Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 45(1): 70-95, 2021
Doi: 10.33483/jfpau.773430

**DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE**

# ALTIN NANOPARTİKÜLLER VE KANSERDE KULLANIMLARI

*GOLD NANOPARTICULES AND USES IN CANCER*

**Hatice DEMİRTAŞ[1], Ceyda Tuba ŞENGEL TÜRK[2,*]**

[1]Karadeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

[2]Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** *Nanoteknolojnin hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanımı giderek artan bir şekilde ilgi görmektedir. Altın nanopartiküller (AuNP) sahip oldukları üstün özellikler sayesinde çeşitli kanser türlerinin teşhis ve tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu derleme kapsamında AuNP'ler hakkında genel bilgiler, kanserde kullanımlarına ilişkin olan bilimsel çalışmalar ve kaydedilen son gelişmeler akademik veri tabanları taranarak sunulmuştur.*

**Sonuç ve Tartışma:** *AuNP'lerin benzersiz optik, elektriksel ve fizikokimyasal özellikleri sayesinde bu sistemler kanser teşhis ve tedavisinde ilaç taşıyıcı sistem, görüntüleme ajanı, fototermal tedavi, fotodinamik tedavi ve biyosensör olarak kullanılmaktadır. AuNP sentezinin kolay olması ve pek çok ligand için yüzey modifikasyonuna elverişli olması bu kullanım alanları için büyük fayda sağlamaktadır. Bu özellikleri sayesinde AuNP'ler kanser tedavisinde umut verici sistemler olarak ön plana çıkmaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** *Altın nanopartiküller, ilaç taşıyıcı sistem, kanser*

## ABSTRACT

**Objective:** *Nanotechnology has become more and more potentially used in diagnosis or treatment of diseases. Gold nanoparticles (AuNP) are used in the diagnosis and treatment of various cancer types thanks to their superior properties. Within the scope of this review, general information about AuNPs, scientific studies on their use in cancer and recent developments have been presented by scanning academic databases.*

**Result and Discussion:** *By means of the unique optical, electrical and physicochemical properties of AuNPs, it is used as a drug delivery system, imaging agent, photothermal therapy, photodynamic therapy and biosensor in cancer diagnosis and treatment. The fact that AuNP synthesis is easy and the nanoparticle surface is suitable for modification with many ligands provides great benefits for these applications. Thanks to these features, AuNPs come to the fore as promising systems in cancer treatment.*

**Keywords:** *Cancer, drug delivery system, gold nanoparticles*

* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Ceyda Tuba Şengel Türk
***e-posta / e-mail*:** ctsengel@pharmacy.ankara.edu.tr, **Tel. / Phone:** +903122033152

**Gönderilme / Submitted:** 24.07.2020 **Kabul / Accepted:** 23.10.2020

# GİRİŞ

Kanser, anormal hücrelerin hızla yayılması ve kontrolsüz çoğalma ile karakterize olan hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Günümüzün en önemli halk sağlığı problemi olup, sebebi bilinen ölümler arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre 2018 yılında tahmini 9,6 milyon insanın bu hastalık sebebiyle hayatını kaybettiği bilinmektedir [1].

Nanoteknoloji, bilim ve teknoloji alanında hızla gelişen önemli alanlardan biridir ve küçük moleküllü etkin maddeler, genler, proteinler, peptitler gibi çeşitli terapötik maddeler için ilaç taşıyıcı sistemler olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [2]. Nanoboyutlu sistemler, 1-1000 nm arasında partikül boyutuna sahip olan yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerdir [3].

Kanser hücrelerinin tedavi edilmesinde nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılması, geleneksel tedavi yöntemlerine kıyasla teşhis ve tedavinin eş zamanlı olmasını sağlamaktadır. Nanoteknoloji ve tıp bilimindeki son gelişmelerle sayısız nanopartikül ve nanomateryal, altın, gümüş, demir, bakır, kobalt, platin gibi çeşitli metallerden elde edilmiştir. Bu çeşitli inorganik nanopartiküller arasında, altın nanopartikülleri (AuNP), özellikle biyolojik ve farmasötik alanda benzersiz optik ve Yüzey Plazmon Rezonans (SPR) özelliklerinden dolayı araştırmacılar için öncelikle tercih edilen ilaç taşıyıcı sistemler haline gelmiştir [4].

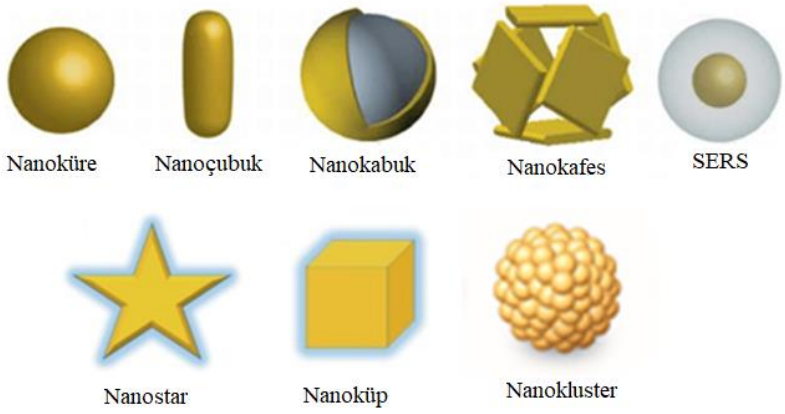
AuNP'lerin kanserin teşhisi ve terapötik gelişimindeki rolleri, bu sistemlerin özgün ve uygun optik ve fizikokimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Bu özellikleri sayesinde AuNP'ler biyosensör, görüntüleme, ilaç taşıyıcı sistem, fototermal tedavi (PTT) ve fotodinamik tedavide (PDT) umut vaat eden sistemler olarak görülmektedir [5].

## Altın Nanopartiküllerin Özellikleri

AuNP'ler; ultra küçük boyutlu, stabil, biyolojik olarak uyumlu partiküller olup geniş yüzey alan-kütle oranları ve yüksek yüzey reaktivitesi gibi eşsiz fizikokimyasal özelliklere sahiptir [6]. AuNP'lerin sentezi kolaydır ve sentezlenmeleri sonunda 1-150 nm arasında değişen monodispers nanopartiküller elde edilebilmektedir. Yüzey özelliklerinin modifikasyonu da oldukça basit bir prosesle gerçekleştirilebilmektedir [7, 8]. AuNP'lerin optik özellikleri SPR özelliklerine dayanmaktadır. SPR, altın elektronlarının, gelen radyasyona tepki olarak, ışığı hem absorbe etmesi hem de saçılmasını sağlayan rezonans sürecidir [5]. Sonuç olarak, AuNP yüzeyinde elektromanyetik bir alan belirmekte ve nanopartikül yüzeyinde optik özelliklerin gelişmesi gerçekleşmektedir [9].

**Altın Nanopartiküllerin Tipleri**

AuNP'leri, çok çeşitli uygulamalara yönelik olarak nanoküre, nanoçubuklar (nanorodlar), nanokabuk ve nanoprizmalar gibi çeşitli formlarda sentezlemek mümkündür [10] (Şekil 1).




**Şekil 1.** AuNP'lerin tipleri [11,12]

***Altın nanaküreler:*** Küresel AuNP'ler olup 2–100 nm aralığında partikül boyutuna sahiptirler ve ilaç taşıyıcı sistem olarak en çok kullanılan altın nanoyapılardan biridir. Çoğu altın nanoküre, sulu kloroaurik asidin sodyum sitrat ile redüksiyonu ile kolaylıkla sentezlenebilmektedir [13-15].

***Altın Nanoçubuklar (Nanorodlar*):** Altın nanoçubuklar, araştırmacılar tarafından sentezlerinin kolay olması ve diğer AuNP tipleriyle karşılaştırıldıklarında birim hacim başına ışıkla etkileşime girebilecek yüzey alanlarının daha geniş olması nedeniyle özel ilgi görmüştür. Bu yapılar, diğer şekillerden farklı olarak, daha üstün absorbsiyon ve daha güçlü ışık saçma özelliklerine sahip olduklarından dolayı görünür ve yakın kızıl ötesi (near infrared, NIR) bölgede enine ve boyuna yüzey plazmon bantları olmak üzere çift absorbsiyon pikleri üretmektedirler [16]. Altın nanoçubuklar, fototermal ve NIR uygulamalarda yaygın olarak kullanılan altın nanoyapılardır [15, 17].

Altın nanoçubuklar genellikle 10 nm ila 100 nm arasında değişen büyüklüklerde üretilmektedir ve sentezleri için çok çeşitli stratejiler bulunmaktadır. Altın nanoçubuklar genel olarak, nanoporlu polikarbonat veya alüminyum membranların porları içindeki altının elektrokimyasal depozisyonuna dayanan, şablon yöntemi (template method) kullanılarak sentezlenmektedir. Bu yöntemin başlıca dezavantajı, tek bir nanoçubuk tabakası hazırlandığı için verimin düşük olmasıdır (14, 18, 19). Bir diğer sentez tekniği olan tohum aracılı sentez (seed-mediated synthesis) ise altın nanoçubuk hazırlamak için en iyi bilinen yöntemlerdendir ve diğer yöntemlerle sentezlenen partiküllere kıyasla daha yüksek boyut oranları sağlayabilmektedir [14, 15, 20, 21].

***Altın Nanokabuklar (Nanoshell):*** Altın nanokabuklar, silika veya polistiren yapılı dielektrik yüklü bir çekirdeğin ince bir altın tabakayla kaplanmasıyla elde edilmektedir [15, 17]. Bu çekirdek malzemeler, yüksek stabilite elde etmek ve monodispersliği sağlamak için yaygın olarak

kullanılmaktadırlar. Genel olarak, çekirdeğin çapı ~100 nm dolaylarında; ince kabuk ise yaklaşık ~ 1-20 nm kalınlığındadır [15]. Katmanların kompozisyonu ve boyutları değiştirilerek altın nanokabuklar, görünür alandan NIR bölgesine kadar değişen SPR pikleri ile tasarlanabilmekte ve üretilebilmektedirler [14, 17].

***Altın Nanokafesler (Nanocages):*** AuNP'ler arasında yer alan altın nanokafesler diğer formlara göre en son elde edilen şekiller olup potansiyel ilaç taşıyıcıları olarak geliştirilmiştir. İçi boş nanoyapılar şeklinde olan altın nanokafeslerin partikül büyüklüğü yaklaşık ~40-50 nm arasındadır [15]. Kesilmiş gümüş (Ag) nanoküpler ve tetrakloroaurik asit ($HAuCl_4$) arasındaki galvanik değiştirme reaksiyonu ile yüzeyde kontrol edilebilir porlukta nanokafesler hazırlanabilmektedir [22].

***Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Saçılma (SERS) nanopartiküller:*** SERS, floresan ve kemilüminesans gibi geleneksel teknolojilerine kıyasla avantajlar sunan optik bir algılama tekniğidir**.** Bu teknik, numunenin Raman spektrumuna dayalı ayrıntılı kimyasal görüntülerini üretmek için ışınımsız elektromanyetik dalgalar (NIR spektrumu) kullanır. SERS tekniğinin uygulanmasında yaygın olarak kolloidal nanopartiküllerden ve katı yüzeylerde oluşturulan plazmonik SERS temelli platformlardan faydalanılmaktadır. AuNP'ler de SERS temelli nanopartiküllerini hazırlamak için kullanılmaktadır [14, 23, 24].

## Sentez Yöntemleri

AuNP'lerin sentezi aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya yönelen teknikleri takiben fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir. Kolloidal AuNP'lerin sentezini gösteren ilk bilimsel rapor 1857'de Michael Faraday tarafından yayınlanmıştır. Burada nano boyutlu altın, altın klorürün fosforla sulu ortamda indirgenmesi ile elde edilmiş ve ardından karbon disülfür ile stabilize edilmiştir. Bu çalışmalarda ayrıca kolloidal altının dökme altından farklı özelliklere sahip olduğu da gözlemlenmiştir [25-27]. Günümüzde, AuNP'ler en basit şekliyle indirgeyici bir maddenin varlığında altın tuzlarının redüksiyonuyla sentezlenebilmektedir ve sentez sırasındaki agregasyonu önlemek için, işlem sırasında bir stabilizatör madde kullanılmaktadır.

***Fiziksel sentez:*** Fiziksel yöntemler çoğunlukla iyonize veya non-iyonize radyasyonla ışınlandığında materyalde meydana gelen ve metalik partiküllerin nükleasyonuna yol açan redüksiyon reaksiyonlarını tetikleyebilen enerji transferine dayanmaktadır. Bu yöntemler arasında fotokimyasal işlemler, iyonlaştırıcı radyasyon, γ-ışınlama yöntemi, mikrodalga radyasyonu gibi yöntemler bulunmaktadır [28].

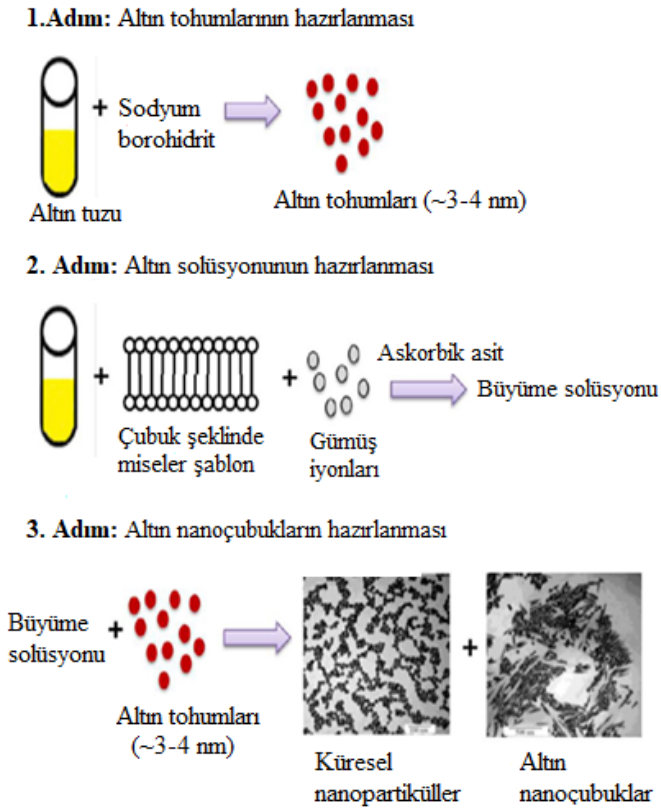
***Kimyasal sentez:*** Bu sentez yöntemi, işlem kolaylığı ve yüksek üretim verimliliğinden dolayı en çok tercih edilen tekniktir. Bu proseste nanopartikül nükleasyonunu tetiklemek ve sentezi başlatmak için sodyum borhidrür ($NaBH_4$), hidrazin ve sitrat gibi redüksiyon ajanları gerekmektedir [28, 29].

*Turkevich Metodu,* 1951 yılında, Turkevich ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntem, AuNP'lerin özellikle altın nanokürelerin sentezlenmesinde en çok kullanılan sentez tekniğidir. Bu

yöntemle sulu tetrakloroaurik asidin sodyum sitrat ile reaksiyonu sonucu monodispers kolloidal AuNP'ler elde edilmektedir. Sodyum sitrat, hem redüksiyon ajanı hem de stabilizör ajanı görevi görmektedir. Bu reaksiyon, başlangıçtaki sodyum sitrat konsantrasyonuna bağlı olarak, büyüklüğü 15 ila 150 nm arasında değişen, küresel AuNP'lerin elde edilmesini sağlamaktadır [9, 13].

*Brust Sentezi*, Brust ve Schriffin tarafından 1994'te AuNP sentezi amacıyla geliştirilen sentez yöntemidir. Bu sentez tekniğinde, faz transfer reaktifi olarak tetraoktilamonyum bromür (TOAB) ve redüksiyon ajanı olarak sodyum borhidrür ($NaBH_4$) kullanılarak bifazik indirgenme yoluyla boyut ve şekil olarak daha küçük (2–6 nm) ve daha monodispers olan stabil tiyollenmiş AuNP-tiyolatların (AuS) üretimi gerçekleştirilmektedir. [30].

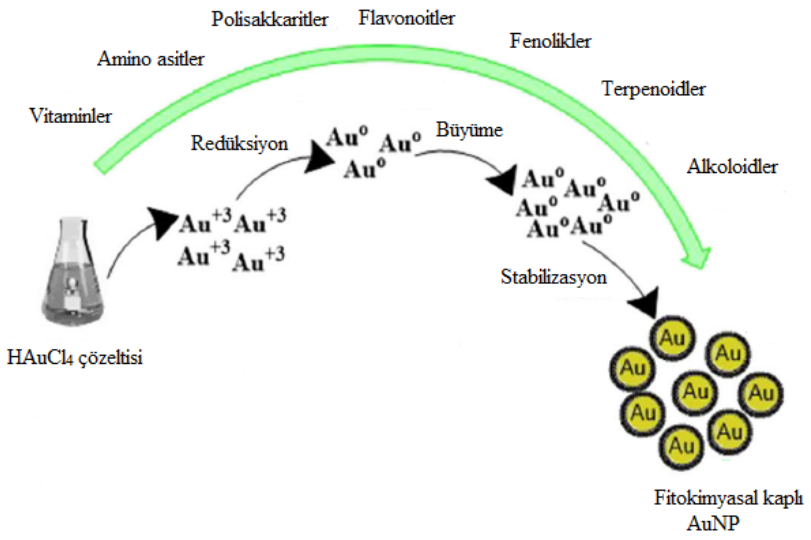
***Tohum aracılı büyüme***: Bu yöntem ile çoğunlukla altın nanoçubukların sentezlenmesi gerçekleştirilirken altın nanokürelerin sentezi de mümkün olabilmektedir. Burada altın tuzunun kimyasal redüksiyonu, altın tohumları oluşturan sodyum borhidrür ($NaBH_4$) gibi güçlü bir indirgeyici ajan varlığında meydana gelmektedir. Daha sonra, bu tohumlar, büyümenin sürdürülmesi için hekzadesiltrimetilamonyum bromür ve askorbik asit gibi zayıf bir indirgeyici ajan içeren altın tuzu solüsyonuna eklenmektedir. Solüsyondaki altın tohumları, nanoçubukların oluşumu için nükleasyon yeri görevi görmektedir [14, 20, 21] (Şekil 2).




**Şekil 2.** Tohum aracılı sentezin aşamaları [31]

***Biyolojik sentez (Green sentez):*** Nanopartiküllerin kimyasal sentezinde, sentez ve üretim sırasında toksik kimyasalların kullanılması ve tehlikeli yan ürünlerin oluşması gibi bazı dezavantajlar bulunmaktadır [32]. Benzer şekilde, fiziksel sentez yöntemlerinde de AuNP üretiminde büyük enerji girdileri gereklidir ve proses oldukça pahalıdır. Kimyasal ve fiziksel sentez yöntemlerinin aksine biyolojik yöntem, AuNP'lerin sentezi için çevre dostu, toksik olmayan, ekonomik, yüksek verimli ve tek adımlı bir süreçtir [27]. Metal nanopartikülleri etkili bir şekilde sentezlemek için bitkiler (örn; *Cassia auriculata, Hibiscus rosa-sinensis*), mantarlar (örn; *Fusarium oxysporum, Rhizopus oryzae)* bakteriler (örn; *Bacillus subtillus, Klebsiella pneumoniae)* ve algler (örn; *Shewanella algae, Chlorella vulgari*) gibi çeşitli biyolojik kaynaklar kullanılmaktadır. Bitki ekstraktları kullanılarak biyolojik sentez yoluyla üretilen AuNP'lerin, antibakteriyel [33], antiparaziter [34], antioksidan [35] ve antikanser aktiviteleri [36] yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Biyolojik sentezle üretilen AuNP'lerin kanserde kullanımına ilişkin bazı çalışmalar Tablo 1'de özetlenmektedir.

AuNP'lerin bitki kaynaklı biyolojik sentezi, gerekli fitokimyasallara sahip bitki materyallerinin (alkaloidler, terpenoidler, fenoller ve flavonoidler) ekstraksiyonu ile elde edilmektedir. Bitki ekstraktı, tetrakloroaurik asitin ($HAuCl_4$) sulu çözeltisi içinde çözündüğünde, Şekil 3'te gösterildiği gibi, önerilen iki aşamalı bir kimyasal reaksiyon başlamaktadır. Birinci adımda, fitokimyasallar $Au^{+3}$'ü $Au^{\circ}$'ye indirgenirken, ikinci aşamada, aglomerasyon ve stabilizasyon ile kolloidal AuNP'lerin oluşumu meydana gelmektedir [27] (Şekil 3).



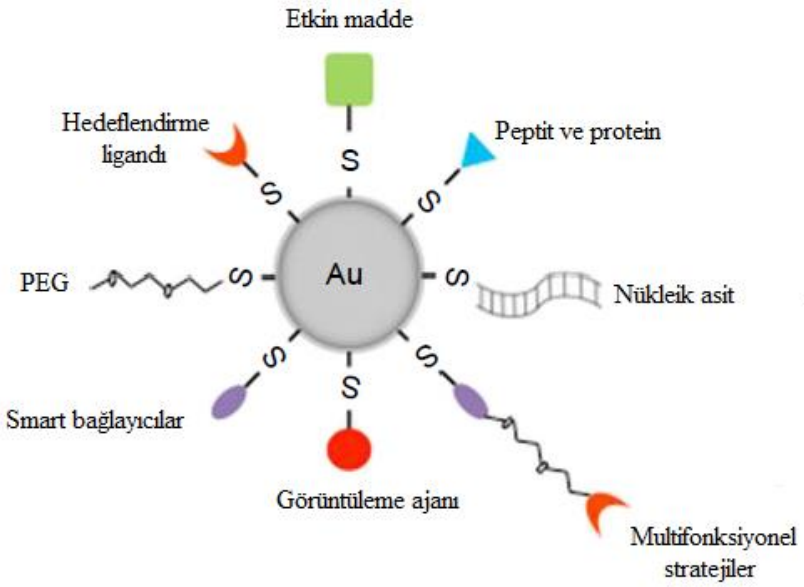

**Şekil 3.** AuNP'lerin bitki ekstraktı aracılı sentezin genel mekanizması [27]

**Tablo 1.** Biyolojik yolakla sentezlenen AuNP'lerle yapılan çalışmalar

| Nanopartikül | Partikül Boyutu (nm) | Hücre Hattı | Sonuç | Kaynak |
|---|---|---|---|---|
| *Scutellaria barbata*'dan sentezlenen AuNP | 154 | PANC-1 hücresi | Sentezlenen AuNp'ler, PANC-1 hücrelerine karşı etkili antikanser özellik göstermiştir. | [37] |
| *Catharanthus roseus*'dan (CR) sentezlenen AuNP | 25–35 | HeLa hücresi | Sentezlenen CR-AuNP'ler HeLa hücrelerinde apoptozu arttırmıştır. | [38] |
| *Alternanthera sessilis*'den sentezlenen AuNP | 20–40 | HeLa hücresi | AuNP'ler serviks kanseri hücrelerinde hem sitotoksisiteyi hem de intrinsik apoptotik mekanizmalarını modüle ederek apoptozu indüklemiştir. | [39] |
| *Panax notoginseng*'den sentezlenen AuNP | 100 | PANC-1 hücresi | AuNP'ler, PANC-1 kanser hücrelerinde sitotoksisite, ROS ve apoptozu başarıyla indüklemiştir. | [40] |
| Resveratrol (RSV)- AuNP (*Delftia sp.*'nin kültür süpernatanlarından sentezlenen AuNP) | 11.3 | A549 hücresi | RSV-AuNP'ler, serbest resveratrol ile kıyaslandığında antikanser etkinlik açısından %65 daha fazla etkinlik göstermiştir. | [41] |
| *Portulaca grandiflora*'dan sentezlenen AuNP | 8- 72 | C6 glioma kanser hücresi | AuNP'ler C6 glioma hücre hattının canlılığını apopitoz veya ROS üretimiyle %50'ye kadar azaltmıştır. | [42] |
| *Enterococcus sp.*'den sentezlenen AuNP | 6 -13 | HepG2 ve A549 hücresi | AuNP'lerin artan konsantrasyonuna karşın artmış antikanser aktivite gözlenmiştir. | [43] |
| *Escherichia coli*'den saflaştırılan α-NADPH-bağımlı sülfit redüktaz kullanılarak sentezlenen AuNP | 10 | Vero ve Hep-2 hücresi | *E. coli*'den sentezlenen AuNP'lerin bulaşıcı hastalıklar ve kanser için potansiyel adaylar olabileceği vurgulanmıştır. | [44] |
| Kahverengi makroalg *Cystoseira baccata* (CB)'dan elde edilen AuNP (Au@CB) | 8.4 ± 2.2 | Caco-2 ve HT-29 | Au@CB, Caco-2 ve HT-29 hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksisite göstermiştir. Nanopartiküller ekstrinsik ve mitokondriyal yolak ile apopitozu indüklemiştir. | [45] |
| Kemferol-AuNP | 16.5±2.5 | MCF-7 hücresi | Serbest kemferol ile karşılaştırıldığında, AuNP'ler ile MCF-7 hücrelerinde daha yüksek apoptoz ve anjiyogenez inhibisyonu elde edilmiştir. | [46] |

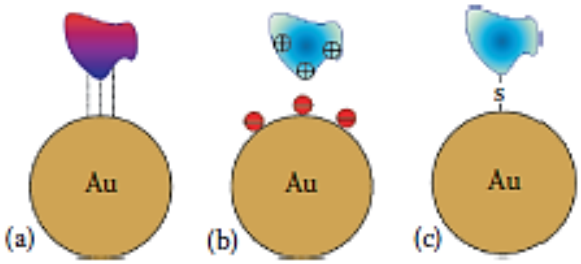
**Altın Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonları**

Altının yüzey kimyası, AuNP'leri biyomedikal uygulamalar için umut verici bir platform haline getirmektedir. Biyomakromoleküllerin nanopartikül yüzeyine eklenmesi genellikle "modifikasyon" olarak adlandırılmaktadır. AuNP'lerin yüzeyi; tiyoller, fosfatlar ve aminler gibi fonksiyonel gruplar içeren ligandlarla kolayca modifiye edilebilmektedir. Bu fonksiyonel grupları kullanarak polimer, oligonükleotidler, proteinler ve antikorlar gibi ligandlar da yapıya ilave edilerek daha üstün modifikasyona olanak sağlanabilmektedir [26]. AuNP'lerin yüzey molekülleri ile modifikasyonuyla, aktif biyosensör, gelişmiş görüntüleme kontrastı, ilaç taşıyıcı sistem ve tümöre hedefleme gibi çeşitli kullanımlara sahip olan multifonksiyonel nanopartikül biyokonjugatlarının üretilmesi amaçlanmaktadır (Şekil 4).




**Şekil 4.** AuNP'lerde yüzey modifikasyonu [15]

AuNP'lerin modifikasyonu için *adsorpsiyonel ve kemosorpsiyonel* olmak üzere iki temel yaklaşım vardır. Adsorpsiyonel yaklaşım, bir polimerin, hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler veya kükürt bağları yoluyla partikül yüzeyine pasif adsorpsiyonuna dayanmaktadır (Şekil 5). Spesifik olarak, proteinler kükürt bağı (sistein ve metiyonin) ve hidrofobik etkileşimler (triptofan) ile altın kolloidlerine bağlanmaktadır. Biyomoleküllerin AuNP'lere kimyasal olarak bağlanması, tiyollerin ve tiyollatlı bağlayıcıların veya makromoleküllerin spesifik kimyasına dayanmaktadır. Altın ve kükürt atomlarının nokta bağ oluşturabildiği bilinmektedir. Bu özellik biyolojik konjugasyon kimyasında, çeşitli biyomoleküllerin alkanetiyol aracılığıyla AuNP'lere kovalent olarak bağlanması için yaygın olarak kullanılmaktadır [10, 47].




**Şekil 5.** AuNP'lerin adsorbsiyonel yaklaşım ile proteinlerle modifikasyonu. ~~Proteinin~~ AuNP yüzeyine proteinin hidrofobik etkileşimler (a), elektrostatik etkileşim (b) ve kükürt bağıyla (c) bağlanması [48]

***Pegilasyon:*** Nanopartiküller hücreler tarafından internalize edilir edilmez, fizyolojik ortamda bulunan proteinler, nanopartiküllerin yüzeyinde "korona" adı verilen bir kaplama ile protein-korona kompleksini oluşturur [49]. AuNP'lerin yüzeyindeki bu komplekste, immün hücreleri tarafından tanınmalarına neden olan opsoninler bulunmaktadır. Bunlar vücuttaki nanopartiküllerin akıbetini etkilemektedir [50]. Bu kompleks, aynı zamanda partikül büyüklüğünde ve yükte de değişikliklere neden olabilmektedir. Nanopartiküllerin kan dolaşımında kalış sürelerini arttırmak ve Retiküloendotelyal Sistem (RES) makrofajları tarafından tanınmalarını engellemek için kullanılan en temel strateji pegilasyondur. Pegilasyon, polietilen glikol (PEG) zincirlerinin nanopartikülün yüzeyine adsorbe edilmesi ya da kovalent bağlanması ile gerçekleşmektedir. AuNP'lerin pegilasyonuyla, nanopartikülün yüzeyine plazma proteinlerinin adsorpsiyonunu en aza indirilmektedir [5]. Takeuchi ve arkadaşları, eşit partikül boyutuna (20, 30 ve 50 nm) sahip AuNP ve PEG modifiye AuNP (PEG-AuNP) hazırlamış ve formülasyonları farelere intravenöz (i.v) enjeksiyonla uyguladıktan 48 saat sonra biyodağılımlarını detaylı bir şekilde incelemiştir. Çalışma sonucunda, PEG-AuNP'lerin karaciğer ve dalaktaki birikiminde önemli düşüş olduğu gözlenmiştir [51].

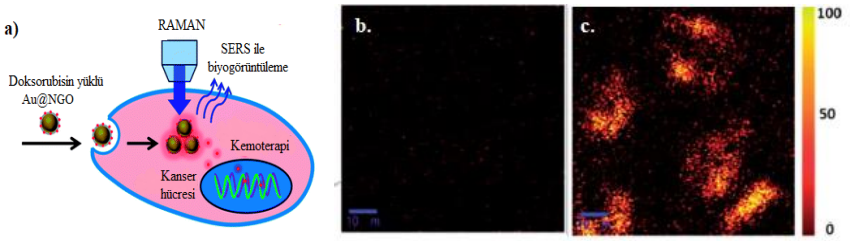
## Altın Nanopartiküllerin Kanserde Kullanımları

AuNP'lerin kanserdeki uygulamaları, sahip oldukları uygun optik ve fiziksel özelliklerinden kaynaklanmaktadır [5, 52]. AuNP'lerin kanser tedavisinde görüntüleme, teşhis, tedavi ve ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılması üzerine pek çok çalışma mevcuttur [5].

### *Biyosensör ve Görüntüleme*

Günümüzde, kullanılan moleküler görüntüleme yöntemleri; nükleer tıp, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), floresans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografiyi (CT) içermektedir. AuNP'ler yüksek elektron yoğunlukları, görünür alan ve NIR bölgesinde ışık absorbsiyonu ve saçılması gibi benzersiz özellikleri sayesinde hücresel görüntüleme ve biyosensör olarak kullanımları için potansiyel bir aday haline gelmiştir [53].

AuNP'lerin en önemli özelliklerinden olan SPR, SERS ile ilişkili uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HeLa kanser hücrelerinde intrasellüler Raman görüntüleme (lazer 488 nm, güç 20 mW) ve doksorubisin taşınımı için teranostik ajan olarak nanoboyutlu grafen oksit (NGO) ile sarılmış AuNP'ler (Au@NGO) hazırlanmıştır. Çalışma sonunda, Au@NGO ile tedavi edilmeyen HeLa hücrelerinde Raman sinyali gözlenmemiş, aksine Au@NGO ile tedavi edilen hücrelerin içinde parlak noktalar gözlenmiştir. Altın konsantrasyonu arttıkça da daha parlak noktaların oluştuğu görülmüştür [54] (Şekil 6).

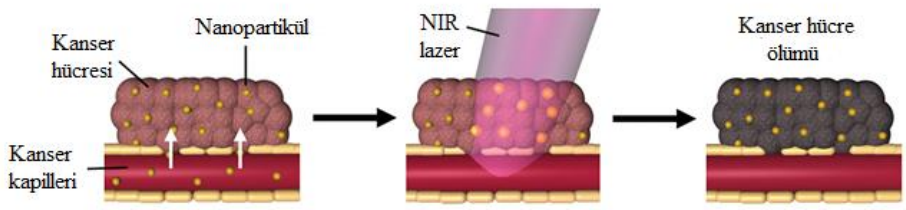



**Şekil 6.** SERS temelli mekanizma (a) Hela hücrelerinde herhangi bir tedavi yokken Raman görüntülenme (b), Au@NGO ile tedavi yapıldığında oluşan Raman görüntülenme (c) [54]

AuNP'ler, metal iyonları, anyonlar, sakkaritler, nükleotidler, proteinler ve toksinler gibi farklı analitlerin saptanması için etkili sensörler olarak kullanılmıştır [28]. Akbari jonous ve arkadaşları, prostat spesifik antijenin (PSA) belirlenmesi için oldukça hassas elektrokimyasal biyosensör tasarlamıştır. Bu amaçla anti-total PSA monoklonal antikor ve anti-serbest PSA antikor etiketli, indirgenmiş grafen oksit/AuNP (GO/AuNP)'den oluşan elektrot oluşturmuşlardır. Sonuçlar, tasarlanan biyosensörün total ve serbest PSA'ya karşı oldukça hassas olduğunu göstermiştir [55].

### *Fototermal Tedavi (PTT)*

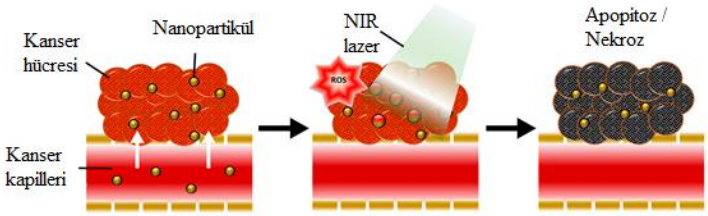
AuNP'ler görünür alan veya NIR bölgelerinde maksimum absorpsiyona sahiptir ve bu alanlara karşılık gelen ışıkla ışınlandıklarında ışığa yanıt olarak termal enerji üretip ısı meydana getirir [28, 56]. Bu durumda, AuNP'ler hedef hücrelerin içine veya çevresine lokalize olurlarsa, hipertermiden dolayı kanser hücrelerinde ölüm meydana gelmektedir. Lokal ve genel hipertermi, hücre zarı geçirgenliğinin bozulması ve protein denatürasyonu, hücrelerde geri dönüşümsüz hasara neden olmaktadır (Şekil 7). Ancak, bu proses aynı zamanda sağlıklı dokulara da zarar vermekte ve bu durum tedavi yönteminin kullanımı konusunda ciddi kısıtlamalar getirmektedir [57, 58].




**Şekil 7.** PTT'de hücre ölümü [59]

***Fotodinamik Tedavi (PDT)***

Bu tedavi yönteminde ışığa duyarlı (fotosensitizer) madde ve belirli dalga boyuna sahip görünür ışık olmak üzere 2 temel unsur bulunmaktadır. Bu tedavide dokular lazer ışığı ile ışınlanmakta ve ışığa duyarlı etkin madde enerjiyi absorbe ederek uyarılmış duruma getirilmektedir. Burada oluşan enerji daha sonra reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturmak için moleküler oksijene transfer edilmektedir. Bu durum apoptozu ve nekrozu indükleyerek kanser hücrelerinin yok olmasına sebep olmaktadır (Şekil 8). PDT ayrıca tümörün beslenmesini de bozarak mikrodamar ağına zarar vermekte ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu yöntemin en büyük dezavantajı ise ışığa duyarlı etkin maddelerin organizmada uzun süre kalması ve sağlıklı dokuların da ışığa karşı oldukça duyarlı olmasıdır [60].




**Şekil 8.** PDT'de hücre ölümü [61]

AuNP'lerin PTT ve PDT'de kullanımıda dair bazı çalışma örnekleri Tablo 2'de özetlenmektedir.

**İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak AuNP'ler**

AuNP'ler, eşsiz fizikokimyasal özellikleri, biyouyumlulukları, SPR, optik ve ayarlanabilir özellikleri, 1-150 nm gibi geniş bir aralıkta hazırlanabilmeleri ve kolay yüzey modifikasyonu dolayısıyla ilaç taşıyıcı sistem olarak değerlendirilmektedir. AuNP'lerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmasına yönelik yaygın yaklaşım AuNP'lerin katyonik polimerlerle veya reaktif fonksiyonel gruplarla (örneğin, amin, tiyol ve karboksil grupları) yüzey modifikasyonuna dayanmaktadır. AuNP'ler; peptitler, proteinler, plazmid DNA'lar (pDNA), siRNA'lar ve kemoterapötik ajanlar gibi çeşitli etkin maddeler için etkili nanotaşıyıcılar olarak kullanılmaktadır. [28, 62].

***Antineoplastik etkin maddelerin AuNP ile Taşınımı:*** Konvansiyonel tedavide kemoterapötik ajanların tümör dokusunda spesifik şekilde birikmesi mümkün olamamakta, antineoplastik ajanlar kan ve lenf dolaşımı yoluyla tüm organlara dağılmaktadır. Nanopartiküllerin geliştirilmesi, etkin maddelerin taşınması için çok büyük olanaklar sunmaktadır. Kemoterapötik ajanlar, nanopartiküllere yüklenebilmekte veya yüzeylerine tutturulabilmektedir. Pasif veya aktif hedeflendirme stratejileriyle bu etkin maddeler tümör bölgesine spesifik bir şekilde ulaştırılabilmektedir [5].

**Tablo 2**. AuNP'lerin PTT ve PDT'de kullanımına dair yapılan çalışmalar

| Görüntüleme Tekniği | Fonksiyonel Ligand | Nanopartikül Tipi | Hücre Hattı | Sonuç | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fototermal tedavi** (808 nm NIR lazer) | Glukozamin | Glukoz ile modifiye edilmiş altın nanokabuklar (GGN) | Melanoma hücresi (A375) | AuNP'lerin NIR enerjisini verimli bir şekilde ışık enerjisine dönüştürmesiyle A375 hücrelerinde hedeflenmiş lokalize fototermal hasar gözlenmiştir. | [63] |
| **Fototermal tedavi** (808 nm NIR lazer) | Folik asit (FA) | FA ile konjuge edilmiş altın nanokabuklar (FA-$SiO_2$@AuNP) | A375 hücresi | FA- $SiO_2$-AuNP'lere maruz kalan hücrelerde yüksek sitotoksisite gözlenmiştir. | [64] |
| **Fototermal ve Fotodinamik tedavi** (635 nm lazer ışınımı Fotosensitizer: Porfirin | Kitozan (QCS-SH) | Porfirin (TPPS) konjuge Au hibrit NP (TPPS/QCSSH/AuNP) | Normal fare fibroblast hücresi (L929) | PDT ve PTT'nin kombinasyonuyla artmış antitümoral etkinlik gözlenmiştir. | [65] |
| **Fotodinamik tedavi** Fotosensitizer: Çinko ftalosiyanin (Pc) | Laktoz | Laktoz-Ftalosiyanin modifiye AuNP'ler (Lactoz-Pc-AuNP) | Meme kanser hücreleri (SK-BR-3, MDA-MB-231) | Ftalosiyanin-AuNP'ler laktoz ile modifiye hale getirilerek hücrelere hedeflenmiş, singlet oksijen üretebilen ve ışınlama üzerine hücre ölümünü etkileyebilen suda dağılabilir nanopartiküller üretilmiştir. | [66] |
| **Fotodinamik tedavi** Fotosensitizer: 5-aminolevolinik asit (5-ALA) | - | 5-ALA ile konjuge AuNP'ler | Epidermoid karsinom hücresi (A431) | 5-ALA'nın PDT etkinliği AuNP varlığında artmıştır. | [67] |
| **Fotodinamik tedavi** Fotosensitizer: Rosebengal (RB) | Glutatyon (GSH) | RB-AuNP | Vero ve HeLa hücresi | RB-AuNP nanokompleksinin serbest RB'ye kıyasla daha fototoksik olduğu gözlenmiştir. | [68] |

AuNP'lerin pasif hedeflenmesinde, tümör dokusunun patofizyolojik özellikleri önem kazanmaktadır. Tümör dokusu genellikle, nanopartiküllerin kolayca birikmesine izin veren artmış geçirgenlik ve tutulum (EPR) etkisi olarak bilinen aralıklı bir damar sistemine sahiptir [5]. Pasif hedeflemede, tümör hücrelerinde etkin maddenin yetersiz ve rasgele dağılımını içeren bazı sınırlamalar mevcuttur. Ayrıca, bütün tümörler EPR etkisine sahip değildir [5].

Aktif hedeflemede ise, monoklonal antikorlar, aptamerler, peptitler ve vitaminler gibi tümör spesifik ligandlar AuNP'lerin yüzeyine konjuge edilmektedir. Bu ligandlar, endositoza izin veren tümör hücreleri üzerindeki reseptörler ile etkileşime girmekte ve ardından etkin maddenin salınımına izin vermektedir [69].

Antikanser etkili bir bileşik olan doksorubisinin (DOX) vücuda uygulanması için folik asit, sıcaklığa duyarlı polimer ve PEG barındıran DNA kaplı AuNP'lerle yapılan bir çalışmada elde edilen antineoplastik etkinliğin, serbest DOX'unkinden daha yüksek bir düzeyde olduğu bulunmuştur [70]. Khutale ve Casey'in yapmış olduğu bir çalışmada ise akıllı ilaç taşıyıcı sistem olarak kanser dokusundaki asidik koşullarda DOX'un etkinliğini arttırmak için DOX yüklü, PEG ve poliamidoamin dendrimeriyle (PAMAM) modifiye AuNP'ler (Au-PEG-PAMAM-DOX) geliştirilmiştir. PEG konjugasyonu, su molekülleri ve konjuge PEG molekülü arasında hidrojen bağı oluşumu nedeniyle, bu nanopartiküllerin hidrofilikliğini artırarak AuNP'lerin aglomerasyonunu önlediği; dendrimerlerin eklenmesi ile de nanopartiküllerin aglomerasyonunun önlenmesinin yanısıra stabilizasyonuna da yardımcı olduğu görülmüştür. MTT testi ile de A549 hücrelerinde serbest DOX, Au-PEG-PAMAM ve Au-PEG-PAMAM-DOX'nin hücre canlılığı değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonucunda serbest DOX'a göre Au-PEG-PAMAM-DOX'un hücre ölümü üzerinde daha etkin oldukları bulunmuştur [71].

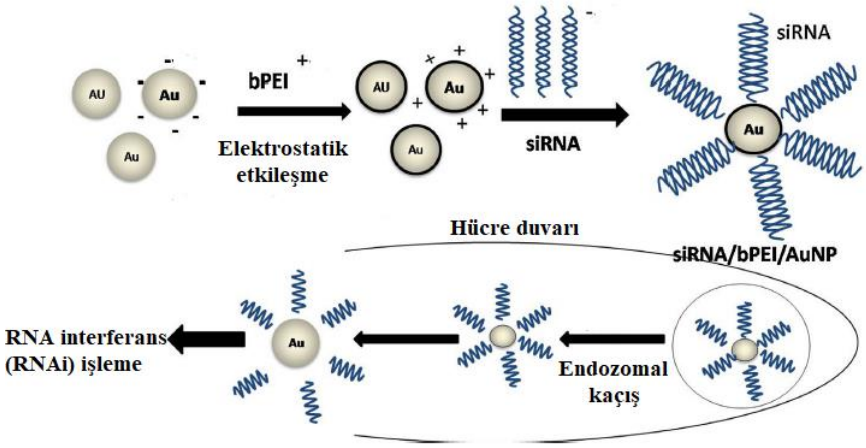
***Diğer Maddelerin ve Genlerin AuNP ile Taşınımı:*** Antitümör maddelerin yanı sıra, AuNP'ler ile taşınan diğer çeşitli ajanlar ampisilin, streptomisin, vankomisin gibi antibakteriyel maddelerdir [48].

Gen tedavisi, genetik ve kazanılmış hastalıkların tedavisi için ideal bir strateji sunmaktadır. AuNP'ler DNA ve RNA taşınımı için ilgi çekmektedir. Bu taşıyıcılar nükleik asidi korumakta ve nükleaz tarafından parçalanmalarını önlemektedirler. Ayrıca nükleik asit transfeksiyon hücrelerine yardımcı olabilmekte ve hedeflemede rol oynayamaktadır. Günümüzde, bu amaç için nanoküreler ve nanorodlar gibi çeşitli morfolojilere sahip AuNP'ler kullanılmıştır [10].

Düşük immünojenik etkisi sayesinde AuNP'ler, güçlü bir gen inhibitör olan siRNA (small interfering RNA)'nın organizma ve hücresel seviyelerde etkili bir şekilde taşınabilmesini sağlayabilmekte ve bu durum siRNA tedavilerinin genetik hastalıklar için klinik uygulamasını kolaylaştırmaktadır [48].

Shaat ve arkadaşları, insan hepatosellüler karsinom hücrelerinde onkogen c-Myc genini hedefleyen siRNA'nın hücre içine etkili ve güvenilir bir şekilde taşınımını sağlamak için katyonik polietilenimin (bPEI) ile modifiye edilen altın AuNP'ler (siRNA/bPEI/AuNP) geliştirmiştir(Şekil 9). Çalışmada tek başına kullanılan siRNA ile siRNA/bPEI/AuNP kompleksinin transfeksiyondan sonra c-

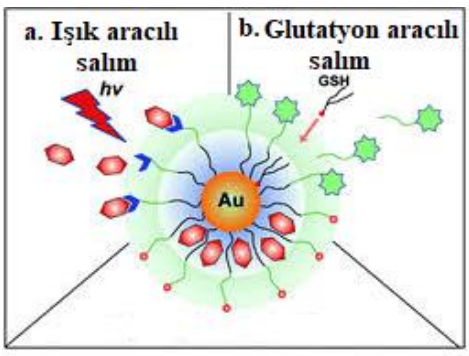
Myc gen ekspresyonunu ölçmek için karşılaştırmalı yarı kantitatif ve kantitatif gerçek zamanlı PCR kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, saf siRNA ve siRNA/bPEI/AuNP'lere sahip transfekte HuH7 hücrelerinde c-Myc protein translasyonu başarılı bir şekilde tespit edilmiştir ancak siRNA/bPEI/AuNP'ler tarafından inhibisyonun çok daha fazla olduğu görülmüştür [72].




**Şekil 9.** siRNA/bPEI/AuNP'nin oluşumu, hücre içine alımının şematik gösterimi [72]

### *AuNP'lerden Etkin Madde Salınımı*

AuNP'lerden etkin madde salınımı, iç (internal) veya dış (eksternal) uyaranlarlar aracılıyla gerçekleşmektedir. İç uyarım (internal stimülasyon), AuNP'lerin endojen olarak tetiklenen salımını ifade etmektedir ve hücre içi glutatyon (GSH) konsantrasyonunun yüksek olmasına ya da pH'ya bağlı salınıma dayanmaktadır. AuNP'lere bağlanan etkin maddeler, yer değiştirme reaksiyonları veya disülfür alışverişi yoluyla serbest bırakılabilmektedir. Dış uyarım da (eksternal stimülasyon) ise ışık, sıcaklık gibi dış uyaranların uyarmasıyla etkin madde salınımı gerçekleşmektedir [8] (Şekil 10).

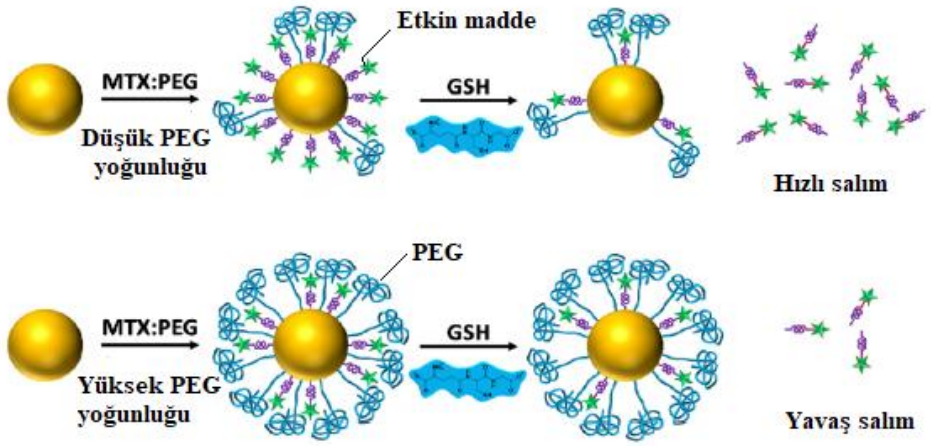



**Şekil 10.** Eksternal salım (a), İnternal salım (b) [73]

Bao ve arkadaşları, akut karaciğer hasarı tedavisi için glutatyon (GSH) aracılı etkin madde salım özelliğine sahip tiopronin (TPN) ile konjuge AuNP'ler (TPN-GNP'ler) geliştirilmiştir. *İn vitro* salım

çalışmalarında simüle edilmiş hücre içi GSH seviyesinde TPN-GNP'lerden TPN'nin 4 saat boyunca sürekli salımı sağlanmıştır. Aynı zamanda salım ortamının pH değerlerinin veya iyonik gücün, nanopartikül yüzeyinden TPN salımı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir [74].

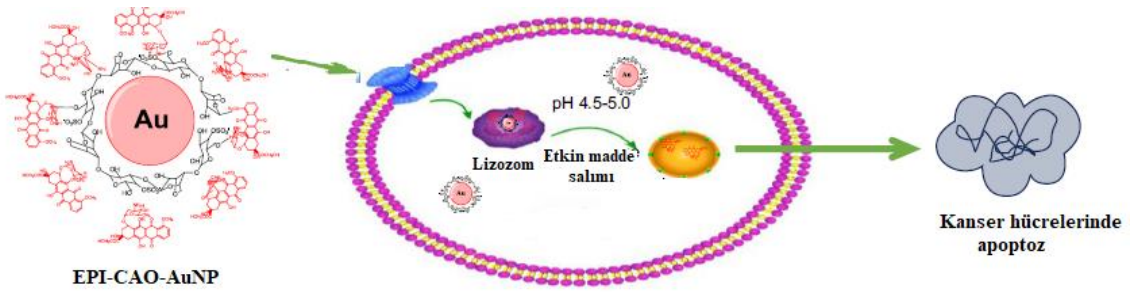
Yoon ve arkadaşları, AuNP'lerden GSH ile tetiklenen *in vitro* mikotoksin (MTX) salımına ilişkin pegilasyonun rolünü, hem Raman hem de floresans spektroskopisi ile araştırmıştır. Çalışma sonucunda kanser hücreleri içindeki AuNP'lerden etkin maddenin salım kinetiğinin kontrolünde pegilasyonun önemli rol oynadığı bulunmuştur. AuNP'lerdeki PEG yoğunluğunun modüle edilmesiyle, GSH'den korunma yoluyla *in vitro* hücre içi etkin madde salımının 24 saat boyunca ~%40 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir [75] (Şekil 11).




**Şekil 11.** Pegilasyon yoğunluğu modülasyonlu hücre içi etkin madde salımının şematik gösterimi [75]

Sreejivungsa ve arkadaşları, ışığa duyarlı ligandlar ve non-kovalent bağlı etkin madde içeren AuNP'leri, UV ışık ile salımın tetiklenebileceği potansiyel bir ilaç taşıyıcı sistem olarak araştırmıştır. Sonuç olarak UV radyasyona maruz kalmayan sisteme kıyasla geliştirdikleri sistemde UV ışık ile birlikte etkin maddenin daha yüksek oranda salındığı bulunmuştur [76].

Chen ve arkadaşları, model antikanser etkin madde olarak seçtiği epirubisini (EPI) green sentez ile hazırladıkları karregen oligosakkarit (CAO) AuNP'lere yüklemiş (EPI-CAO-AuNP) ve bu sistemlerde pH'ya duyarlı etkin madde salımını incelemişlerdir. EPI-CAO-AuNP'lerin pH'ya bağlı davranışını 72 saat boyunca sırasıyla fizyolojik koşul (pH 7.4) ve simüle kanserli ortam (pH 5.0) altında araştırmışlardır. Çalışma sonucunda etkin maddenin pH 5.0'da %96 oranında salındığı, pH 7.4'te ise 72 saatte sadece %30'unun salındığı gözlenmiştir. Bu veriler ile nanosistemden etkin maddenin kanser ortamını simüle eden asidik koşullar altında nötr pH'dakinden daha hızlı salındığı sonucuna varılmıştır [77] (Şekil 12).




**Şekil 12.** EPI-CAO-AuNP sisteminin şematik diyagramı ve hücre içi endo/ lizozomal koşullar altında pH ile tetiklenen etkin madde salımı [77]

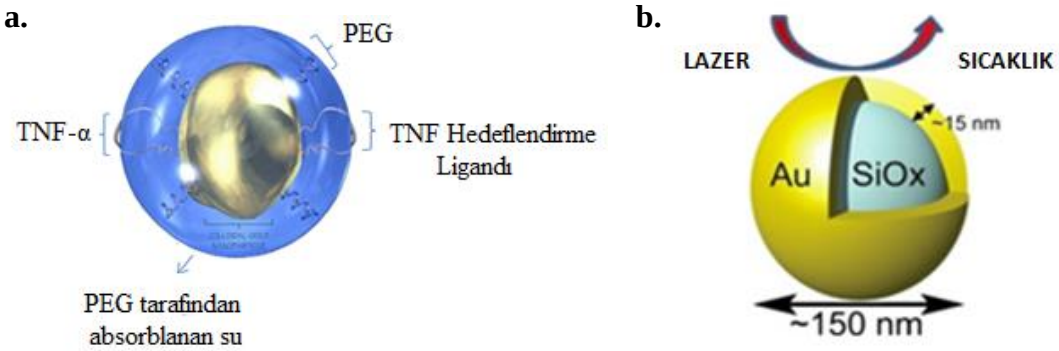
.

AuNP'lerin kanserde kullanımına ilişkin yapılan bazı çalışmalar Tablo-3'te özetlenmektedir.

## Klinikte Kullanım

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesisi (FDA), tıpta teşhis ve tedavi amaçlı kullanılmak üzere birkaç AuNP bazlı teknolojiyi onaylamıştır [78]. AuNP'lerle yapılan klinik çalışmalar Tablo 4'te gösterilmektedir.

Astra Zeneca tarafından Cytimmune ile ortaklaşa yürütülen klinik çalışmalardan biri, esas olarak AuNP temelli kanser tedavisine odaklanmaktadır [79]. Bu çalışmada Aurimune® (CYT-6091), PEG-AuNP (25 nm) yüzeyine bağlı TNF-α içermektedir. AuNP'ler, mononükleer fagositik hücrelerin (MPS) ana organı olan karaciğer ve dalak tarafından alınmasını engellemek için PEG ile kaplanmıştır. PEG sıvıyı absorplayabilen bir molekül olduğundan etkin madde vücut içine alındığında etrafında sıvı kalkanı oluşturmaktadır [80] (Şekil 13a).



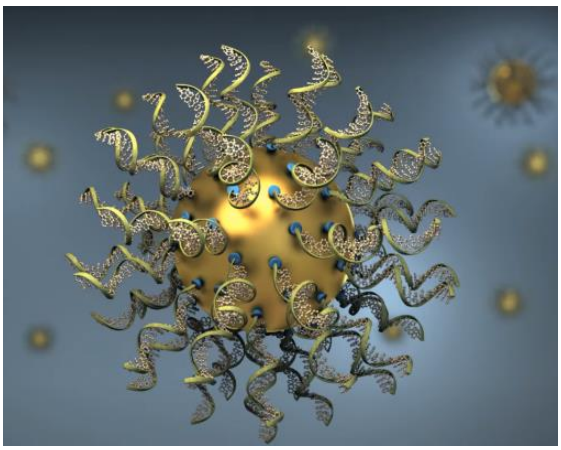

**Şekil 13**. Aurimune® (CYT-6091)'nin (a) ve AuroShells®'in (b) genel yapısı [81, 82]

**Tablo 3.** AuNP'lerin kanserde kullanımına ilişkin çalışmalar

| Etkin Madde | Modifikasyon | Taşıyıcı sistem | Ortalama Boyut (nm) | Hücre Hattı | Sonuç | Kaynak |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DOX<br>Bleomisin<br>(BLM) | PEG | PEG modifiye DOX ve BLM konjuge AuNP<br>(DOX-BLM-PEG-AuNP) | 13.7 ± 0.1 | Servical<br>kanser hücresi<br>(HeLa) | Yarı maksimal etkili konsantrasyon (EC50) önemli ölçüde azalmıştır. Konjuge AuNP sistemler ile kemoterapötik etkinlik artmıştır. | 83 |
| Salinomisin (SAL) | PEG | SAL konjuge AuNP<br>(SAL−AuNP) | 18±0.9 | Meme<br>kanser hücresi (BCSC) | SAL−AuNP'ler ferroptosisi indükleyerek antikanser etkinliği arttırmıştır. | 84 |
| Sisplatin (CİS) | PEG Tiyol<br>(PEG-SH) | Cis yüklü PEG modifiye içi boş altın nanoküreler<br>(CİS PEG-HGN) | 85.6±2.2 | HeLa hücresi | Serbest CİS'e göre sitotoksik etki artmıştır. | 85 |
| Paklitaksel (PTX) | Kitozan oligosakkarit<br>(COS) | PTX yüklü COS stabilize AuNP<br>(PTX-COS AuNP) | 61.86± 3.01 | MDA-MB-231 hücresi | ROS türlerinin artması ile apoptozun indüklenmesi sonucu güçlü sitotoksik etki elde edilmiştir. | 86 |
| DOX | - | DOX modifiye AuNP<br>(D-GNP) | 88±2.16 | L929 hücresi | Serbest DOX'a kıyasla daha yüksek antikanser etkinlik ve tümör büyümesinde gecikme gözlenmiştir. | 87 |
| 5-Fluorourasil<br>(5-FU) | GSH | 5-FU yüklü GSH modifiye AuNP'ler<br>5-FU/GSH-GNP | ~9–17 | Kolorektal<br>kanser hücresi (SW480) | Serbest 5-FU ile karşılaştırıldığında 2 kat daha yüksek antikanser etkinlik görülmüştür. | 88 |
| BCL-2<br>(B-hücreli lemfoma - 2) siRNA taşınımı | Polietilenimin (PEI)<br>Arjinin-glisin-aspartik (Arg-Gly-Asp, RGD) peptidi<br>PEG | PEİ ile kaplanmış AuNP'ler/siRNA<br>(Au PENP/ BCL-2 siRNA)<br>(Altın bazlı küresel nükleik asit) | 200-350 | Glioblastoma hücresi<br>(U87MG) | BCL-2 siRNA, U87MG hücrelerine etkili bir şekilde transfekte edilmiştir. BCL-2 protein ekspresyon seviyelerinde %22'ye kadar azalma görülmüştür. | 89 |
| CİS | Glukoz (G) | CİS ve G kaplı AuNP'ler<br>(CG-GNP) | ~20 | A431 hücresi | Teranostik ajan olarak CG-GNP'ler, tek başına radyasyon ve serbest CİS'li radyasyona kıyasla daha yüksek antitümoral etkinlik göstermiştir. | 90 |
| Görüntüleme | Sistamin (CYS)<br>Folik asit (FA) | CYS ve FA modifiye AuNP'ler<br>(FA-CYS-AuNP) | 15 | KB (karsinom) ve HDF (fibroblast) hücresi | CT ile saptanamayan küçük bir tümör, moleküler olarak hedeflendirilmiş AuNP'ler tarafından görüntülenmiştir. | 91 |
| DOX<br>$Gd^{3+}$ | PEG<br>TAT peptit | TAT-AuNP-DOX<br>TAT-AuNP- $Gd^{3+}$ | 4.7 ± 1.7 | U87 glioma hücresi | DOX ve $Gd^{+3}$'ün kan beyin bariyerini geçmesiyle glioma tedavi etkinliği artmış ve MRI ile gelişmiş görüntüleme sağlanmıştır. | 92 |

Nanospectra tarafından geliştirilen AuroLase® Terapisi, AuroShells® adı verilen yeni bir nanopartikül sınıfının benzersiz "optik ayarlanabilirliğini" kullanmaktadır. AuroShells®, NIR ışık kaynağı ile stimülasyonu takiben katı tümörleri termal olarak yok etmek için tasarlanmış altın metal kabuk ve iletken olmayan bir silika çekirdeğinden oluşmaktadır [80] (Şekil 13b). Işığın emilimi, katı tümörleri termal olarak çözebilen lokal sıcaklıkta artışa neden olmaktadır. Prostat hastalığı için AuroLase® Terapisi, tipik olarak cerrahi, radyasyon ve geleneksel fokal terapilerle ilişkili yan etkileri minimuma indirirken tedavi etkinliğini maksimuma çıkarmak için tasarlanmış ilk ve tek ultra-fokal doku ablasyon tedavisidir [93, 94]. AuroLase® Terapisi ile baş ve boyun kanseri için refrakter ve/veya tekrarlayan tümörleri olan hastaların tedavisinin tamamlandığı bildirilmiştir [93].

Bunlara ek olarak, son zamanlarda birkaç AuNP tabanlı terapötik sistem klinik çalışmalara ilerlemiştir. Halen devam etmekte olan bu denemelerden biri, NU-0129/ Küresel Nükleik Asitli AuNP'ler (SNA)'dir (Şekil 14). Bu partiküller küçük küresel AuNP'lerin (13 nm) yüzeyinde düzenlenmiş siRNA'lardan oluşmaktadır. NU-0129, kan beyin bariyerini geçebilmekte ve tümör içine girdikten sonra nükleik asit bileşeni, glioblastoma multiformede bulunan ve tümör büyümesiyle ilişkili olan BCL2L12 adlı bir geni hedefleyebilmektedir. NU-0129 ile BCL2L12'nin ekspresyonunun inhibe edilmesi, tümör hücresinin apoptozunu indüklemektedir [95].



**Şekil 14**. Küresel nükleik asitli AuNP'nin şematik gösterimi [96]

Başka bir AuNP temelli klinik çalışmada, onkolojide gastrik hastalıkların teşhisi için organik olarak modifiye edilmiş AuNP'lere ve karbon nanotüplere dayalı kimyasal nanosensörler ile nefes analizini içeren yeni bir yöntemin fizibilitesini değerlendirmek amaçlanmıştır. Nanosensor dizisinin, mide kanseri ve ilgili prekanseröz lezyonları ayırt etmek için non-invaziv tarama aracı olabileceği öne sürülmüştür [97].

FDA onaylı NanoGrid teknolojisiyle üretilen Verigene® Sistem, nükleik asit ve proteinlerin *in vitro* tespiti amaçlı kullanılmaktadır. Bu teknolojide kullanılan AuNP'lerin çapı 13-20 nanometredir. Uygulamaya bağlı olarak, her bir nanopartikül, tanımlanmış sayıda oligonükleotitlerle (DNA veya RNA

parçaları) veya ilgilenilen belirli bir proteine özgü tanımlanmış sayıda antikorla modifiye edilmektedir [98].

**Tablo 4.** AuNP'lerle yapılan mevcut klinik çalışmalar [99]

| **İlaç/ Cihaz** | **ClinicalTrials.gov tanımlayıcılar** | **Çalışmanın Durumu** |
|---|---|---|
| **Aurimune® (CYT-6091)**<br>- İlerlemiş katı tümörlü hastaların tedavisinde TNF bağlı kolloidal altın | NCT00356980 | Faz-1 tamamlanmıştır. |
| - Primer kanser veya metastatik kanser cerrahisi uygulanan hastalarda tümör nekroz faktörü | NCT00436410 | Erken Faz-I tamamlanmıştır. |
| **AuroShell®**<br>Nanopartikül yönelimli prostat dokusunun ablasyonu için odak tedavisi ile kombine olarak MRI/US füzyon görüntüleme ve biyopsi | NCT02680535 | Devam etmektedir. |
| **AuroLase®**<br>-Primer ve/veya metastatik akciğer tümörlerinde bireylerde AuroLase® tedavisinin etkinlik çalışması | NCT01679470 | Sonlandırılmıştır. |
| -Baş ve Boynun Refrakter ve / veya Tekrarlayan Tümörlerde AuroLase (tm) Tedavisinin Pilot Çalışması | NCT00848042 | Tamamlanmıştır. |
| **NU-0129**<br>Ameliyata Maruz Kalan Tekrarlayan Glioblastomlu Gliosarkomlu Hastaların Tedavisinde NU-0129 | NCT03020017 | Erken Faz-I devam etmektedir. |

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Nanoteknoloji, hastalıkların teşhis ve tedavisine özel önem vererek biyomedikal uygulamalar için yeni ve geliştirilmiş materyallerin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Küçük boyutları sayesinde, nanopartiküller hem yüzeyde hem de hücrelerin içinde biyomoleküllerle kolayca etkileşime girebilmekte, bu da teşhis ve terapötikler için daha gelişmiş sinyaller ve hedefe spesifiklik sağlamaktadır [100].

Metal nanopartiküller arasından AuNP'ler, benzersiz optik (SPR), elektriksel ve fizikokimyasal özellikleri sayesinde uzun yıllardır büyük ilgi görmektedir. Bunlar kolayca sentezlenebilmekte ve dar bir partikül boyut aralığında monodispers olarak elde edilebilmektedirler. Bitki, bakteri gibi çeşitli biyolojik kaynaklar kullanılarak gerçekleştirilen green sentez yöntem ile AuNP'lerin sentezlenmesi, toksik kimyasalların kullanılmaması ve çevre dostu bir yöntem olmasıyla dikkat çekmektedir.

AuNP'lerin, nanoküre, nanoçubuklar, nanokabuk ve nanoprizmalar gibi çeşitli formlarda sentezlenebilmesi kanserde çeşitli uygulamalara yönelik olarak kullanılması için avantaj sağlamaktadır. Özellikle birim hacim başına ışıkla etkileşime girebilecek yüzey alanının daha geniş olması nedeniyle altın nanoçubukların fototermal ve NIR uygulamalarda yaygın olarak kullanıldığı gözlenmiştir.

AuNP'lerin yüzey modifikasyonuna çok elverişli olması onların ön plana çıkmasında büyük fayda sağlamaktadır. AuNP'lerin pegilasyonu ile RES tarafından tanınması önlenerek kan dolaşımındaki kalış süreleri uzatılmaktadır. Bu nanopartiküllerin yüzeylerinin uygun şekilde modifiye edilmesi ile biyosensör, gelişmiş görüntüleme kontrastı, ilaç taşıyıcı sistem olarak ve tümör hedeflemesi gibi çeşitli amaçlarla farklı kullanımlara sahip olan multifonksiyonel nanopartikül biyokonjugatlarının hazırlandığı pek çok çalışma bulunmaktadır.

AuNP'lerin sahip oldukları uygun optik ve fiziksel özellik sayesinde kanser tedavisinde görüntüleme, teşhis, tedavi ve ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmasına dair pek çok çalışma mevcuttur. AuNP'lerin klinikte kullanımlarına dair birçok ilaç firması tarafından yürütülen faz çalışmaları da bulunmaktadır.

Sonuç olarak bilimsel veriler göz önüne alındığında gelecekte AuNP'lerin kanser tedavisinde umut verici sistemler olarak geliştirileceği öngörülmektedir.

## KAYNAKLAR


1. World Health Organization (WHO) Web site. Retrieved June 15, 2020, from https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

2. Kim, B. Y., Rutka, J. T., Chan, W. C. (2010). Nanomedicine. New England Journal of Medicine, 363(25), 2434-2443.

3. Hong, Y., Rao, Y. (2019). Current status of nanoscale drug delivery systems for colorectal cancer liver metastasis. Biomedicine & Pharmacotherapy, 114, 108764.

4. Dykman, L. A., Khlebtsov, N. G. (2016). Multifunctional gold-based nanocomposites for theranostics. Biomaterials, 108, 13-34.

5. Singh, P., Pandit, S., Mokkapati, V. R. S. S., Garg, A., Ravikumar, V., Mijakovic, I. (2018). Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *International journal of molecular sciences*, *19*(7), 1979.

6. Parveen, K., Banse, V., Ledwani, L. (2016, April). Green synthesis of nanoparticles: Their advantages and disadvantages. In AIP Conference Proceedings (Vol. 1724, No. 1, p. 020048). AIP Publishing.

7. Boisselier, E., Astruc, D. (2009). Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. Chemical society reviews, 38(6), 1759-1782.

8. Ghosh, P., Han, G., De, M., Kim, C. K., Rotello, V. M. (2008). Gold nanoparticles in delivery applications. Advanced drug delivery reviews, 60(11), 1307-1315.

9. Sztandera, K., Gorzkiewicz, M., Klajnert-Maculewicz, B. (2018). Gold nanoparticles in cancer treatment. Molecular pharmaceutics, 16(1), 1-23.

10. Kong, F. Y., Zhang, J. W., Li, R. F., Wang, Z. X., Wang, W. J., Wang, W. (2017a). Unique roles of gold nanoparticles in drug delivery, targeting and imaging applications. Molecules, 22(9), 1445.

11. Sudhakar, S., Santhosh, P. B. (2017). Gold Nanomaterials: Recent Advances in Cancer Theranostics. In Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly (Vol. 25, pp. 161-180). Academic Press.

12. Bolaños, K., Kogan, M. J., Araya, E. (2019). Capping gold nanoparticles with albumin to improve their biomedical properties. International journal of nanomedicine, 14, 6387.

13. Turkevich, J., Stevenson, P. C., Hillier, J. (1951). A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. Discussions of the Faraday Society, 11, 55-75.

14. Cai, W., Gao, T., Hong, H., Sun, J. (2008). Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. Nanotechnology, science and applications, 1, 17.

15. Guo, J., Rahme, K., He, Y., Li, L. L., Holmes, J. D., O'Driscoll, C. M. (2017). Gold nanoparticles enlighten the future of cancer theranostics. International journal of nanomedicine, 12, 6131.

16. Brioude, A., Jiang, X. C., Pileni, M. P. (2005). Optical properties of gold nanorods: DDA simulations supported by experiments. The Journal of Physical Chemistry B, 109(27), 13138-13142.

17. Freitas de Freitas, L., Varca, G., dos Santos Batista, J., Benévolo Lugão, A. (2018). An Overview of the Synthesis of Gold Nanoparticles Using Radiation Technologies. Nanomaterials, 8(11), 939.

18. Martin, C. R. (1994). Nanomaterials: a membrane-based synthetic approach. Science, 266(5193), 1961-1966.

19. Van der Zande, B. M., Böhmer, M. R., Fokkink, L. G., Schönenberger, C. (2000). Colloidal dispersions of gold rods: synthesis and optical properties. Langmuir, 16(2), 451-458.

20. Jana, N. R., Gearheart, L., Murphy, C. J. (2001). Wet chemical synthesis of high aspect ratio cylindrical gold nanorods. The Journal of Physical Chemistry B, 105(19), 4065-4067.

21. Busbee, B. D., Obare, S. O., Murphy, C. J. (2003). An improved synthesis of high-aspect-ratio gold nanorods. Advanced Materials, 15(5), 414-416.

22. Skrabalak, S. E., Chen, J., Sun, Y., Lu, X., Au, L., Cobley, C. M., Xia, Y. (2008). Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. Accounts of chemical research, 41(12), 1587-1595.

23. Sha, M. Y., Xu, H., Penn, S. G., Cromer, R. (2007). SERS nanoparticles: a new optical detection modality for cancer diagnosis.Shaat, H., Mostafa, A., Moustafa, M., Gamal-Eldeen, A., Emam, A., El-Hussieny, E., & Elhefnawi, M. (2016). Modified gold nanoparticles for intracellular delivery of anti-liver cancer siRNA. International journal of pharmaceutics, 504(1-2), 125-133.

24. Keren, S., Zavaleta, C., Cheng, Z. D., de La Zerda, A., Gheysens, O., Gambhir, S. S. (2008). Noninvasive molecular imaging of small living subjects using Raman spectroscopy. Proceedings of the National Academy of Sciences, 105(15), 5844-5849.

25. Faraday M. (1857) Experimental relations of gold (and other metals)to gold. Phil Trans R Soc London 147:145–181

26. Giljohann, D. A., Seferos, D. S., Daniel, W. L., Massich, M. D., Patel, P. C., Mirkin, C. A. (2010). Gold nanoparticles for biology and medicine. Angewandte Chemie International Edition, 49(19), 3280-3294.

27. Ovais, M., Raza, A., Naz, S., Islam, N. U., Khalil, A. T., Ali, S., Shinwari, Z. K. (2017). Current state and prospects of the phytosynthesized colloidal gold nanoparticles and their applications in cancer theranostics. Applied microbiology and biotechnology, 101(9), 3551-3565.

28. Elahi, N., Kamali, M., Baghersad, M. H. (2018). Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. Talanta, 184, 537-556.

29. Noruzi, M. (2015). Biosynthesis of gold nanoparticles using plant extracts. Bioprocess and biosystems engineering, 38(1), 1-14.

30. Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin DJ, Whyman R (1994). Synthesis of thiol-derivatized gold nanoparticles in a 2-phase liquid-liquid system. J Chem Soc Chem Comm., (7):801–802.

31. Shah, M., Badwaik, V., Kherde, Y., Waghwani, H. K., Modi, T., Aguilar, Z. P., Lawrenz, M. B. (2014). Gold nanoparticles: various methods of synthesis and antibacterial applications. Front Biosci, 19(8), 1320-1344.

32. Patra, S., Mukherjee, S., Barui, A. K., Ganguly, A., Sreedhar, B., Patra, C. R. (2015). Green synthesis, characterization of gold and silver nanoparticles and their potential application for cancer therapeutics. Materials Science and Engineering: C, 53, 298-309.

33. Soni, N., Prakash, S. (2014). Green nanoparticles for mosquito control. The Scientific World Journal, 2014.

34. Lakshmanan, A., Umamaheswari, C., Nagarajan, N. S. (2016). A facile phyto-mediated synthesis of gold nanoparticles using aqueous extract of Momordica cochinchinensis rhizome and their biological activities. Journal of Nanoscience and Technology, 76-80.

35. Patil, M. P., Kim, G. D. (2017). Eco-friendly approach for nanoparticles synthesis and mechanism behind antibacterial activity of silver and anticancer activity of gold nanoparticles. Applied microbiology and biotechnology, 101(1), 79-92.

36. Patil, M. P., Ngabire, D., Thi, H. H. P., Kim, M. D., Kim, G. D. (2017). Eco-friendly synthesis of gold nanoparticles and evaluation of their cytotoxic activity on cancer cells. Journal of Cluster Science, 28(1), 119-132.

37. Wang, L., Xu, J., Yan, Y., Liu, H., Karunakaran, T., Li, F. (2019a). Green synthesis of gold nanoparticles from Scutellaria barbata and its anticancer activity in pancreatic cancer cell 2.(PANC-1). Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 1617-1627.

38. Ke, Y., Al Aboody, M. S., Alturaiki, W., Alsagaby, S. A., Alfaiz, F. A., Veeraraghavan, V. P., Mickymaray, S. (2019). Photosynthesized gold nanoparticles from Catharanthus roseus induces caspase-mediated apoptosis in cervical cancer cells (HeLa). Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 1938-1946.

39. Qian, L., Su, W., Wang, Y., Dang, M., Zhang, W., Wang, C. (2019). Synthesis and characterization of gold nanoparticles from aqueous leaf extract of Alternanthera sessilis and its anticancer activity on cervical cancer cells (HeLa). Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 1173-1180.

40. Wang, L., Xu, J., Yan, Y., Liu, H., Li, F. (2019b). Synthesis of gold nanoparticles from leaf Panax notoginseng and its anticancer activity in pancreatic cancer PANC-1 cell lines. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 1216-1223.

41. Kumar, C. G., Poornachandra, Y., Mamidyala, S. K. (2014). Green synthesis of bacterial gold nanoparticles conjugated to resveratrol as delivery vehicles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 123, 311-317.

42. Ashokkumar, T., Arockiaraj, J., Vijayaraghavan, K. (2016). Biosynthesis of gold nanoparticles using green roof species Portulaca grandiflora and their cytotoxic effects against C6 glioma human cancer cells. Environmental Progress & Sustainable Energy, 35(6), 1732-1740.

43. Rajeshkumar, S. (2016). Anticancer activity of eco-friendly gold nanoparticles against lung and liver cancer cells. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology, 14(1), 195-202.

44. Gholami-Shabani, M., Shams-Ghahfarokhi, M., Gholami-Shabani, Z., Akbarzadeh, A., Riazi, G., Ajdari, S., Razzaghi-Abyaneh, M. (2015). Enzymatic synthesis of gold nanoparticles using sulfite reductase purified from Escherichia coli: a green eco-friendly approach. Process Biochemistry, 50(7), 1076-1085.

45. González-Ballesteros, N., Prado-López, S., Rodríguez-González, J. B., Lastra, M., Rodríguez-Argüelles, M. C. (2017). Green synthesis of gold nanoparticles using brown algae Cystoseira baccata: Its activity in colon cancer cells. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 153, 190-198.

46. Raghavan, B. S., Kondath, S., Anantanarayanan, R., Rajaram, R. (2015). Kaempferol mediated synthesis of gold nanoparticles and their cytotoxic effects on MCF-7 cancer cell line. Process Biochemistry, 50(11), 1966-1976.

47. Dykman, L., Khlebtsov, N. (2017). Gold nanoparticles in biomedical applications. CRC Press.

48. Dykman, L., Khlebtsov, N. (2012). Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. Chemical Society Reviews, 41(6), 2256-2282.

49. Aggarwal, P.; Hall, J.B.; McLeland, C.B.; Dobrovolskaia, M.A.; McNeil, S.E. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. Adv. Drug Deliv. Rev. 2009, 61, 428–437.

50. Chen, D., Ganesh, S., Wang, W., Amiji, M. (2017). Plasma protein adsorption and biological identity of systemically administered nanoparticles. Nanomedicine, 12(17), 2113-2135.

51. Takeuchi, I., Onaka, H., Makino, K. (2018). Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous injection: Effects of PEGylation at the same particle size. Bio-medical materials and engineering, 29(2), 205-215.

52. Huang, X., Jain, P. K., El-Sayed, I. H., El-Sayed, M. A. (2007). Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy.

53. Aminabad, N. S., Farshbaf, M., Akbarzadeh, A. (2019). Recent advances of gold nanoparticles in biomedical applications: State of the art. Cell biochemistry and biophysics, 77(2), 123-137.

54. Ma, X., Qu, Q., Zhao, Y., Luo, Z., Zhao, Y., Ng, K. W., Zhao, Y. (2013). Graphene oxide wrapped gold nanoparticles for intracellular Raman imaging and drug delivery. Journal of Materials Chemistry B, 1(47), 6495-6500.

55. Akbari jonous, Z., Shayeh, J. S., Yazdian, F., Yadegari, A., Hashemi, M., Omidi, M. (2019). An electrochemical biosensor for prostate cancer biomarker detection using graphene oxide–gold nanostructures. Engineering in Life Sciences, 19(3), 206-216.

56. Kodiha, M., Hutter, E., Boridy, S., Juhas, M., Maysinger, D., Stochaj, U. (2014). Gold nanoparticles induce nuclear damage in breast cancer cells, which is further amplified by hyperthermia. Cellular and molecular life sciences, 71(21), 4259-4273.

57. Abadeer, N. S., Murphy, C. J. (2016). Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles. The Journal of Physical Chemistry C, 120(9), 4691-4716.

58. Zou, L., Wang, H., He, B., Zeng, L., Tan, T., Cao, H., Li, Y. (2016). Current approaches of photothermal therapy in treating cancer metastasis with nanotherapeutics. Theranostics, 6(6), 762.

59. Riley, R. S., Day, E. S. (2017). Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cancer treatment. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 9(4), e1449.

60. Lucky, S. S., Soo, K. C., Zhang, Y. (2015). Nanoparticles in photodynamic therapy. Chemical reviews, 115(4), 1990-2042.

61. Kim, H. S., Lee, D. Y. (2018). Near-infrared-responsive cancer photothermal and photodynamic therapy using gold nanoparticles. Polymers, 10(9), 961.

62. Westcott, S. L., Oldenburg, S. J., Lee, T. R., Halas, N. J. (1998). Formation and adsorption of clusters of gold nanoparticles onto functionalized silica nanoparticle surfaces. Langmuir, 14(19), 5396-5401.

63. Nouri, S., Mohammadi, E., Mehravi, B., Majidi, F., Ashtari, K., Neshasteh-Riz, A., Einali, S. (2019). NIR triggered glycosylated gold nanoshell as a photothermal agent on melanoma cancer cells. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 2316-2324.

64. Majidi, F. S., Mohammadi, E., Mehravi, B., Nouri, S., Ashtari, K., Neshasteh-riz, A. (2019). Investigating the effect of near infrared photo thermal therapy folic acid conjugated gold nano shell on melanoma cancer cell line A375. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 47(1), 2161-2170.

65. Zeng, J., Yang, W., Shi, D., Li, X., Zhang, H., Chen, M. (2018). Porphyrin derivative conjugated with gold nanoparticles for dual-modality photodynamic and photothermal therapies in vitro. ACS Biomaterials Science & Engineering, 4(3), 963-972.

66. Calavia, P. G., Chambrier, I., Cook, M. J., Haines, A. H., Field, R. A., Russell, D. A. (2018). Targeted photodynamic therapy of breast cancer cells using lactose-phthalocyanine functionalized gold nanoparticles. Journal of colloid and interface science, 512, 249-259.

67. Amini, S. M., Kharrazi, S., Hadizadeh, M., Fateh, M., Saber, R. (2013). Effect of gold nanoparticles on photodynamic efficiency of 5-aminolevolenic acid photosensitiser in epidermal carcinoma cell line: an in vitro study. IET nanobiotechnology, 7(4), 151-156.

68. Prasanna, S. W., Poorani, G., Kumar, M. S., Aruna, P., Ganesan, S. (2014). Photodynamic efficacy of Rosebengal-gold nanoparticle complex on Vero and HeLa cell lines. Materials Express, 4(5), 359-366.

69. Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., Jadidi-Niaragh, F. (2017). Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. Immunology Letters, 190, 64-83.

70. Alexander, C. M., Hamner, K. L., Maye, M. M., Dabrowiak, J. C. (2014). Multifunctional DNA-gold nanoparticles for targeted doxorubicin delivery. Bioconjugate chemistry, 25(7), 1261-1271.

71. Khutale, G. V., Casey, A. (2017). Synthesis and characterization of a multifunctional gold-doxorubicin nanoparticle system for pH triggered intracellular anticancer drug release. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 119, 372-380.

72. Shaat, H., Mostafa, A., Moustafa, M., Gamal-Eldeen, A., Emam, A., El-Hussieny, E., Elhefnawi, M. (2016). Modified gold nanoparticles for intracellular delivery of anti-liver cancer siRNA. International journal of pharmaceutics, 504(1-2), 125-133.

73. Kim, C. K., Ghosh, P., & Rotello, V. M. (2009). Multimodal drug delivery using gold nanoparticles. Nanoscale, 1(1), 61-67.

74. Bao, Q. Y., Geng, D. D., Xue, J. W., Zhou, G., Gu, S. Y., Ding, Y., & Zhang, C. (2013). Glutathione-mediated drug release from Tiopronin-conjugated gold nanoparticles for acute liver injury therapy. International journal of pharmaceutics, 446(1-2), 112-118.

75. Yoon, J. H., Ganbold, E. O., & Joo, S. W. (2016). PEGylation density-modulated anticancer drug release on gold nanoparticles in live cells. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 33, 345-354.

76. Sreejivungsa, K., Suchaichit, N., Moosophon, P., & Chompoosor, A. (2016). Light-regulated release of entrapped drugs from photoresponsive gold nanoparticles. Journal of Nanomaterials, 2016.

77. Chen, X., Han, W., Zhao, X., Tang, W., & Wang, F. (2019). Epirubicin-loaded marine carrageenan oligosaccharide capped gold nanoparticle system for pH-triggered anticancer drug release. Scientific reports, 9(1), 1-10.

78. Bobo, D., Robinson, K. J., Islam, J., Thurecht, K. J., & Corrie, S. R. (2016). Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. Pharmaceutical research, 33(10), 2373-2387.

79. Cytimmune Web Site. Retrieved April 10, 2020, from http://cytimmune.com/#pipeline

80. Libutti, S. K., Paciotti, G. F., Byrnes, A. A., Alexander, H. R., Gannon, W. E., Walker, M., Tamarkin, L. (2010). Phase I and pharmacokinetic studies of CYT-6091, a novel PEGylated colloidal gold-rhTNF nanomedicine. Clinical cancer research, 16(24), 6139-6149.

81. United States National Nanotechnology Initiative Web Site. Retrieved April 23, 2020, from https://www.nano.gov/sites/default/files/nanomedicine_-_tamarkin.pdf

82. Paithankar, D., Hwang, B. H., Munavalli, G., Kauvar, A., Lloyd, J., Blomgren, R., Mitragotri, S. (2015). Ultrasonic delivery of silica–gold nanoshells for photothermolysis of sebaceous glands in humans: Nanotechnology from the bench to clinic. Journal of Controlled Release, 206, 30-36.

83. Farooq, M. U., Novosad, V., Rozhkova, E. A., Wali, H., Ali, A., Fateh, A. A., Wang, Z. (2018). Gold nanoparticles-enabled efficient dual delivery of anticancer therapeutics to HeLa cells. Scientific reports, 8(1), 2907.

84. Zhao, Y., Zhao, W., Lim, Y. C., & Liu, T. (2019). Salinomycin-Loaded Gold Nanoparticles for Treating Cancer Stem Cells by Ferroptosis-Induced Cell Death. Molecular pharmaceutics.

85. Guan, Y. H., Tian, M., Liu, X. Y., & Wang, Y. N. (2019). Preparation of novel cisplatin-conjugated hollow gold nanospheres for targeting cervical cancer. Journal of cellular physiology, 234(9), 16475-16484.

86. Manivasagan, P., Bharathiraja, S., Bui, N. Q., Lim, I. G., & Oh, J. (2016). Paclitaxel-loaded chitosan oligosaccharide-stabilized gold nanoparticles as novel agents for drug delivery and photoacoustic imaging of cancer cells. International journal of pharmaceutics, 511(1), 367-379.

87. Dhamecha, D., Jalalpure, S., Jadhav, K., Jagwani, S., & Chavan, R. (2016). Doxorubicin loaded gold nanoparticles: Implication of passive targeting on anticancer efficacy. Pharmacological research, 113, 547-556

88. Safwat, M. A., Soliman, G. M., Sayed, D., & Attia, M. A. (2016). Gold nanoparticles enhance 5-fluorouracil anticancer efficacy against colorectal cancer cells. International journal of pharmaceutics, 513(1-2), 648-658.

89. Kong, L., Qiu, J., Sun, W., Yang, J., Shen, M., Wang, L., Shi, X. (2017b). Multifunctional PEI-entrapped gold nanoparticles enable efficient delivery of therapeutic siRNA into glioblastoma cells. Biomaterials science, 5(2), 258-266.

90. Davidi, E. S., Dreifuss, T., Motiei, M., Shai, E., Bragilovski, D., Lubimov, L., Popovtzer, R. (2018). Cisplatin-conjugated gold nanoparticles as a theranostic agent for head and neck cancer. Head & neck, 40(1), 70-78.

91. Khademi, K., Sarkar, S., Shakeri-Zadeh, A., Attaran, N., Kharrazi, S., Ay, M., Azimian, H., Ghadiri, H. (2019). Targeted gold nanoparticles enable molecular CT imaging of head and neck cancer: An in vivo study. International journal of nanomedicine, 6, 2859.

92. Cheng, Y., Dai, Q., Morshed, R. A., Fan, X., Wegscheid, M. L., Wainwright, D. A., Rincón, E. (2014). Blood-brain barrier permeable gold nanoparticles: an efficient delivery platform for enhanced malignant glioma therapy and imaging. Small, 10(24), 5137-5150.

93. Anselmo, A. C., & Mitragotri, S. (2016). Nanoparticles in the clinic. Bioeng Transl Med 1: 10–29.

94.Nanospectra Web Site. Retrieved May 10, 2020, from https://nanospectra.com/

95. Jensen, S. A., Day, E. S., Ko, C. H., Hurley, L. A., Luciano, J. P., Kouri, F. M., Daniel, W. L. (2013). Spherical nucleic acid nanoparticle conjugates as an RNAi-based therapy for glioblastoma. Science translational medicine, 5(209), 209ra152-209ra152.

96. nephroHUB Web Site. Retrieved May 13, 2020, from http://www.nephrohub.org/our-cores/core-b-kidney-therapeutic-design development/index.html

97. Amal, H., Leja, M., Funka, K., Skapars, R., Sivins, A., Ancans, G., Haick, H. (2016). Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath. Gut, 65(3), 400-407

98. Luminex Web Site, Retrieved May 29, 2020, from https://www.luminexcorp.com/verigene-nanogrid-technology/

99. ClinicalTrials Web Site, Retrieved Jul 05, 2020, from https://clinicaltrials.gov/

100. Conde, J., Doria, G., Baptista, P. (2012). Noble metal nanoparticles applications in cancer. Journal of drug delivery, 2012.