Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi
Journal of Literature Pharmacy Sciences
J Lit Pharm Sci. 2020;9(3):259-70

DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2020-73740

Biyomembran Temelli İlaç Taşıyıcı Sistemler

Biomembrane Based Drug Delivery Systems

Canan HASÇİÇEK[a], Bürde Süheyla BAYRAKTAR[a]

[a]Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

ÖZET Nanoteknoloji ve malzeme bilimi alanlarında son zamanlarda gerçekleşen ilerlemeler sayesinde, nanopartiküller ve lipozomlar gibi çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiş ve üzerine yoğun bir şekilde çalışılmıştır. İlaç taşıyıcı sistemler yüksek etkin madde yükleme kapasitesine, fizikokimyasal özelliklerinde değişiklik yapılabilmesine, sınırlı bir hedeflendirme imkânına ve stabil kalabilme gibi özelliklere sahiptir. Ancak hedeflendirme yeteneğinin az olması, kan dolaşımından hızlıca uzaklaştırılması ve yüksek toksisite göstermesi gibi nedenlerden dolayı klinikte kullanımları için hâlâ çeşitli sakıncalar vardır. Bu noktada, doğadan alınan ilhamla biyomembran temelli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Biyomembran kaplama teknolojisi, biyolojik özelliklerin sentetik taşıyıcılara aktarılmasına olanak verir. Bunun sonucunda ise immün cevapta azalma, kan dolaşımında uzun süre kalma, biyolojik çevreye cevap verebilme, doku ve organlara etkili bir hedeflendirme yapılması gibi eşsiz özelliklerin kazanılacağı düşünülmektedir. Biyomembran temelli ilaç taşıyıcı sistemlerde kamuflajın sağlanması için kan hücreleri, kök hücreleri, kanser hücreleri, virüsler ve eksozomlar gibi çok çeşitli hücre kaynakları mevcuttur. Bu derleme makalesinde, biyomembran temelli ilaç taşıyıcı sistemler ve özellikle kırmızı kan hücreleri olmak üzere membran kaynakları, avantajları ve zorlukları anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Biyomembran; ilaç taşıyıcı sistemler; kırmızı kan hücresi; nanoteknoloji; hedeflendirme

ABSTRACT With the recent advances in material science and nanotechnology, drug delivery systems such as nanoparticles and liposomes have been developed and intensively studied by researchers. Drug delivery systems provide high drug loading capacity, adjustable physicochemical properties, limited targeting and stability. However, there are still disadvantages of clinical use of drug delivery systems due to low targeting ability, rapid clearence of the drug from the bloodstream and high toxicity. In order to overcome these disadvantages, taking inspiration from the nature, biomembrane based drug delivery systems have been developed. The biomembrane-coating technology allows the transfer of biological properties to synthetic carriers. As a consequence, it is expected that it might be possible to achieve modulation of immune response, prolonged circulation, responsiveness to the biological environment and effective targeting to tissues and organs. In order to provide camouflage of biomembrane based drug delivery systems, there are various resources such as blood cells, stem cells, cancer cells, viruses and exosomes. In this review article, we investigated the features of biomembrane based drug delivery systems, membrane source, especially red blood cells based delivery systems, formulation approaches, advantages and challenges of biomembrane based drug delivery systems.

Keywords: Biomembrane; drug delivery systems; erythrocyte; nanotechnology; targeting

Birçok etkin maddenin klinikteki kullanımı; çözünürlüğünün zayıf olması, yarı ömrünün kısa olması ve terapötik etki alanı dışındaki dokularda toksisite göstermesi nedeni ile sınırlıdır. Bu problemleri aşmak için nanoteknolojinin ve polimer biliminin gelişmesiyle nanopartiküller, miseller ve lipozomlar gibi birçok ilaç taşıyıcı sistem (İTS) geliştirilmiştir.[1,2] İdeal bir İTS'nin; yüksek enkapsülasyon etkinliğine sahip olması, kan dolaşımında terapötik etkiyi sağlaması için yeterli sürede kalması, güvenli bir klirens mekanizması ile organizmadan atılması, istenilen süre boyunca tasarlandığı şekilde etkin madde salımını gerçekleştirmesi ve etkin maddenin terapötik bölge dışındaki dokulara giderek, sağlıklı hücrelerde toksik etki oluşturmasını engelleyerek etkili bir hedeflendirme yapması gerekmektedir.[3,4] Ancak geliştirilen binlerce nanopartikülün çok az bir kısmı preklinik çalışmaları başarıyla geçerek klinik test safhasına geç-

Correspondence: Canan HASÇİÇEK
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: cogan@pharmacy.ankara.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 23 Jan 2020 ***Received in revised form:*** 25 Feb 2020 ***Accepted:*** 26 Feb 2020 ***Available online:*** 29 Dec 2020

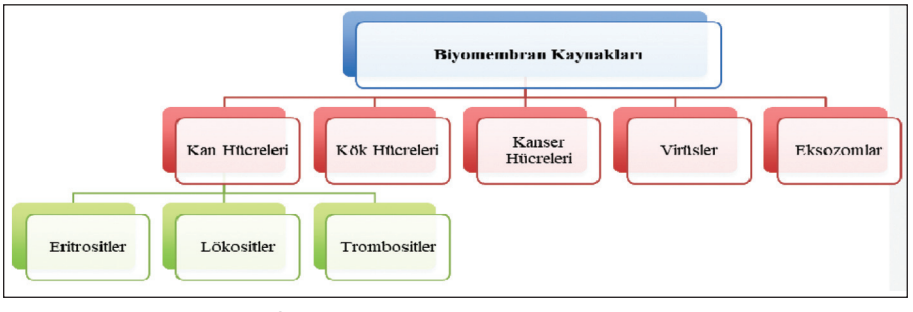
2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

miş ve yine çok az bir kısmı sağlık otoritesi onayı alarak klinik kullanıma sunulmuştur. Bu duruma neden olan ve henüz tam anlamıyla aşılamamış en önemli 2 nokta, etkili bir hedeflemenin yapılamaması ve geliştirilen İTS'nin organizma tarafından yabancı kabul edilerek hızlıca uzaklaştırılmasıdır. İTS, enjeksiyon bölgesinden hedef bölgeye kan dolaşımıyla giderken, birçok protein ve immün hücre ile karşılaşarak fagositoza duyarlı hâle getirilir ve hızlıca kan dolaşımından uzaklaştırılır. Ayrıca eğer yüzeyinde hedef hücre bölgesi tarafından tanınacağı ligandlar yoksa diğer hücreler ile etkileşime geçerek, toksisite riskini artırmaktadır. Bu problemlerden anlaşılacağı üzere partiküler sistemin yüzey özellikleri, İTS'nin terapötik etkisi ve klinik kullanım potansiyeli üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.[4] Partiküler sistemlerin yüzey özelliklerini geliştirmek için yapılan en önemli stratejilerden bir tanesi pegilasyon yöntemidir. Partiküler sistemin yüzeyinin polietilen glikol zincirleri ile kaplanması sonucu İTS'nin retiküloendotelyal sistem tarafından tanınırlığının azaltılarak, kan dolaşımında kalış süresinin artması amaçlanmıştır. Ancak pegilasyon yöntemi ile hazırlanmış İTS'ler, tekrarlı bir şekilde uygulandığında bazı hastalarda immün sistemi indüklediği ve bunun sonucunda daha hızlı elimine olduğu görülmüştür.[3,5] Bir başka seçenek olarak lipozom yapıları hücre zarına benzer yapıları nedeni ile ön plana çıkmıştır, ancak hücre zarının kompleks yapısına göre oldukça basit kalmaktadır ve arzu edilen performansı henüz sağlayamadığı görülmektedir.[1,3] Partiküler sistemler ve lipozomal yapılar, birçok avantaj sağlamalarına rağmen henüz terapötik kullanım için arzu edilen potansiyele sahip değildir. Bu nedenle kaplama materyalleri, kaplama teknolojileri ve yüzey modifikasyon stratejilerinin daha fazla araştırılmasına, geliştirilmesine ve farklı yaklaşımların değerlendirilerek gündeme gelmesine ihtiyaç vardır.

