir.