

Radyoterapide Nanoparçacık Kullanımı ve Önemi

Usage and Importance of Nanoparticle in Radiotherapy

Ünal Karabey A¹, Karabey MS², Gündoğdu Ö³, Aksu MG¹

¹Kocaeli Üniversitesi, Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD, Kocaeli, Türkiye, ²VM Medikal Park Kocaeli Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Kocaeli, Türkiye, ³Kocaeli Üniversitesi Teknoloji Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği, Kocaeli, Türkiye

Correspondence / Sorumlu Yazar:

Ayşegül Ünal Karabey, Kocaeli Üniversitesi, Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi AD, Kocaeli, Türkiye
karabeyaysegul@gmail.com

ÖZET

Kanser hastalığının tedavi yöntemlerinden biri de cerrahi ve kemoterapi gibi radyoterapidir. Radyoterapide amaç hedef organa yüksek doz verirken çevre sağlıklı dokuları olabildiğince radyasyonun zararlı etkilerinden korumaktır. Bunun için her organın tolerans dozları takip edilmeli ve tedavi aşamasında bu dozlar aşılmamalıdır. Bazı kanser türleri radyasyona cevap vermez, bu tip hücrelere radyasyona dirençli hücreler denir. Hücreye radyasyon hasarı oluşturabilecek doz verilebilmesi tedavinin başarısı açısından önemlidir. Verilen dozun büyüklüğü hem sağlıklı komşu dokuların tolerans dozunun geçilmemesi hem de ikincil kanser görülme olasılığı açısından önemlidir. Tedavide verilen radyasyon dozunun etkinliğini arttırmak için alternatif yöntemler aranmaya başlanmıştır. Son yıllarda nanoteknoloji alanındaki yaşanan gelişmeler ve radyoterapi alanındaki uygulamalar heyecan vericidir. Nanoparçacık, hastalıklı bölgede doz duyarlılığı ve aynı zamanda doz artırma etkisi ile dirençli tümörlerin tedavisini mümkün kılabilir. Bu kısa derlemenin amacı, bazı nanoparçacık türleri ve radyoterapide uygulanabilirliği hakkında bilgi vermektir. Altın, platin, titanyum gibi nanoparçacıklar üzerine yapılan bazı çalışmalar derlenmiş ve uygulamaları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nanoparçacık, radyoterapi

ABSTRACT

One of the treatment methods of cancer disease is radiotherapy like surgery and chemotherapy. The aim in radiotherapy is to protect the surrounding healthy tissues from the harmful effects of radiation as much as possible while giving a high dose to the target organ. For this reason, tolerance doses of each organ should be followed and these doses should not be exceeded during the treatment phase. Some types of cancer do not respond to radiation, such cells are called radiation resistant cells. It is important for the success of the treatment to be able to give the dose that can cause radiation damage to the cell. The size of the dose given is important both in terms of not exceeding the tolerance dose of healthy adjacent tissues and in terms of the possibility of secondary cancer. Alternative methods have been sought to increase the effectiveness of the radiation dose given in the treatment. Recent developments in nanotechnology and its applications in the field of radiotherapy are exciting. The nanoparticle makes it possible to treat resistant tumors with its dose sensitivity in the diseased area and at the same time its dose-increasing effect. The purpose of this short review is to give information about some nanoparticle types and their applicability in radiotherapy. Some studies on nanoparticles such as gold, platinum and titanium were compiled and their applications were discussed.

Keywords: Nanoparticle, radiotherapy

Received/Geliş: 25 Aralık 2021
Revised/Revizyon: 31 Ocak 2022
Accepted/Kabul: 15 Mart 2022

GİRİŞ

Nanoteknoloji, nano ölçekte şekil ve büyüklüğün kontrol edilerek yapıların, cihazların ve sistemlerin tasarımı, üretimi, sınıflandırılması ve uygulaması olarak tanımlanır [1]. ISO uluslararası standartlara göre, 3 boyutta 100nm'yi geçmeyen parçacığa nanoparçacık denir [2]. Radyoterapide (RT) nanoparçacıklar onkoloji alanında araştırılan önemli konulardan biridir [3].

Nanoparçacıkların ilaç aktarım sistemlerinde kullanılmaya başlanması, bunun beraberinde canlı organizmalar ile etkileşimine artan ilgi teknolojideki gelişmelerle giderek artmıştır. Nanoparçacıkların (NP) hücre içerisine yolculuğu ilk olarak hücre membranına yapışması ve takiben lipit, protein ve hücrenin diğer yapılarıyla etkileşime girmesi ile başlar. Bu yolculuk en son lizozomal akümülyasyon ile son bulur [4]. Hücre içerisine girmesi ve canlı organizmalar ile etkileşimi sonucu toksisitesinin de araştırılması gereğini doğurmuştur. Nanoparçacık toksisitesinde ilk araştırmalar, solunum çalışmalarının yapıldığı *in vivo* deneyler ile olmuştur [5]. Sağlıklı doku ve organların radyasyondan korunması özellikle derin yerleşimli tümör tedavisinde önemlidir. X-ışını, yüksek elektron yoğunluklu madde ile karşılaştığında, iyonize radyasyon etkisi oluşturarak reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu artırır ve tümör içerisnde yüksek doz açığa çıkar [6]. Yüksek atom numarası sebebi ile metalik nanoparçacıklar radyasyona maruz kaldığında doz duyarlılığı ve doz artırım etkisi yaptığından avantajlıdır. Özellikle düşük enerjilerde, fotoelektron ve auger elektronları oluştururlar. Bu da tümörün hücresel yapısını ve alt hücresel yapılarını hasarlamada etkilidir [7]. Auger etkisi atom ağırlığı 15'den küçük elementlerde görülebilir [8].

Bu kısa derlemede bazı nanoparçacık türlerinin özelliklerinden ve radyasyon tedavisine etkisinden bahsedilmiştir.

Bazı Nanoparçacık Çeşitleri, Hazırlama Yöntemleri ve Uygulamaları

Hücre ortamının radyasyona maruziyetinde fiziksel, kimyasal ve biyolojik olmak üzere üç farklı etkileşim meydana gelir. Hücre içerisnde fiziksel olarak fotoelektrik olay, Auger elektronları ve ikincil elektronlar ve kimyasal olarak da ROS oluşur. Biyolojik etkileşimde bu yapılar DNA ve hücreye zarar verir [9]. Kırmızı kan hücreleri birçok organ ve çekirdek yapı içerdiğinden nano parçacıkların pasif taşınması işleminde kullanılmaktadır. Nanoparçacıklar hücre içerisine yaklaşık 4 saatte girer ve bu aşamadan sonra emilim fazla olmaz, emilim eğrisinde nerdeyse düz platoya yaklaşır [10]. Protein yapısı nanoparçacık yüzey yapısıyla ilişkilidir. Pasif uptake ile NP yüzey

ilişkisi henüz tanımlanmamıştır. NP konsantrasyonu az ise hücre dışında aglomere olabilir [10].

Florez ve ark. limerik nanoparçacıkların şekillerinin hücre ile etkileşiminde etkisini inceledikleri bir çalışmada küresel olmayan parçacıkların hücre tarafından daha az soğurulduğunu fark etmişlerdir [11]. Parçacık yüzeyine, hedefleyici ligandların eklenmesi veya manyetik özelliklerinden faydalanılması hedef odaklı tedavinin önünü açar. NP'ler protein, polisakaritler ve sentetik polimerler gibi değişik materyallerden yapılabilir. Bu seçim ihtiyaç duyulan NP büyüklüğüne, ilacın içeriğine, yüzey karakteristiğine, biyobozunurluk, biyoyumluluk ve toksisite etkisine, ilaç salınım yapısına göre değişir. Nanoparçacık boyutu stabilizatörün konsantrasyonundan, homojenize edicinin hızından ve polimer konsantrasyonundan etkilenir. Bu durum nanoparçacığın *in vivo* dağılımını, biyolojik durumunu, toksitesini ve hedefleme kapasitesini belirler. NP'ler doğrudan damar içerisine enjekte edildiklerinde vücut immün sistemi tarafından kolayca farkedilirler. Dolaşımda bulunan fagositler tarafından temizlenirler. Proteinler çoğunlukla yüzeylerindeki hidrofobisite özelliği soğurulan kan bileşenlerini etkiler. Proteinlerin NP yüzeyine bağlanmasına opsonizasyon denir. Opsonizasyon ile NP ve fagositler arasında köprü oluşur. İlaç ile birleşen NP karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği gibi tek çekirdekli fagosit sistemine iletilir. İlacın bu aşamadan sonraki kaderi yüzey kaplamasına bağlıdır. Bu sebeple NP'lerin hedef odaklı ilaç etkisini artırabilmek için opsonizasyonu azaltmak ve NP'yi olabildiğince dolaşımda tutmaktır. NP yüzeyindeki kullanılan polietilen glikol (PEG) formülasyonu opsonizasyon için önemlidir. Fırça şekilli PEG yüzeyi fagositozu önler, mantar şekilli ise fagosit için uygundur. İlaç yükleme NP üretim aşamasında dahil edilebilir veya ilacın bulunduğu çözelti ile NP inkübe edilebilir. Verdun ve ark. poli nanoküreler içerisine doksorubisin ekleyerek farelere damar içi (IV) NP uyguladılar. 3 saate kadar NP'lerin biyodağılım gösterdiğini; 48 saat sonra dozun %56'sı karaciğerde, sadece %1.6'sının tümörde toplandığını gözlemlediler [12]. 10 nm 'den büyük inorganik NP retikuloendotelial sistemde, karaciğer ve dalakta birikime sebep olur. Böbrek ve akciğer parankiminde sınır 5.5 nm ve 34 nm'dir [6].

Germanyum Nanoparçacıklar

Germanyum (Ge) doğal oluşan bir yarı metaldir. Ge bileşenleri organik veya inorganik formlarda bulunabilir. Lin ve ark. yaptıkları çalışmada organik ve inorganik Ge bileşiklerinin radyoduyarlayıcı etkisini incelediler. Yapılan çalışmada bis(2-carboxyethylgermanium) sesquioxide (C₈H₁₄Ge₂O₇), germanium oxide (GeO₂) ve Ge nanoparçacıkları kullanmışlardır. Hücresel DNA hasarını alkalın komet

diziyle, konfokal mikroskopu ve hücresele seviyede fosfohistan ile ölçmüşlerdir. Ge-132 radyoduyarlayıcı etkisi gözlenmemiştir. İnorganik Ge, komet dizisi ölçümü ile radyoduyarlayıcı etkiyi artırdığı ve GeO₂ hücreyi G2 fazında durdurduğunu bulmuşlardır. Ge-132 yüksek doz ve uzun dönem ışınlanması sonucu nefropati, anöropati ve ölüm riski taşıdığı de gözlenmiştir [13].

Altın Nanoparçacıklar

Atom yörüngelerinde (K, L, M,...) bulunan elektronların bağlanma enerjisi çekirdek ve yörünge arasındaki Coulomb kuvveti etkileşmesine bağlıdır. K, L, M bağlanma enerjileri atom ağırlığı arttıkça artar [14]. Altın nanoparçacıkları (AuNp) yüksek K kenarı enerjisine sahiptir (81keV) ve biyoyumludur [5]. Xiao-Dong Zhang, 4,8-12,1-27,3-46,6 nm PEG giydirilmiş AuNp ile çalışmışlardır [15]. 5 Gy radyasyon dozu sonrası tümör ağırlığı ve hacminin azaldığını, en düşük radyoduyarlayıcı NP çapının da 12,1-27,3 nm olduğunu gözlemlemişlerdir. Kullanılan NP ebatlarının dalak ve böbrek hasarı yapmadığını, ancak karaciğerde birikiminin arttığını farketmişlerdir. PEG-SH gibi yüzey kaplama ile AuNp kararlılığının arttığı tespit edilmiştir. Polimerik NP'lerde olduğu gibi NP çapı ne kadar küçükse toksitenin de ters orantılı olarak arttığını gözlemlemişlerdir [3,16,17].

Kunjachan ve ark. AuNp ile pankreas tümörlü (HUVEC) farelere 10 Gy radyasyon dozu vererek damarda oluşabilecek hasarı incelemişlerdir [7]. 10 nm boyutundaki AuNp karaciğerde birikip hepatobiliar yolla atılabilir. HUVEC hücrelerinin ışınlama sonrası faz kontrast mikroskopu ile incelendiğinde endotelial hücrelerinde kopma gözlemlemişlerdir [6]. Xiang-Yu Su ve ark. metal nanoparçacıkların radyoduyarlayıcı etkisini in vivo ve in vitro olarak çalışmışlardır. Sitotoksikite için AuNp büyüklüğü önemlidir. Xiang-Yu Su ve ark. radyoterapide kullanılması gereken AuNp boyutunun 50 nm olduğunu keşfetmişlerdir [18]. Lidia Strigari AuNp ile 6-15 MV foton enerjilerini kullanarak 5 kısmi meme (MDA-MB -231 tümörü) ışınlanması yapmışlardır. Yaklaşık 2 nm NP hedef bölgeye lokal enjekte edilmiştir. Tümör hücresi başına 5x10⁵ NP varlığında tümör kontrol olasılığını %18 artırdığını bulmuşlardır. AuNp'ların ayrıca sağlıklı dokuya da yayıldığını gözlemlemişlerdir [19]. Yamada ve ark. metal nanoparçacıkların doğrudan ilacın kendisi olduğunu iddia etmişlerdir [20]. Altın nanokabukların, nanoiplere göre daha fazla ısı ürettiği belirtilmiştir. Altın sisteme enjekte edildiğinde kan beyin bariyerini de geçebildiği söylenmiştir [20,21].

Rancoule ve ark. tümör hedeflenmesini nanoparçacıkların antibody veya ligandlar ile birleşmesi yoluyla yapılabileceğini ortaya koymuşlardır [17]. Kanada grubunun yapmış olduğu bir çalışmada,

insan epidermal büyüme faktörünü (HER2) AuNp ile ve Herceptine +30 nm AuNp ile birleştirerek meme kanseri hücrelerinde çalışmışlardır. Tümör içi enjeksiyonun damar içi enjeksiyona göre, NP'lerin hedef bölgeye ulaşabilmesi bakımından, daha etkili bir yöntem olduğunu bulmuşlardır [22]. Nanoparçacıkların dolaşım sisteminde ömürlerini uzatmak için PEG ile kaplamak gerekmektedir, ancak buna tezat olarak radyoduyarlayıcı etkiyi artırmak için de minimum kaplama gereklidir [23].

Kargo nanoparçacıklar, bir ucu doz yükseltme diğer ucu ise radyoduyarlayıcı etki yapan parçacıklardır. Herceptin-Au bir kargo NP türüdür. Sisplatin bileşenlerinin AuNp ile birleşmesi ile DNA'da çift sarmal kırıklar oluştuğu gözlenmiştir [17]. Yan lu'nin yaptığı çalışmada coumarin-3-karboksilikasit(3-cca) kullanılarak radyasyon dozunun ve AuNp konsantrasyonunun OH üretimine etkisini incelenmiştir. TEM (transmisyon elektron mikroskopu) görüntülemesinde AuNp HELA hücreleri tarafından endositozise uğradığı görülmüştür. AuNp 0,1-1-ve 10 µg/ml olarak seçildiğinde OH-radikallerinin farklı tedavilerde dağılımlarının değişken olduğunu gözlemlemişlerdir. İlk 24 saatte AuNp sadece sitoplazmada gözlenmiştir. Kültürdeki AuNp miktarını %1-5 artırılması ile verilen radyasyon dozu etkisini % 0,14-1,68 oranında artırdığı gözlenmiştir. 7,5µg/ml AuNp sağkalım seviyesini %50 düşürmüştür [24]. Nauman ve ark., Ewing sarkomalarına özel EWS-TL1 mRNA'ya bağlı AuNp konjuge edilmiş SN-38 kullanmışlar [21]. EWS-FL11 mRNA Ewing sarkomuna karşı toksisite geliştirmiştir. Ewing sarkoma hücrelerinde AuNp aktarımı ve aktivasyonu topoizomeraz I inhibitörü olan SN-38 ile yapılmıştır. Bu yöntemin mRNA hedefli yöntemlere göre daha etkin olduğu bulunmuştur [25].

Platin Nanoparçacıklar

Platin (Pt) ile Au atom ağırlıkları birbirine çok yakındır. Pt DNA üzerine ölümcül hasar yapar [21]. Pt iyonları antikanser tedavisinde kullanılabilir. p53 ve p21 gen aktivatörü olarak Pt kullanılmaktadır [20,26]. Pt chloro (PtTC) ticari bir üründür. Porcel ve ark. Pt nanoparçacıkları poliakrilik asit(PAA) ile giydirmişlerdir. Platin nanoparçacıklar (PtNp) ammonia grubundan hazırlanmıştır ve böylece ammonia grubu metalik NP ile yapışacak hale getirilerek pozitif yüklenmiştir. Yapılan çalışmada 1 Pt atomu 15 fosfat atomu ile bağlanarak, 500 Pt atomu bir plasmide bulunacak şekilde ayarlanmıştır. Pt, DNA etrafındaki su ile etkileşime girerek oluşturduğu ikincil elektronlar ile DNA kırıkları meydana getirilmiştir. Elektron salınımı sonrası Pt pozitif yüklü kalır. Böylece çevre moleküllerden yük transferi gerçekleşir ve radikaller oluşur [27].

Sisplatin, karboplatin, oksiplatin gibi platin kompleksleri vardır. Pt'in iç enerji tabakalarının uyarılması ile oluşan OH- radikalleri bu sarmal kırıkların oluşumunu artırır. Jawaid ve ark. PtNp'nin ROS oluşumunu azalttığını, mitokondriyel membranda azalma yarattığını ve hücrenin apoptozise gittiğini bulmuşlardır [28].

FePt-CoS₂ bileşenli nanoplatinler sisplatinden daha fazla HeLa hücresi öldürür ve normal dokuda ROS oluşumu önlenir [29].

Charest ve ark. sisplatinin hücrel alınması ile F98 glioma hücreleri üzerinde radyoduyarlaştırıcı etkisi olduğunu keşfetmişlerdir [30].

Mohammadi ve ark. meme kanseri hücresi olan MCF-7 ve HepG-2 hücreleri ile çalışmışlardır [31]. Kanser tedavisinde en etkin Pt boyutlarının 10-50 nm olduğunu bulmuşlardır. PtNp konsantrasyonları 0-1-2-4mg/ml olarak belirlenmiştir. Birim hacim başı Pt sayısı arttıkça kanser hücresinin azaldığını görmüşlerdir (31). Yogesh ve ark. bitkisel olarak elde ettikleri Pt nanoparçacıkların normal ve kanserli hücrelere nasıl etki ettiğini sitotoksik olarak çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada A549 insan akciğer adeno ca, PA-1 over teretokarsinomu, Mia-Pa-Ca-2 pankreas karsinomu hücrelerini kullanmışlardır. Over kanseri için PtNp antikanser ilacı gibi davranmakta olduğunu keşfetmişlerdir [32].

PtNp kanser hücrelerinin büyümesini engeller. 50-200µg/ml arasında PtNp, hücre içerisindeki konsantrasyonu arttıkça kanser hücresinin büyümesinin o derece azaldığı yapılan çalışmada belirtilmiştir [32]. 200µg/ml PtNp normal kan hücresine uygulanmıştır. PtNp sisplatin-siz normal hücrelere etkisi anlamlı bulunmamıştır. PtNp pankreas kanseri hücrelerini 48 saat içerisinde apoptozise uğratma oranı %8'dir [32].

Della ve ark. Roccapolysilsesquioxain (PSQ) polimerini sisplatin ile bağlayarak etkisini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hücresinde çalışmışlardır [33]. Sadece sisplatin-göre sisplatin-PSQ nanoparçacığının tedavi etkinliğinin daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. 106 hücre/200µl subkutan bölgeye enjekte edilmiştir. PEG-sisplatin-PSQ ortamına 0-2-4-6-8 Gy doz verilmiştir. Deney setleri, PEG-sisplatin-PSQ, serbest sisplatin, sadece radyoterapi ve kontrol grubu olarak, her grupta 7 fare olacak şekilde tasarlanmıştır (1 mg sisplatin/kg). Enjeksiyon sonrası 6. saatte 10 Gy ışınlama yapılmış 2 günde bir tümör hacmi ölçülmüştür. Sisplatin kullanılan grup, sadece radyoterapi grubuna göre anlamlı tedavi etkinliği göstermezken; PEG-sisplatin-PSQ grubu sadece radyoterapi verilen gruba göre tedavide anlamlı farka neden olmuştur. PEG-sisplatin-

PSQ nanoparçacıkları normal sisplatin-göre daha efektif tedavi ajanı olduğu bulunmuştur [33].

Jawaid ve ark. Poliakrilik asit kaplı PtNp'lerin U937 hücreleri üzerine antioksidan etkisini araştırmıştır. U937 hücrelerinin tedavi öncesi poliakrilik asit kaplı PtNp ile birleştirilmesiyle radyasyon kaynaklı apoptozisi önlediğini bulmuşlardır. 2ml örnek içeren 6cm çaplı plastik kültür tabakaları hazırlanmıştır. Doz hızı 5Gy/dk X-ışını ile oda sıcaklığında ışınlanmıştır. Çözülebilir Pt türlerinin DNA sarmal kırıklarına sebep olurken katı olan Pt türleri koruyucu etki yaptığı belirtilmiştir [28]. Charest ve ark. Pt'li örneklerini 1,5-6,6 Gy doz vererek Kobalt-60 (Co-60) ile ışınlamışlardır. Lipozomlu formüller, lipozomsuz ve karboplatin ile karşılaştırılmıştır. Karboplatin ile radyoterapi kombine tedavide yaklaşık 30 kat radyoduyarlı etki oluşturduğu saptanmıştır. Pt bileşenler arasında en duyarlıları karboplatin ve lipoplatin'dir. Ayrıca nörotoksite açısından lipoplatin avantajlı olmaktadır [30].

Li ve ark. 1,7 nm boyutunda nanoparçacıkların hücreye alımı, toksite ve radyoterapi cevabını incelemişlerdir [34]. 4,8mg/l Pt kullanarak nanoparçacıkların radyoduran hücrelere girici olduğunu tespit etmişlerdir. Deinococcus radyoduran hücreleri mamalian hücresinden 1000 kat fazla radyasyona direnen bir bakteri türüdür. 1,25 MeV gama ışını ile 33 Gy/dk doz hızında ışınlanmıştır. Konsantrasyon 0-6x10⁶ PtNp/hücre arası değiştirilmiş ve poliakrilik asit ile kaplanmıştır. 9x10⁵ PtNp olan grup ile olmayan arasında anlamlı fark görülmemiştir. 3,5kGy'e kadar sağkalım sabit, 8kGy'de %37 düşmüştür [34]. Platin nanoparçacıklarının da katı, gözenekli gibi türleri vardır. Gözenekli PtNp'lerin DNA hasarını artırdığı iddia edilmektedir. Oksijen üretme kapasitesi PtNp varlığında hızlı bir şekilde artmaktadır. Birçok nanoparçacığın intravenöz uygulamalarında sadece %0,7'si solid tümöre ulaşabilirken gözenekli PtNp'lerin %1,77'si ulaşabilmektedir. Kritik organ ve kan değerlerinde de bir değişim gözlenmemiştir [35].

Titanyum (Ti) Nanoparçacıklar

Wakefield ve ark. Ti nanoparçacığı ile yaptığı çalışmada titanyummonoksit (TiO) fotoaktifliği üzerine çalışmış ve OH- radikalleri ürettiğini bulmuştur. Bu çalışmada earth doped TiO nanoparçacıkları FaDU (orafarenks CA) hücresi ile çalışılmıştır. Tümör içerisine enjeksiyon (inratümöral) yapılmıştır. Golgi aparatüsü içerisine pasif akümülyasyon ile NP geçişi gözlenmiştir. Uygulanan RT ile golgi aygıtı hasarlanmış ve serbest OH- radikalleri oluşmuştur. Bu durum, tümör hücresini apoptozise götürmüştür. 50 nm NP boyutu kullanılan bu çalışmada sistemik toksitede artış gözlenmemiştir [15].

Nanoparçacık Monte Carlo Çalışmaları

Berbeco ve ark. tümör endotelial hücreleri ile 6 MV X-ışını kullanarak çalışmışlardır. 100 nm çapında AuNp damara doğrudan enjekte edilerek Monte Carlo simülasyonu yapılmıştır. Dokuda 20 cm derinlikte, 30 mg/g AuNp konsantrasyonunun doz etkisini %70 artırdığını (1,7 oran) bulmuşlardır. 100 keV X-ışını kullanıldığında bu oranın daha da fazla olduğu saptanmıştır. AuNp konsantrasyonu 7-140 mg/g değişiminde doz artışının 1,2-4,4 arasında değişmesi beklenilmektedir. Hesaplamalara göre, AuNp hedef hacimde homojen olarak dağılarak tümör içerisinde ablatif etki yaratması olasıdır [36]. Kaçan ya da NP' da depolanan enerjinin 2 klinik stratejisi vardır: ilki k kenarından düşük enerjilerin kullanılması ile auger elektronlarının görülmesidir. Bu küçük AuNp'ler hedefle birleşirler. İkincisi ise k kenarı enerjisinden fazla foton enerjileri kullanmak: bu da tümör içerisinde yüksek altın konsantrasyonuna ihtiyaç duymaktadır. Au büyüklük ve lokalizasyonu daha az önem taşır [37]. Birim tümör ağırlığı başına 7mg AuNp ve aynı zamanda tümör dışında AuNp olmadığı farz edildiğinde tümör için doz etkinliği %1-7 arasında iyileştirmektedir. Düşük enerjiler de bile AuNp radyoduyarlayıcı etki yapmaktadır. Monte Carlo çalışmalarında, nanoparçacıkların MeV enerjide faydasını gösteren literatür sınırlı sayıdadır [8]. Lechtman ve ark. iyot-125 (I-125) ve 6 MeV foton enerjilerini modellemişlerdir. I-125 ile yapılan çalışmada 6 MeV'ye nazaran 1000 kat fazla fotoelektrik soğurum gerçekleştiği bulunmuştur. I-125 için 5.33-6.26 mg/g Au konsantrasyonu veya 7×10^4 Au/tümör (30nm) hücresi olacak şekilde belirlenmiştir. 6 MeV ile aynı etkiyi elde etmek için 1560-1760 mg/g veya 2.17×10^7 t m hücresi başına AuNp (30nm) olması gerektiğini bulsalar da bu klinik olarak mümkün değildir [34]. AuNp'dan kaçan fotoelektrik ve Auger elektronlarının 3µ-1mm arasında erişim mesafesine ulaştığını ölçmüşlerdir. Bu da endozomlardan hücre çekirdeğine ulaşmak için yeterli bir mesafedir [37].

Tanımlanan dozu ikiye katlamak için hücre başına AuNp sayısı modellenmiştir. Bu durumda en kötü senaryoda 6 MeV ile 1,9nm AuNp boyutu için $7,59 \times 10^{10}$, ayrıca kütle olarak 100 nm ebatı için, tümör başı 1760 mg AuNp olmalıdır [38].

Nanoparçacıkların Biyolojik Sistem Davranışı

Nanoparçacıklar ilaç teknolojisinde değişik polimer yapılar ile birleştirilerek istenilen organa gönderilebilmekte ve böylece tedavi etkinliği artırılabilir [12].

Hücreye alım, NP'ların yüzey alanından çok, miktarı ile ilişkilidir. Parçacık yüzeyindeki surfaktan molekülleri negatif yüklü olduğunda hücre membranına adhezyon önlenir. Pozitif yüklü parçacıkların hücreye alımı daha fazla olur. Aynı konsantrasyonda uygulandığında yüzey alanı ne olursa olsun aynı miktar alınır [36]. Ortamdaki protein varlığı NP uptake etkinliğini düşürür. Hücreye alım NP şekil ve büyüklüğüne bağlıdır [4]. NP bağlı ligandlar ile hücre reseptörler arası etkileşim, nanoparçacığın geometrisine ve ligand yoğunluğuna bağlıdır. NP yüzeyinde yüksek protein yoğunluğu olmasına göre NP boyutuyla ligand bağlanma isteği orantısız olarak artar. 40-50 nm AuNp en güçlü bağlanmayı gösterir. 40-50 nm herceptin giydirilmiş AuNp caspaz enzimlerini aktive etmesi sebebi ile hücre apoptozisini değiştirir. Çubuk şekilli NP'ler hücreye girişte (uptake) küresel, silindirik ve kübik şekilli NP'lere göre daha etkilidir. 10-50 nm NP boyutları maksimum uptake için optimal bir ölçüdür. Literatürde genel olarak küresel nanoparçacıklar ile çalışılmaktadır [40]. Cheng Jin MCF-7 insan memesi ve HeLA- serviks ca hücreleri ile çalışmıştır. Küresel şekilli 80-150 nm çapında NP'ler hazırlamışlardır. Paklitaksel+etonidazolun radyoduyarlı olduğunu bulmuşlardır [41]. NP bileşeni de şekil ve boyutun yanında nanoparçacığın hücreye kabulünü etkileyen bir faktördür. Pozitif yüklü NP'ler serum proteine çabucak yapışır ve bu da onları tek çekirdekli fagosit sistem (MPS) ile karaciğer ve dalak içerisinde atılmasını sağlar. Kana enjekte edilen birçok NP, MPS ile dakika ve saatler içerisinde atılır. NP yüzeyine polietilen eklenmesi ile hızlı temizlenme engellenebilir. PEG uzunluğunu artırarak ayrıca kandaki AuNp yarıömrü de uzatılabilir. Tümör dokusu içerisinde uzun kalabilmesi için NP 30-200 nm arası uzunlukta olmalıdır. 100 nm'den büyük NP'ler kan damarları dışına çıkamaz ve hücreler arasında kalırlar. 20 nm'den küçük NP'ler ise tümöre ulaşır ama 24 saatten fazla kalamaz. NP'lerin aktif hedeflenmesi, NP'lerin intradoku lokasyonunu değiştirir ve kanserli hücrelerdeki sayılarını artırır. Enjekte edilen NP'lerin sadece %1-10'u tümörde toplanır, diğer kısmı karaciğer ve dalakta tutulur. Eğer NP böbrekten atılamayacak kadar büyükse vücutta 8 ay kalır. NP'lerin uzun dönem toksiteleri araştırma konusudur [3]. Hidrofilik polimerler NP yüzeyinde tutunurlar ve sistem döngüsüne katılırlar [42]. Pasif hedefleme, NP farmako kinetik ile orantılı olarak hastalık bölgesinde NP toplanmasıdır. Bu durum hedefleme ligandı olmadan yapılır. Şekil, büyüklük, yüzey yükü, hidrofilite ve özel giydirilen materyal nanoparçacıkların hücre reseptörleri ile etkileşimini sağlar [43]. 5nm 'den küçük NP'ler böbrekten süzülür ve üreterden salınır. Yüzey yükünün etkisi ise; NP sirkülasyon zamanını ve pasif tümör aktarımını etkiler. Pozitif yüklü parçacıklar hücre membranı ile

elektrostatik olarak etkileşir ve primer olarak enjeksiyon bölgesinde konumlanır.

Aktif hedefleme; NP yüzeyi özel reseptörlere gidecek şekilde hedefleyici ligandlar ile düzenlenir. Hedefleyici ligandlar, antibadiler, proteinler, peptidler, optamarlar, şeker veya küçük moleküllerdir. NP taşıyıcılar; poli PLGA, biyobozunur polimerler, laktik asit ve glikolik asit içerisinde hızla hidrolize olurlar. Paklitaksel ve etanidazol gibi ilaçlar içermesi radyasyon duyarlılığını artırır [44].

Sonuç:

Kanser tedavisinde karşılaşılan problemlerden bir tanesi radyasyona dirençli tümörlerdir.

Kaynaklar

- Alexandre Albanese, Peter S. Tang, and Warren C.W. Chan. The Effect of Nanoparticle Size, Shape and Surface Chemistry on Biological Systems. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2012; 14:1-16.
- Darrell R. Boverhof, Christina M. Bramante, John H. Butala, Shaun F. Clancy. Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2015; 73.
- Nussbaum Daniel P. Nanoparticle augmentation of radiotherapy in sarcoma. *The Lancet Oncology*, 2019 Vol20, issue 8, no. 1046-1048.
- Anna Lesniak, Anna Salvati, Maria J. Santos-Martinez, Marek W. Radomski. Nanoparticle Adhesion to the Cell Membrane and Its Effect on Nanoparticle Uptake Efficiency. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013; 1438-1444.
- Pilar Rivera Gil, Günter Oberdörster, Alison Elder, Victor Puentes and wolfgang J. Autumn D. Paro, Mainul Hossain, Thomas J. Webster, Ming Su. Monte Carlo and Analytic Simulations in Nanoparticle-enhanced Radiotherapy. *International Journal of Nanomedicine* 11, 2016; 4735–4741.
- Agnès Pottier n, Elsa Borghi, Laurent Levy. Metals as radio-enhancers in oncology: The industry perspective. *Biochemical and biophysical Research communications* 468, 2015; 468: 471-475.
- Sijumon Kunjachan, Alexandre Detappe, Rajiv Kumar, Thomas Ireland, Lisa Cameron, Douglas E. Biancur, Vincent Motto-Ros, Lucie Sancey, Srinivas Sridhar, G. Mike Makrigiorgos, and Ross I. Berbeco. Nanoparticle mediated tumor vascular disruption: A novel strategy in radiation therapy. *Nano Lett*, 2015; 15: 7488-7496.
- Qiang Li, Yoshiharu, Yasukazu Saitoh, Hiroshi Tanaka, Nobuhiko Miwa. Carcinostatic effects of platinum nanocolloid combined with gamma irradiation on human esophageal squamous cell carcinoma. *Life sciences* 127, 2015; 106-114.
- Yan Liu, Pengcheng Zhang, Feifei Li, Xiaodong Jin, Jin Li, Weiqiang Chen, Qiang. Metal-based nanoenhancers for future radiotherapy: Radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells. *Theranostics*, 2018; 8(7): 1824-1849.
- Eva Pagáčová, Lenka Štefančíková, Franz Schmidt-Kaler, Georg Hildenbrand, Tomáš Vičar, Daniel Depeš, Jin-Ho Lee, Felix Bestvater, Sandrine Lacombe, Erika Porcel, Stephane Roux, Frederik Wenz, Olga Kopečna, Iva Falkova, Michael Hausmann, and Mart. Challenges and Contradictions of Metal Nano-Particle Applications for Radio-Sensitivity Enhancement in Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2019; 588.
- Laura Florez, Christine Herrmann, Jens M. Cramer, Christoph P. Hauser, Kaloian Koynov, Katharina Landfester, Daniel Crespy, and Volker Mailänder. How shape influences uptake: Interactions of anisotropic polymer nanoparticles and human mesenchymal stem cells. *Small*, 2012 Jul 23; 8(14): 2222-2230.
- Yurong Lai, Po-Chang Chiang, Jason D. Blom, Na Li, Kimberly Shevlin, Timothy G. Brayman, Yiding Hu, Jon G. Selbo, Liangbiao Hu. Comparison of In vitro Nanoparticles Uptake in Various Cell Lines and In vivo Pulmonary Cellular Transport in Intratracheally Dosed Rat Model. *Nanoscale Res Lett*, 2008; 3: 321-329.
- Ming-Hsing Lin, Tzu-Sheng Hsu, Pei-Ming Yang, Meng-Yen Tsai, Tsong-Pyng Perng & Lih-Yuan Lin. Comparison of organic and inorganic

Nanoparçacıkların tedaviye etkisi ile hipoksik bölgede bile doz artırma ve istenen dozun açığa çıkması sağlanabilmektedir. Etkin maddelerin nanoparçacıklara bağlanması ile ilgili organa iletim sağlanabilmekte ve böylece daha etkin tedavi elde edilebilmektedir. Ti, Pt, Au gibi birçok biyoyumlu inorganik nanoparçacık kullanılabilir. Altın nanoparçacıklar biyoyumlu ve daha az toksiktir. Pt nanoparçacığının kanser tedavisinde yer alması, DNA kırıkları oluşturması ve böylece tümör hasarına daha çabuk ulaşılması için önerilmektedir.

- germanium compounds in cellular radiosensitivity and preparation of germanium nanoparticles as a radiosensitizer. *Int. J. Radiat. Biol.*, 2009; Vol 85: No 3: 214-226.
14. Faiz M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy* (3. Basım), 2003. Maple Press.
 15. Gareth Wakefield, Martin Gardener, Matt Stock and Megan Adair. Nanoparticle augmented radiotherapy using titanium oxide nanoparticles. *J Nanomater Mol Nanotechnol*, 2018; Vol 6.
 16. Xiao-Dong Zhang, Di Wua, Xiu Shen, Jie Chen, Yuan-Ming Sun, Pei-Xun Liu, Xing-Jie Liang. Size-dependent radiosensitization of PEG-coated gold nanoparticles for cancer radiation therapy. *Biomaterials*, 2012;33 : 6408-6419.
 17. Chloe Rancoule, Nicolas Magne , Alexis Vallard , Jean-Baptiste Guy, Claire Rodriguez-Lafrasse, Eric Deutsch, Cyrus Changari. Nanoparticles in radiation oncology: From bench-side to bedside. *Cancer Letters*, 2016; Vol 375: 256-262.
 18. Xiang-Yu Su, Pei Deng Liu, Pei Dong Liu, Hao Wu Ning Gu. Enhancement of radiosensitization by metal-based nanoparticles in cancer radiation therapy. *Cancer Biol. Med.*, 2014;11, 86-91.
 19. Lidia Strigari, Veronica Ferrero, Giovanni Vison, Federico Dalmaso and Andrea Gobatto, Piergiorgio Cerello, Piergiorgio Cerello. "Targeted dose enhancement in radiotherapy for breast cancer using gold nanoparticles, part 2: A treatment study." *Med Phys*. 2017 May;44(5): 1993-2001.
 20. Miko Yamada, Matthew Foote and Tarl W. Prow. Therapeutic gold, silver, and platinum nanoparticles. *WIREs nanomed nanobiotechnol*, 2015; 7: 428-445.
 21. Autumn D. Paro, Mainul Hossain, Thomas J. Webster, Ming Su. Monte Carlo and analytic simulations in nanoparticle-enhanced radiation therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 2016; 11: 4735-4741.
 22. N. Chattopadhyay, Z. Cai, Y.L. Kwon, E. Lechtman, J.-P. Pignol and R.M. Reilly. Molecularly targeted gold nanoparticles enhance the radiation response of breast cancer cells and tumor xenografts to X-radiation. *Breast Cancer Res. Treat*, 2013;137 : pp. 81-91.
 23. J.V. Jokerst, T. Lobovkina, R.N. Zare and S.S. Gambhir. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine (Lond.)*, 2011;6 : pp. 715-728.
 24. Yan Liu, Xi Liu , Xiaodong Jin , Pengbo He , Xiaogang Zheng , Zhongying Dai , Fei Ye , Ting Zhao, Weiqiang Chen , Qiang Li. "The dependence of radiation enhancement effect on the concentration of gold nanoparticles exposed to low- and high-LET radiations." *Physica Medica* , 2015; 31: 210-218.
 25. Jordan A. Naumann, John C. Widen, Leslie A. Jonart, Maryam Ebadi, Jian Tang, David J. Gordon, Daniel A. Harki, and Peter M. Gordon. "SN-38 Conjugated Gold Nanoparticles Activated by Ewing Sarcoma Specific mRNAs Exhibit In Vitro and In Vivo Efficacy." *Bioconjugate Chem*, 2018;29: 1111-1118.
 26. Ozgun Sayiner, Tansel Comoglu. Nanotaşıyıcı Sistemlerde Hedeflendirme. *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm.* 40, 2016:3.
 27. Erika Porcel, Samuel Liehn , Hynd Remita, Noriko Usami, Katsumi Kobayashi, Yoshiya Furusawa , Claude Le Sech and Sandrine Lacombe. "Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy? ." *Nanotechnology* 21, 2010: 085103(7pp).
 28. Paras Jawaid, Mati ur Rehman, Yoko Yoshihisa, Peng Li, Qing li Zhao, Mariame Ali Hassan, Yusei Miyamoto, adamichi Shimizu, Takashi Kondo. Effects of SOD/catalase mimetic platinum nanoparticles on radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. *Apoptosis* 19, 2014: 1006-1016.
 29. Mati Ur Rehman, Paras Jawaid and Takashi Kondo. "Dual effects of nanoparticles on radiation therapy: as Radiosensitizers and radioprotectors." *Radiation Environment and Medicine*, 2016; Vol.5, No.1: 40-45.
 30. Gabriel Charest, Benoit Paquette, David Fortin, David Mathieu, and Léon Sanche. "Concomitant treatment of F98 glioma cells with new liposomal platinum compounds and ionizing radiation. *J Neurooncol.* April, 2010 ; 97(2), : 187–193.
 31. Hadi Mohammadi, Anita Abedi, Azim Akbarzadeh, Mohammad Javad Mokhtari, Hasan Ebrahimi Shahmabadi, Mohamad Reza Mehrabi, Saifuddin Javadian and Mohsen Chiani. Evaluation of synthesized platinum nanoparticles on the MCF-7 and HepG-2 cancer cell lines. *International Nano Lettrs*, 2013: 3-28.
 32. Yogesh Bendale, Vineeta Bendale, Saili Paul. Evaluation of cytotoxic activity of platinum nanoparticles against normal and cancer cells and its anticancer potential through induction of apoptosis. *Integr med res*, 2017; 6: 141–148.
 33. Joseph Della Rocca, Michael E. Werner, Stephanie A. Kramer, B.S., Rachel C. Huxford-Phillips, Rohit Sukumar, Natalie D. Cummings, Juan L. Vivero-Escoto, Andrew Z. Wang, M.D., and Wenbin Lin.

- Polysilsesquioxane Nanoparticles for Triggered Release of Cisplatin and Effective Cancer Chemoradiotherapy. *Nanomedicine* 11(1), 2015: 31-38.
34. Sha Li, ErikSha Li, Erika Porcel, Hynd Remita, Sergio Marco, Matthieu Réfrégiers, Murielle Dutertre, Fabrice Confalonieri and Sandrine Lacombe. Platinum nanoparticles: an exquisite tool to overcome radioresistance. *Cancer Nano* 8, 2017: 4.
35. Yan Li, Kum-Hee Yun, Hyeri Lee, Sung-Ho Goh, Yang-Gun Suh, Yongdoo Choi. Porous platinum nanoparticles as a high-Z and oxygen generating nanozyme for enhanced radiotherapy in vivo. *Biomaterials* 197, 2019: 12-19.
36. Ross I. Berbeco, Wilfred Ngwa, and G. Mike Makrigiorgos. Localized dose enhancement to tumor blood vessel endothelial cells via megavoltage x-rays and targeted gold nanoparticles: new potential for external beam radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* Vol81, 2011: 270-276.
37. E Lechtman, N Chattopadhyay, Z Cai, S Mashouf, R Reilly and J P Pignol. Implication on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location. *Phys Med. Biol* /56, 2011: 4631-4647.
38. Zdenka Kuncic, Sandrine Lacombe. *Phys. Med. Biol.* 63, 2018: 27pp.
39. Simone Lerch, Martin Dass, Anna Musyanovych, Katharina Landfester, Volker Mailänder. Polymeric nanoparticles of different sizes overcome the cell membrane. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2013; 84.
40. Basit Yameen, Won Il Choi, Cristian Vilos, Archana Swami, Jinjun Shi, Omid C. Farokhzad. Insight into nanoparticle cellular uptake and intracellular targeting. *Journal of Controlled Release*, 2014; 190:485-499.
41. Cheng Jin, Ling Bai, Hong Wu, Furong Tian, Guozhen Guo. Radiosensitization of paclitaxel, etanidazole and paclitaxel+etanidazole nanoparticles on hypoxic human tumor cells in vitro. *Biomaterials*, 2007; 28: 3724-3730.
42. VJ Mohanraj, Y Chen. Nanoparticles- A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2006, June V5(1): 561-576.
43. Pilar Rivera Gil, Günter Oberdorster, Alison Elder, Víctor Puentes, and Wolfgang J. Parak. Nanoparticles: The Present and the Future. *ACS nano* Vol4, 2010: 5527-5531.
44. Minakshi Dan, Kyu Hwan Shim, Seong Soo A. An & Dong Kee Yi. Review on Gold Nanoparticles and Their Applications. *Toxicology and Environmental Health Sciences* 3, 2012; no. 4.