1970'li yılların başında Ihler ve ark., Gaucher hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere β-glukozidaz ve β-galaktosidaz enzimlerinin kırmızı kan hücresine enkapsülasyonunu başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir.[6] Yapılan bu çalışma, İTS teknolojisine yeni bir bakış açısı getirerek, güncel sentetik ilaç taşıyıcılara göre birçok avantaja sahip olan biyomembran esaslı İTS'lerin geliştirilmesinde öncü olmuştur.[2,7-9] Bu derleme makalesinde, biyomembran bazlı İTS'lerin sınıflandırılması yapılarak, özellikleri incelecek ve özellikle üzerinde en fazla çalışma yapılan eritrosit temelli sistemler değerlendirilecektir.

BİYOMEMBRAN ÇEŞİTLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Biyomembran bazlı İTS'ler biyogeçimli, biyoparçalanabilir, uzun süreli etkin madde salımı yapabilen, hücre özelliğine göre çeşitli hedefleme imkânları sunan ve çok çeşitli etkin madde grubu ve biyomembranla çalışma imkânı sunan biyomembran esaslı İTS'lerin geliştirilmesinde öncü olmuştur.[2,7-9] Bu sistemlerin hazırlanmasında enkapsülasyon materyali olarak; düşük molekül ağırlıklı etkin madde molekülleri, nükleotitler, peptidler, toksinler, lipozomlar ve nanopartiküller gibi çok çeşitli terapötik ajan ve biyomembran olarak Şekil 1'de görüldüğü gibi trombositler, eritrosit ve lökosit olmak üzere kan hücre membranları, kök hücre membranları, virüsler, kanser hücre membranları gibi çok çeşitli seçenek ve strateji kullanılmaktadır.[2,5,7]



ŞEKİL 1: Biyomembran kaynaklarının sınıflandırılması.[2,5,7]

KAN HÜCRELERİ

İnsan vücudu, farklı fizyolojik özeliklere sahip birçok hücreye sahiptir. Kan hücrelerine baktığımızda; kan dolaşımında uzun süreli kalabilen, belirli bölgeye göç edebilen, fizyolojik bariyerlerden geçebilen farklı hücre tipleri vardır. Ayrıca kan hücrelerinin, doğal degradasyon yolakları ve ürünleri bilinmekte, sahip oldukları hacim yüksek miktarda etkin madde yükleme imkânı sağlamakta, uygun donörden hücre alımı yapıldığında bağışıklık sistemini uyarmamakta ve sahip olduğu doğal fizyolojik özelliklerinden dolayı hedeflendirme imkânı sağlamaktadır. İTS'lerin tasarlanmasında, bu hücrelerin yapısı ve fonksiyonu değerlendirilerek, hedeflenen özelliğe en uygun olan hücre tipi seçilmelidir.[1,3] Kan hücrelerinin kullanılmasında bir diğer önemli husus ise allojenik insan kanı kullanılarak hazırlanan herhangi bir materyalin patojen riski oluşturmaması için donör seçimi, kan bağışında yapılan testler ve uygulanan yöntemler sıkı bir şekilde yönetmeliklerle kontrol edilmektedir.[1,10,11] Kan hücreleri, eritrositler, trombositler ve lökositler olmak üzere 3 farklı grupta sınıflandırılabilir. İTS'lerin tasarlanmasına yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde, en çok eritrositlerin kullanıldığı gözlenmiştir.

Eritrositler

Eritrositler, insan vücudunda en fazla bulunan hücrelerdir. Sağlıklı bir kadında yaklaşık 4,8 milyon hücre/mm^3 kan ve sağlıklı bir erkekte yaklaşık 5,4 milyon hücre/mm^3 kan eritrosit bulunmaktadır. Olgun eritrositler organel ve çekirdek içermezler, oldukça basit bir yapıya sahiptirler. Membranı çevreleyen hemoglobin sayesinde kan dolaşımında oksijen ve karbondioksit taşınmasında görev almaktadır. Eritrositler, mitokondri bulundurmadıkları için anaerobik solunum yaparlar ve taşıdıkları oksijeni kullanmazlar. Erişkin bir insanda eritrositler, eritropoetin hormonu aracılığı ile kırmızı kemik iliğinde üretilir ve bu işleme eritropoez adı verilir. Bir eritrosit, yaklaşık 120 gün boyunca kan dolaşımında yer ve zamanla dar kılcal damarlardan geçerken sıkışır, plazma membranları yırtılır ve yıpranma meydana gelir. Yıpranan eritrositler dalak ve karaciğer yani retiküloendotelyal sistem (RES) tarafından yıkılır, yıkım ürünleri organizma tarafından tekrar kullanılır. İTS hazırlamak için fare, sıçan, tavşan, tavuk, koyun, keçi, sığır, domuz ve köpek gibi hayvanlar ve insanlar eritrosit kaynağı olarak kullanılabilirler. Eritrositleri izole etmek için damar yolundan kan alınarak, heparin içeren tüplerde toplanır ve +4 ^oC'ye getirilerek en fazla 2 gün süreyle bu sıcaklıkta saklanır.[12]

Eritrositler; biyogeçimli olması, uzun süreli yaşam döngüsüne sahip olması, etkin madde farmakokinetiğini değiştirmesi, fiziksel olarak esnek yapıda olması ve elde edilmesinin kolay olması gibi sağladıkları birtakım avantajlar nedeni ile biyomembran olarak kullanım potansiyeline sahiptir.[9,13] Aşağıda İTS olarak eritrositlerin avantajları belirtilmiştir:

- Biyouyumludur ve özellikle otolog hücrelerin kullanılması ile immün sistemin uyarılması söz konusu olmaz,
- Biyoparçalanabilirdir ve parçalanma ürünleri toksik değildir. Ayrıca organizma tarafından tekrar kullanılabilir özelliktedir,
- Eritrositler partikül büyüklüğü ve şekli açısından oldukça tek düzedir,
- İntraselüler ortam nispeten inerttir,
- Endojen bileşenler tarafından etkin maddenin inaktivasyonunu engeller,
- Oldukça geniş bir aralıkta etkin madde seçim olanağı sunar,
- Etkin maddenin farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerinde modifikasyona olanak sağlar,
- Etkin madde kararlı hal plazma konsantrasyonuna ulaştığında konsantrasyonda meydana gelebilecek dalgalanmaları azaltır,
- Organizmayı, etkin maddenin toksik etkilerine karşı korur,
- Organizmanın tamamını dolaşma imkânı vardır,
- RES organlarına hedefleme imkânı sağlar,
- Sıfırıncı derece etkin madde salım kinetiği elde etmek mümkündür,
- Yüksek miktarda etkin madde yüklenmesine olanak verir,

■ Sentetik taşıyıcılara kıyasla daha uzun süreli kan dolaşımında kalır,

■ Yaşam döngüsü birkaç dk'dan birkaç aya kadar ayarlanabilir,

■ Terapötik pencereden çıkmadan dozlama sıklığını önemli derecede azaltır.[12]

Eritrosit temelli İTS'ler uzatılmış salım elde etmek, dolaşım sisteminde uzun süre kalmak ve belirli organ ya da dokulara hedeflendirme yapmak amacıyla geliştirilmiştir. Bu İTS'ler üretim yöntemine, kullanılan madde ve ön plana çıkan yaklaşıma göre hayalet eritrositler ve nanoeritrozomlar, eritrosit benzeri partiküller ve eritrosit nanotaşıyıcı kombinasyon sistemleri olmak üzere 3 ana grupta incelenebilir.[9]

a. Hayalet Eritrositler ve Nanoeritrozomlar:

Eritrositlerin, lizise uğratıldıktan sonra sadece membrandan oluşan ve orijinal şeklini koruyan kalıntıya hayalet eritrositler adı verilmektedir. Hayalet eritrositlerin iç kısmına etkin madde yüklemesi yapılarak ya da yüzeyine konjugasyon ile aktif bileşenlerin bağlanması ile enkapsülasyon gerçekleştirilir. Etkin maddenin eritrositin iç kısmında yer aldığı sistemlerde genellikte ultrason dalgaları gibi dış bir uyaran yardımı ile etkin madde salımı gerçekleştirilir.[9,12] Yapılan bir çalışmada kanser tedavisi için hazırlanan ve kan dolaşımına verilen hayalet eritrositler, tümör bölgesine uygulanan yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason uygulanması ile güçlü bir perflorit buharlaşması meydana getirerek, hayalet membranın güçsüzleşmesine ve etkin maddenin salımına neden olmuştur. Aynı zamanda yüksek biyogeçimlilik göstererek, makrofajlar tarafından tanınmasının oldukça düşük olduğu ve konvansiyonel antineoplastik tedavi yöntemlerine karşı hayalet eritrositlerin hedef bölgeye daha spesifik etki gösterdiği belirtilmiştir. Kullanılan ultrason yardımı ile görüntüleme tekniklerinin de geliştirildiği takdirde hem teşhis hem de tedavi açısından hayalet eritrositlerin oldukça büyük potansiyel taşıdığı düşünülmektedir.[14] Çok farklı alanlarda kullanılmak üzere Eryaspase (GRASPA®, Faz II) ve EryDex System (EDS-ED, Faz III) gibi çeşitli eritrosit sistemleri geliştirilmiş, patentleri alınmış ve faz çalışmalarına da başlanılmıştır.[15,16]

Hayalet eritrositlerden hareketle elde edilen bir başka tür ise nanoeritrozomlardır. İşlem hayalet eritrositlerin sonikasyon, ekstrüzyon, elektrik alan uygulamaları ile partikül boyutunun küçültülmesine dayanmaktadır. Ekstrüzyon yöntemi, en sık kullanılan ve hücresel kaybın az olduğu, partikül büyüklük dağılımının oldukça dar ve kontrol altında tutulabildiği bir yöntemdir. Aynı zamanda akışkan ve esnek bir membran yapısı sağladığı için stabilite yüksektir ve uzun süre dolaşımda kalma imkânı vardır.[9] Ayrıca nanoeritrozomları elde ederken, ortama dipalmitoil fosfatidilkolin gibi lipidlerin ilavesi ile şekil ve partikül büyüklüğü açısından daha homojen partiküller elde edilmektedir.[9,17] Ekstrüzyon işlemi için ektrüzyon cihazları kullanılmaktadır. Öncelikle sonuç ürünün, partikül büyüklüğü belirlenmeli ve hedefe uygun por büyüklüğüne sahip membran cihaza yerleştirilmelidir. Ardından hayalet eritrosit süspansiyonu cihazın şırıngasına doldurulur ve şırınga itilir. Şırınga içerisinde oluşan basınç ile hayalet eritrositler membrandan geçmeye çalışır. Bu esnada hayalet eritrositler, membran por büyüklüğüne göre parçalanarak partikül büyüklüğü küçülür ve stabil şeklini tekrar alır. Bu işlem, homojen partikül büyüklüğüne sahip bir süspansiyon elde edinceye kadar tekrarlanır.[1,18,19] Nanoeritrozomlara enzimler, peptidler, toksinler, genetik materyaller ve kontrast ajanları gibi aktif bileşenler enkapsüle edilerek karaciğer, dalak, lenfatik ganglionlar ve kanser hücrelerine hedeflendirilebilir. Ayrıca nanoeritrozomlar, intravenöz, intraperitoneal ve inhalasyon yolu gibi çeşitli yollarla organizmaya verilebilir.[9,20,21] Yapılan bir çalışmada hipotonik lizis ve ekstrüzyon yöntemleri kullanılarak hazırlanan fasudil yüklü nanoeritrozomlar, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için inhalasyon yolu ile verilmek için geliştirilmiş ve fasudilin yarı ömrünü 6-8 kat arasında artırmıştır.[16] Başka bir çalışmada ise yarı ömrü oldukça kısa olan antimalaryal etkili artesunat, nanoeritrozoma konjuge edilerek intravenöz uygulama için geliştirilmiştir. Çalışmanın sonucunda sıfır dereceli salım elde edilmiş ve farmakokinetik verilerinde gelişme gözlenmiştir.[21]

b. Eritrosit Benzeri Partiküller:

Eritrosit benzeri partikül düşüncesi, taşıyıcı sistemin damar ağında dolaşım yeteneği ve dolaşımda kalış süresinin eritrositler ile benzer yapılmasına dayanmaktadır. Bu zamana kadar hazırlanan sentetik İTS'lerin 1 ay kadar uzun bir süre kan dolaşımında

kalmadığı, oldukça kısa sürelerde dolaşımdan uzaklaştırıldığı bilinmektedir. Bu problemi aşmak için eritrosit benzeri partiküller tasarlanmış ve formülasyon geliştirmede iki temel yaklaşım öne çıkmıştır. Birincisi eritrositlerin şekli, büyüklüğü, 3 boyutlu yapısı ve elastisitesi gibi fiziksel özelliklerine benzeyen sentetik eritrositleri geliştirmektir. İkincisi ise eritrosit komponenti, hücre membranı ya da çeşitli proteinleri içeren hibrid sentetik eritrositleri tasarlamaktır.[9,13]

Eritrosit benzeri eritrositler geliştirilirken, çok çeşitli polimerik materyaller ön plana çıkmıştır. Polistiren oldukça yüksek elastisiteye sahip bir polimer olduğu için kullanımı düşünülmüş, ancak biyogeçimli olmadığı için kullanım güvenliği konusunda soru işaretleri oluşmuştur. Aynı şekilde yüksek elastisiteye sahip hidrojeller, araştırmacılar için cazip hâle gelmiştir. Eritrositlerin fiziksel özelliklerine sahip hidrojel sistemleri geliştirmek için farklı teknikler uygulanmıştır. Print® adı verilen ve ıslak olmayan şablonda, partikül üretimi tekniği ile sentetik hidrojel eritrositlerin üretimi yüksek verimlilik ve otomatik bir sistemle yapılmaktadır. Bu yöntemle hazırlanan hidrojel eritrositlerin formülasyon özelliklerine bağlı olarak, hemoglobin içererek oksijen taşıma kapasitesine sahip olma, pH'ye duyarlı etkin madde salımı ve küçük molekül ağırlıklı etkin maddelerin sentetik eritrositin iç veya dış taraf konjugasyonuna kontrol imkânı vermektedir.[22] Bir diğer yöntemde ise polielektrolitlerin partikül şablonunda tabakalandırılması ve elektrohidrodinamik jet yöntemlerinin ayrı ayrı veya birlikte kullanılmasıyla sentetik eritrositlerin üretilmesi söz konusudur. Tabakalandırma yönteminde boş polistiren küreler doğal eritrosit proteinleri ve polielektrolitler ile tabakalandırılır. Daha sonra polistiren kürelerin çözündürülmesi ile sentetik eritrositler elde edilir. Bu yöntemlerle elde edilen sentetik eritrositlerin geometrisi, elastisitesi, büyüklüğü ve oksijen taşıma kapasitesi gibi özellikleri üzerinde değişiklik yapılarak çeşitli formülasyonlar geliştirme imkânı vardır.[23]

Hibrid sentetik eritrositlerin tasarlanmasında temel olarak, İTS'lerin biyogeçimliliklerini artırarak kan dolaşımından çok hızlı bir şekilde uzaklaşmalarının engellenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla doğal eritrosit bileşenleri, İTS'lerle harmanlanarak pegilasyondan daha etkili olabilecek hibrid sistemler ortaya çıkarılmıştır. Eritrositin, organizma tarafından tanınmasını ve makrofajlar tarafından uzaklaştırılmasını engellemek amacıyla eritrosit membranında yer alan CD47 glikoproteini İTS'lerle birleştirilerek, organizma tarafından tanınırlığın artırıldığı sistemler geliştirilmiştir.[23] Yapılan bir çalışmada fagositoza duyarlılığı artırılmış polistiren nanopartikülleri, insan CD47 glikoproteini ile kaplandığı zaman fagositozu inhibe ettiği görülmüştür.[24] Bir diğer çalışmada ise paklitaksel etkin maddesi CD47 proteini ile birlikte verildiğinde, hem dolaşımda kalma süresinin hem de tümör bölgesinde lokalizasyonunun arttığı görülmüştür.[25]

c. Eritrosit-Nanotaşıyıcı Kombinasyon Sistemleri:

Lipozomlar, polimerik taşıyıcılar, dendrimerler, miseller, nanopartiküller ve diğer İTS'lerin fizikokimyasal özellikleri yüzey modifikasyonları, fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı cevap verebilen fonksiyonların geliştirilmesi ya da partikül büyüklüğü, şekil ve elastisite gibi fiziksel parametrelerin değiştirilmesi ile çeşitlendirilerek, farmasötik alanda kullanım potansiyelleri artırılmaya çalışılmaktadır. Ancak pegilasyon yönteminde olduğu gibi kan dolaşımında kalış süresi artmasına rağmen immünolojik cevap oluşturması gibi sınırlayıcı faktörler meydana gelmektedir. Nanotaşıyıcıların biyobenzerliklerini artırmak amacı ile eritrositlerle kombinasyonlarının hazırlanması düşünülmüş ve böylelikle kan dolaşımında kalış süresi, kontrollü etkin madde salımı ve hedeflendirme özellikleri daha fazla geliştirilmiştir. Nanotaşıyıcıların, eritrositlerle kombinasyonlarının hazırlanmasında eritrosit yüzeyine bağlanma ve nanotaşıyıcıların eritrosit içine enkapsülasyonu olmak üzere 2 farklı yaklaşım söz konusudur.[9,13] Nanotaşıyıcıların eritrosit içine enkapsülasyonu, genellikle osmoz temelli yöntemlerle yapılır ve eritrosit yüzeyine bağlanması fiziksel adsorbsiyon veya spesifik bağlanma, reseptör-ligand aracılı ve kimyasal konjugasyon şeklinde gerçekleşebilir. Söz konusu bağlanmalar ise şu mekanizmalarla gerçekleşebilir; i. Eritrosit membranı, diğer hücre membranları gibi hidrofobik karakterdedir ve bu nedenle yüzeyine hidrofobik partiküllerin adsorbsiyonu gerçekleşir. ii. Eritrosit yüzeyinde anyonik karakterdeki glikokaliks ve katyonik karakterdeki fosfatidilkolin sayesinde partiküller yüzey yükünden bağımsız bir şekilde adsorbe olabi-

lirler. iii. Eritrosit yüzeyine partikülün kovalent veya nonkovalent bağlanması molekül yapısı ile ilişkilidir. iv. Eritrosit yüzeyinde yer alan protein ve karbonhidrat yapıları amin ve tiyol gruplarınca zengindir, bu nedenle eritrositin biyotinlenmesi gibi çeşitli konjugasyonlara imkân sağlar.[9,13]

Nanotaşıyıcıların, eritrositlerle yüzey kamuflajının yapıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur ve fototerapi yöntemleri ile beraber uygulanabilmektedir.[26-28] Jiang ve ark., mürekkep balığından ekstre edilen ve yakın kızılötesi alanda ışığı güçlü bir şekilde absorbe edebilen doğal melanin nanopartikülleri elde etmiş ve önceden hazırlanmış hayalet eritrosit içerisine ekstrüzyon işlemi uygulanarak enkapsüle etmiş ve Melanin® RBC nanopartiküllerini elde etmiştir. Melanin RBC nanopartikülleri, melanin partiküller ile kıyaslandığında deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda dolaşımda daha uzun süre kalma ve tümör bölgesine hedeflenmede daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca tümör oluşturulmuş farelerde, tümör bölgesine lazer uygulanmış ve Melanin RBC nanopartiküllerin oldukça etkili bir şekilde tümör boyutunda küçülme sağlamıştır.[29] Başka bir çalışmada ise beyine hedeflendirme yapılmak istenmiş ve öncelikle doksorubisin yüklü PLGA nanopartikülleri hazırlanarak, ekstrüzyon yardımı ile hayalet eritrositlere yüklenmiş ve partikül boyutları küçültülmüştür. Ardından beyine hedeflendirmeyi sağlamak için beyin epitel hücrelerine yüksek afinitesi olan CDX peptidi içeren biyotin-PEG-CDX kompleksi ile birlikte inkübe edilerek, PLGA nanopartikülü içeren hayalet eritrositlerin membranına bağlanması sağlanmıştır. Yapılan farmakokinetik incelemelerde, yapılan yüzey modifikasyonunun farmakokinetik parametreleri etkilemediği görülmüştür. Aynı zamanda beyin bölgesinde tümör dokusu geliştirilen farelerin ortalama yaşam sürelerinde önemli derecede artış olduğu görülmüştür.[28] Tanı ve tedavi amacıyla kullanımı önem arz eden görüntüleme sistemlerinin geliştirilmesinde de eritrosit-nanopartikül kombinasyonları üzerinde durulmaktadır ve demir oksit nanopartikülleri, gold nanopartikülleri, indosiyanin yeşili yüklü nanopartiküller gibi farklı görüntüleme ajanı içeren partiküller, eritrosit membranı ile kamufle edilerek daha hassas ve etkili görüntülemenin yapılması amaçlanmıştır.[2,5,13] Eritrosit membranı ile kaplanmış nanotaşıyıcı sistemler, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde özellikle antibiyotik direncinin olduğu durumlarda kullanılabilirler. Direnç geliştirmiş bakteriler, salgıladıkları bazı toksinler nedeni ile makrofajlar tarafından fagositoza uğrayamazlar ve enfeksiyonun hızla gelişmesine sebep olurlar. Zhang ve ark., vankomisin içeren redoks duyarlı nanojel formülasyonu geliştirmişlerdir. Nanojel yapı, toksin inhibisyonu sağlayan TEMPO-PEG-TEMPO makromolekülü ile modifiye edilmiş eritrosit membran ile kaplanmıştır. Tasarlanan bu sistemde, yüzeyde bulunan inhibisyon makromolekülü ile bakterinin salgılamış olduğu toksinleri ekstraselüler ortamda absorbe ederek, toksinleri inhibe etmesi hedeflenmiştir. Toksin nötralizasyonu sonucunda, bakterinin fagositoz ile makrofaj alımı gerçekleşir ve eritrosit kaplı nanojel intraselüler ortamda redoks etkisiyle hızlıca etkin madde salımını gerçekleştirir. Çalışmanın sonucunda eritrosit kaplı nanojel, vankomisin çözeltisi ve redoks duyarlı olmayan nanojel ile karşılaştırıldığında daha etkili bir antibakteriyel etki gösterdiği görülmüştür.[30]

Lökositler

Lökositler, intaniye hastalıklar ve diğer yabancı maddelere karşı organizmayı koruyan bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. Lökositler fiziksel ve fonksiyonel özelliklerine göre nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfosit olmak üzere 5 farklı tiptedir. Lökositler, diğer kan hücrelerine göre oldukça farklı özelliklere sahiptir. Bunlardan birisi lökositlerin adeziv özellikleridir. İnflamasyon varlığında lökositler, endotel tabakasına selektinler aracılığıyla yapışır. Lökositlerin bu özelliklerinden yola çıkarak yüzeyine selektin (E- ve P- selektin) bağlanmış PLGA mikroküreleri geliştirilerek, lökositlerin adeziv özelliğine benzer ve hedeflendirme kapasitesi artırılmış İTS örnekleri geliştirilmiştir. Lökositlerin bir diğer özelliği ise kan damarı dışına çıkabilme özelliğidir. Özellikle tümör dokusu, lenf sistemi ve kan damarı arasında geçiş yapabilmektedir. Aslında lökositler ve tümör hücreleri kan dolaşımında yer alma, damar duvarına adezyon ve yumuşak doku inflamasyon bölgelerine göç etme gibi benzer özelliklere sahiptir. Kanserin karakteristik özelliklerinden birisi kronik inflamasyon görülmesidir ve tümör gelişim sürecinde inflamasyon hücreleri de yer almaktadır. Tümör hücreleri, löko-

sitlerle etkileşen sitokin ve kemokinleri üretmektedir ve inflamasyon bölgesinde çoğu lökosit hücreleri, tümör hücrelerinin yardımcısı olmaktadır. Örneğin makrofaj ya da fibroblast ilişkili tümör gelişiminde metastaz ya da neovaskülarizasyon gelişimi ile tümörde hızlı bir büyüme görülmektedir. Lökositler ve tümör hücrelerinin etkileşimde olma hâlleri nedeniyle kemoterapötik ajanların tümör bölgesine hedeflendirilmelerinde lökositlerin, aktif bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir.[5,7] Lökositlere etkin madde ya da taşıyıcı sistemin yüklenmesi membrana bağlanma ve hücre içine enkapsülasyon şeklinde gerçekleştirilmektedir. Membrana bağlanma, kovalent bağlanma, reseptör veya selektin aracılı, enkapsülasyon ise hipotonik ortam aracılığı ile gerçekleştirilmektedir.[7]

Lökosit benzeri İTS'ler, eritrosit benzeri İTS'ler gibi kan dolaşımında uzun süreli kalma özelliğine sahiptir. Ayrıca makrofajların kullanıldığı sistemlerde, damar dışarısına çıkma ve tümör bölgesi tarafından tanınma söz konusudur.[7] Yapılan bir çalışmada kan dolaşımında bulunan metastatik kanser hücrelerine hedeflendirme için lipozom enkapsüle edilmiş lökosit formülasyonları geliştirilmiştir. Lökosit yüzeyine, kanser hücresine adezyonu sağlaması için E-selektin ve tümör hücresinde apoptozis oluşturması için tümör nekroze edici faktör ilişkili apoptoz indükleyici protein (TRAIL), ligandı eklenmiştir. Böylelikle kan dolaşımında lökositler, kanser hücrelerine yapışıp ardından apoptozis sonucu ölümlerine yol açmaktadır. Lökositler, normal fizyolojik koşullarda kan beyin bariyerini geçemez ancak beyin metastazı söz konusu ise geçiş gerçekleşir. Bu özellikten faydalanarak lipozomal doksorubisin hazırlanmış monositlere enkapsüle edilerek, intravenöz uygulama ile verilmiş ve beyin tümör dokusunda analiz edilebilmiştir.[31,32]

Lökosit benzeri İTS'ler, cazip özelliklere sahip olmasına rağmen kullanımlarını kısıtlayan unsurlar da söz konusudur. Lökositlerin alyuvarlara oranla kanda daha az miktarda bulunması ve alt türlerinin çeşitliliği nedenlerinden dolayı hazırlanmaları zordur. Ayrıca lökosit benzeri hücrelerin, organizmaya verilmesiyle RES'e ve immün sisteme aşırı yükleme yapılması ve sonucunda organizmanın kendini dış etkenlere karşı savunmasının güçleşebileceği göz ardı edilmemelidir.[7]

Trombositler

Trombositler, megakaryositler tarafından üretilen, kanda az miktarda bulunan, çekirdeksiz, disk şeklinde ve küçük hücrelerdir. Trombositlerin yaşam döngüsü, diğer kan hücrelerine göre daha kısadır ve yaklaşık 7-10 gündür. Trombositler biyolojik olarak aktif olan çok sayıda proteinleri içermektedir. Ayrıca organizmada hasarlı olan ya da hızlı bir çoğalma gösteren bölgelere gitme eğilimindedir bu nedenle hedeflendirme açısından potansiyelleri vardır.[7]

Tam kandan trombositleri santrifüj yoluyla izole etmek zor bir işlemdir. Genellikle trombositçe zengin ya da fakir kan şeklinde elde edilir. Trombositçe zengin kandan sefaroz kolon aracılığı ile steril koşullar altında ayrılmaktadır. Trombosit içine etkin madde enkapsülasyonu veya trombosit yüzeyine bağlanması, inkübasyon ya da elektroporasyon yöntemleri ile yapılır. Trombosit yüzeyinde yer alan glikoproteinlerin adezyon, agregasyon, hemostaz ve diğer fizyolojik olaylardaki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamadığı için trombosit benzeri partikül tasarlamak güçleşmektedir.[4,7] On beş farklı trombosit membran glikoproteini içeren lipozom formunda tasarlanan plateletzomlarla yapılan çalışmada, trombositopenik sıçanlara uygulama yapılmış ve kanama süresinde %67'ye varan azalma görülmüştür. Ayrıca tek bir çeşit glikoprotein içeren plateletzoma göre 15 çeşit glikoprotein içeren plateletzomlarda kanama durdurmadaki etkinliğin daha iyi olduğu görülmüştür. Yapılan bir başka çalışmada ise glikoprotein Ia/IIa ve Ibα maddeleri ile yüzey modifikasyonu yapılan lipozomların adezyon yeteneklerinin yüksek olduğu, ancak sadece glikoprotein Ibα içeren formda önemli bir adezyon olayı görülmemiştir.[33] Trombositlerin fizyolojik faaliyetlerini gerçekleştirmesinde aracı olan glikoproteinlerin ayrı ayrı etki mekanizmalarının net bir şekilde aydınlatılamamış olması ve glikoproteinlerin sinerjik etki ile daha etkili olduğu düşünülmesi nedeniyle etkin madde ya da nanotaşıyıcıların doğrudan trombosit ile formüle edilmesi daha akılcı bulunmuştur. Trombositler, inflamasyon prosesinde önemli bir role sahip olduğu için tümör bölgesine hedeflendirmede kullanılabilir. Doksorubisin HCl yüklü trom-

bositler ile sadece doksorubisin HCl'nin etkinliği, deney hayvanları üzerinde ve laboratuvar koşullarında karşılaştırılmış ve tümör bölgesinde sitotoksisitenin trombosit formunda daha yüksek olduğu görülmüştür.[34]

Trombositlerin, elde edilmesinin zorluğu ve yaşam sürelerinin kısa olması nedeniyle trombositlerin ilaç taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmaların sayısı çok fazla değildir.

KÖK HÜCRELERİ

Mezenşimal kök hücreleri ve nöronal kök hücreleri gibi çoğu kök hücresi tipi tümör bölgesine göç etme eğilimindedir ve bu özelliklerinden dolayı tümör spesifik salım sistemi geliştirmek için kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Örneğin genetik olarak modifiye edilen kök hücreleri, kanser hücrelerinin ölümüne neden olan TRAIL interferon-β ve IL12/18 gibi çeşitli faktörlerin salımını gerçekleştirerek tümör büyümesini yavaşlatmaktadır. Kök hücrelerinin kullanıldığı bir başka yaklaşım ise partiküler sistemlerle birlikte yeni formülasyonların geliştirilmesidir. Nanopartikül yüklenmiş kök hücreleri, organizmaya verildikten sonra tümör bölgesine göç etmesi ve bu bölgede birikmeye başlaması hedeflenmekte ve bu yaklaşım "Truva Atı Yöntemi" şeklinde adlandırılmaktadır.[1]

Kök hücreleri ile formülasyonların hazırlanmasında, diğer hücre tiplerine benzer şekilde hücre içine enkapsülasyon ya da membran yüzeyine konjugasyon olmak üzere 2 temel yaklaşım vardır. İlk yönteme daha yakından bakacak olursak, altın yüklü nanopartiküller ya da altın nanorodlar geliştirilmiş ve nöronal kök hücresi tarafından fagosite edilerek enkapsülasyon gerçekleştirilmiştir. İnceleme sonucunda serbest altın partiküllerine göre kök hücre-nanopartikül sistemi kullanıldığında daha etkin bir tedavi gerçekleştirilmiştir.[35,36] İkinci yöntemle hazırlanmış örnek bir sistemde doksorubisin yüklenmiş silika nanopartiküllerin yüzeyine anti-CD73 veya anti-CD90 konjuge edilmiş ve hazırlanan bu yapı, kök hücre membranına antikor-antijen etkileşimi ile birleştirilmiştir. Bu şekilde modifiye edilmiş kök hücreler, U251 glioma tümör dokusuna hedeflenmiş ve hücre apoptozunu indükleyerek tümör metaztazını engellemiştir.[37] Kök hücre-nanopartikül kombinasyon sistemleri tümör bölgesine hedefleme dışında PET ve MRG ya da farklı hastalık durumlarına göre de farklı şekillerde geliştirilebilirler. Ancak kök hücre kullanımını kısıtlayan en önemli faktör tümörün büyümesine ve farklılaşmasına neden olabilmesidir. Bu nedenle kullanımına dikkat edilmeli ve formülasyon geliştirilirken kullanılacak kök hücre tipi dikkatle seçilmelidir.[1]

KANSER HÜCRELERİ

Kanser hücreleri hızlı çoğalma, immün sistemden kaçabilme ve homotipik hedeflenme gibi üstün yeteneklere sahiptir. Kanser hücreleri organizmadan izole edilebileceği gibi in vitro hücre kültüründe de kolayca üretilebilmektedirler. Özellikle metastaz sürecinde kanser hücrelerinin 2. bir bölgede lezyon oluşturmasında homotipik hücre yapışması ile adezyonları önemli bir faktördür. Bu agregasyon olayında kanser hücrelerinin yüzeyindeki n-kaderin, galektin-3 ve epitel hücre adezyon molekülü gibi bileşenler rol almaktadır. Bu bileşenler, partiküler sistemlerin ya da normal hücrelerin yüzey modifikasyonu ile çeşitli hedefleme stratejileri için kullanılabilirler. Aynı zamanda kanser hücre membranı ile kaplanan partiküler sistemler, immün sistemi indüklemeden etkili bir hedefleme sağlayabilirler.[5] Yapılan bir çalışmada indosiyanin yeşili enkapsüle edilmiş, PLGA çekirdekleri üretilmiş ve yüzeyi DSPE-PEG ile modifiye edilerek kanser hücre membranına enkapsüle edilmiştir. NIR floresan emisyonu ile oldukça spesifik bir tümör görüntüleme elde edilmiştir.[38] Kanser tedavisindeki en önemli problemlerden biri de etkili bir aşı sisteminin geliştirilememesidir. Kanser hücre temelli tedavi yaklaşımı aşı geliştirilmesinde de karşımıza çıkmaktadır. Adjuvan yüklü nanopartiküller kanser hücre membranı ile kombine edildiğinde, kanser hücresinin tüm yüzey antijenlerine sahip bir sistem elde edilir ve bu sistemin aşı uygulamasında etkinliği olacağı düşünülmektedir.[5]

VİRÜSLER

Virüslerin, İTS geliştirme amacıyla kullanılma fikri immün sistemden kaçabilme, ev sahibi organizmada çoğalabilme ve genetik materyal üretebilme yeteneklerinden ileri gelir. Ancak virüslerin patojenik doğasından ötürü kullanımının güvenliği ve immünejitesi hakkında kuşkular vardır. Bu nedenle genellikle virüs

benzeri sentetik İTS'lerin geliştirilmesi söz konusudur.[4] Virüs benzeri partikül geliştirmede birkaç yaklaşım vardır ve bunlardan ilki virüslerin yüzey topolojisine benzer yapıları geliştirmektir. Bu yüzey özelliğini sağlamak amacıyla yaklaşık 200 nm boyutundaki silika partikülleri yüzeyi 10 nm'lik oldukça küçük silika partikülleri ile yer yer kalınlaştırılarak, virüslerin pürüzlü yüzeyleri taklit edilmiştir. Yapılan bu işlem sonrasında elde edilen virüs benzeri partikülün, normal partiküle göre hücre içine alımında artış gözlenmiştir.[39] İkinci bir yaklaşım olarak virüslerin şekillerine benzer sistemler geliştirmektir. Bazı virüsler ipliksi hâldedir ve bu özelliklerinden dolayı mononükleer fagosit sistem tarafından tanınırlıkları düşüktür. Bu özelliği sağlayan sistemler geliştirildiği takdirde dolaşımda kalma süresinin yaklaşık 1 haftaya kadar çıkabileceği, böylelikle küresel karakterdeki partiküllere kıyasla daha etkili bir tedavi sağlayabilecekleri düşünülmüştür.[40] Başka bir strateji olarak ise virüs kapsülüne benzer yapılar geliştirilmeye çalışılmıştır çünkü virüs kapsülü, hücreye hedeflemede ve hücre içine girmede önemli bir rol almaktadır. Virüs kapsülüne bakıldığında viral polipeptidlerin kendiliğinden birleşmesi ile oluşan tek katlı küresel bir yapıdır. Bu yapıyı taklit etme amacı ile paladyum içeren nanokafesler ve PEG-PLGA blok kopolimerinden oluşan polimerzomlar geliştirilmiştir.[41,42] Virüsler, görüldüğü gibi organizma içerisinde sergilediği özellikleri nedeniyle bir İTS geliştirmek için çok uygundur. Ancak burada önemli olan, virüslerin sahip olduğu fiziksel ve biyolojik özelliklerinin iyice aydınlatılarak ve organizma içerisinde hangi mekanizmalarla etkinliğini gösterdiğinin belirlenmesidir. İTS geliştirirken, virüslerin bu cazip özellikleri göz önüne alınarak yeni sentetik virüs benzeri yapılar meydana getirilebilir.

EKSOZOMLAR

Eksozomlar, hücre membranından orijinlenen, normal ya da patolojik koşullarda üretilen, genellikle 40-100 nm arasında boyutlara sahip küçük keseciklerdir. Eksozomlar, ilk keşfedildiğinde hücreden atıkları uzaklaştırmak amacıyla üretildiği düşünülmüş, ancak zamanla hücreler arası iletişimde rolü olan nükleik asitler, proteinler, miRNA, mRNA, nükleoproteinler ve çeşitli enzimleri taşıdıkları görülmüştür. Eksozomların diğer hücreler tarafından tanınmasını sağlamak için yüzeylerinde kolesterol, sfingolipid, sfingomyelin, seramik gibi membran lipidleri yer almaktadır. Ayrıca köken aldığı hücrenin plazma membranında bulunan özgün proteinler, intraluminal proteinler, transmembran proteinler, tetraspaninler ve reseptör moleküllerini de üzerlerinde taşırlar. Bu sayede, diğer hücreler tarafından tanınmaları ve hücre içine alınmaları kolaylaşır. Eksozomlar; B ve T hücreleri, eritrositler, trombositler, lenfositler, dendritik hücreler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, epitelyal hücreler, mezenkimal kök hücreler, mast hücreleri, astrositler, retinositler, kanser hücreleri gibi vücutta bulunan çeşitli hücre tiplerinden salgılanabilir. Ayrıca kanda, idrarda, ağız içi salgıda, amniyotik sıvıda, beyin-omurilik sıvısında, eklem sıvısında, nazal salgılarda, anne sütünde, serum ve plazma dâhil bütün vücut sıvılarında bulunurlar.[1,4,43] Eksozomlar, fizyolojik koşullarda sağlıklı hücrelerden salgılandıkları gibi kanser hücreleri ve tümör ilişkili stromal hücreler tarafından da salgılanır. Eksozomlar aracılığıyla kanser hücreleri arasında otokrin, parakrin ve endokrin etkileşime olanak sağlayan yoğun bir iletişim ağı kurulmakta ve bu ağ içinde endotel hücrelerinden, immün sistem hücrelerine uzanan çok sayıda aktör yer almaktadır. Kanser hücreleri eksozomlar sayesinde immün sistemden kaçabilmekte, immün hücreleri inhibe edebilmekte, tümör mikroçevresinde anjiyogenezi artırmakta, ilaç direnci kazanmakta, invazyon ve metastaz yapma yeteneklerini elde etmektedir. Eksozomlar, yüzeylerinde veya vezikül içinde taşıdıkları onkojenik sinyal proteinleri, ligandlar, enzimler ve miRNA'lar yoluyla tümörün progresyonuna ve metastazına olanak sağlamaktadırlar.[43]

Kanser hücreleri, immün sistemden kaçmak için karmaşık stratejiler geliştirir. Bu kaçışı engellemek ve immün sistemi aktive etmek için hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiş ve kanser tedavisinde son yıllarda büyük bir aşama kaydetmiştir. Kanser hücrelerinin immün sistemden kaçışına katkı sağlayan eksozomlar, immün cevabın düzenlenmesinde kilit rol oynar. Eksozomların MHC class I ve II, FasL, TRAIL, membrana bağlı TGF-β, tümör nekrozis faktör-α, CD73, CD39, miRNA, mRNA'lar, ve NKG2D ligandları gibi immün sistem regülasyonunda önemli

rol oynayan molekülleri taşıdıkları gösterilmiştir. Eksozomlar, doğrudan NK (doğal öldürücü) hücreleri ve CD8T lenfositleri inhibe edebilirler. Kemik iliği düzeyinde veya tümör mikroçevresinde miyeloid türevli baskılayıcı hücreleri artırarak ve dendritik hücre farklılaşmasını engelleyerek de immün yanıttan kaçışa aracılık ederler. Eksozomlar, ilaç direnci gelişimine de katkıda bulunurlar. Sisplatin dirençli over kanseri hücrelerinde, duyarlı hücrelere oranla eksozom salınımının daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Eksozomlar, kanser dâhil birçok hastalığın tanı ve tedavisinde potansiyel belirteçler olma özelliği taşır. Eksozomların taşıdıkları kargo içeriklerinin (özellikle mRNA ve miRNA içeriği), hastalıkların tanısında önemli bir avantaj olacağı düşünülmektedir. Eksozomlar, salgılandıkları hücrelerin membran ve sitoplazmik özelliklerini karakteristik olarak taşırlar. Eksozomların ultra-santrifüj ve izolasyon kitleri yardımıyla vücuttaki bütün sıvılardan elde edilebilir olması, birçok hastalık için tanı aşamasını kolaylaştırıcı nitelikte belirteç eksenli araştırmaların yapılmasına yol açmıştır. Eksozomlar, doğal lipozom özelliği taşıdıkları için tedaviye yönelik araştırmalarda da önemini korumaktadır. Eksozomlar, nanoboyutta olmaları ve membranlarında taşıdıkları protein ve lipid içeriklerinden dolayı kanda rahatça dolaşabildiği gibi kan beyin bariyerini de geçebilme özelliğine sahiptir. Yapılan bazı araştırmalarda, dentritik hücre-kökenli eksozomlar (deksozom) içerisine granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) aşılandığında T hücre proliferasyonunu artırdığı ve antitümör yanıt oluşturmaya teşvik ettiği gözlenmiştir. İleri evre kolorektal kanserli hastaların değerlendirildiği Faz I klinik çalışmada, deksozomlar GM-CSF ile birlikte uygulandığında sitotoksik T lenfosit yanıtını artırarak antitümör etkiye neden olmuştur. Bir başka klinik çalışmada, küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda deksozomlar ile T hücre yanıtının artırıldığı ve bazı hastalarda hastalık progresyonunun bu sayede engellendiği bildirilmiştir. Akciğer kanseri olan fareleri GW4 869 içeren eksozomlar ile tedavi ettiklerinde, akciğer metastazının önemli ölçüde azaldığını gözlemlemişlerdir.[43]

İTS olarak kullanmak üzere organizmadan santrifüj ile eksozomlar elde edilebileceği gibi sentetik olarak eksozom benzeri yapılar da üretilebilir. Ayrıca büyük ölçekte eksozom üretmek için çeşitli yöntem ve cihazlar da geliştirilmeye başlanmıştır. Eksozomların dolaşımda stabil olabilen nanoboyutlarda bir yapı olması, permeasyon yeteneğinin yüksek olması (EPR etkisi), çok çeşitli hücrelerden salgılandığı için çok çeşitli hedefleme imkânı sağlaması ve vezikül içinde taşıdığı materyalin zenginliği ve niteliği nedeni ile İTS geliştirmek için kullanılabilecek umut vadeden yapılardır.[1,4]

SONUÇ

Biyomembran temelli İTS'lerin, hem nanoteknolojinin hem de biyobenzer olmanın vermiş olduğu imkânlar neticesinde birçok hastalığın tedavisinde kullanım potansiyeli vardır. Ancak bu potansiyellerinin değerlendirilebilmesi için öncelikle membran kaynaklarının seçimi ve temini, üretim yöntemlerinin çeşitliliği ve maliyeti, formülasyon parametreleri ve saklama koşulları konularında daha çok araştırma yapılmaya ve standardize edilmeye ihtiyaç vardır. Kişiye özgü ilaç sunma fikrine oldukça katkı sağlayacak biyomembran temelli İTS'ler, taşıdıkları zorluklara rağmen geleceğin ilacı olma adayıdır ve bu nedenle bilim insanları bu konu üzerine daha çok eğilmelidir.

Finansal Kaynak

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

Çıkar Çatışması

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

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Tan S, Wu T, Zhang D, Zhang Z. Cell or cell membrane-based drug delivery systems. Theranostics. 2015;27;5(8):863-81.[Crossref] [PubMed] [PMC]
2. Pang L, Zhang C, Qin J, Han L, Li R, Hong C, et al. A novel strategy to achieve effective drug delivery: exploit cells as carrier combined with nanoparticles. Drug Deliv. 2017;24(1):83-91.[Crossref] [PubMed]
3. Wu YW, Goubran H, Seghatchian J, Burnouf T. Smart blood cell and microvesicle-based Trojan horse drug delivery: merging expertise in blood transfusion and biomedical engineering in the field of nanomedicine. Transfus Apher Sci. 2016;54(2):309-18.[Crossref] [PubMed]
4. Parodi A, Molinaro R, Sushnitha M, Evangelopoulos M, Martinez JO, Arrighetti N, et al. Bio-inspired engineering of cell- and virus-like nanoparticles for drug delivery. Biomaterials. 2017;147:155-68.[Crossref] [PubMed]
5. Li R, He Y, Zhang S, Qin J, Wang J. Cell membrane-based nanoparticles: a new biomimetic platform for tumor diagnosis and treatment. Acta Pharm Sin B. 2018;8(1):14-22.[Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Ihler GM, Glew RH, Schnure FW. Enzyme loading of erythrocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973;70(9):2663-6.[Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Sun Y, Su J, Liu G, Chen J, Zhang X, Zhang R, et al. Advances of blood cell-based drug delivery systems. Eur J Pharm Sci. 2017;1;96: 115-28. [Crossref] [PubMed]
8. Gopal VS, Kumar AR, Usha AN, Karthik A, Udupa N. Effective drug targeting by erythrocytes as carrier systems. Cur Trends Biotechnol Pharm. 2007;1(1):18-33.[Link]
9. Gutiérrez Millán C, Bravo DG, Lanao JM. New erythrocyte-related delivery systems for biomedical applications. Drug Deliv Sci Technol. 2017;42:38-48.[Crossref]
10. Resmî Gazete (04.12.2008, Sayı: 27074) sayılı Kan ve Kan Ürünleri Yönetmeliği; 2008. p.1.[Link]
11. T.C. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. Türkiye Kan Merkezleri ve Transfüzyon Derneği. Çesa Basım Hizmetleri; 2011:1-329.
12. Gothoskar AV. Resealed erythrocytes: a review. Pharm Technol. 2004;28(3):140-55. [Link]
13. Villa CH, Anselmo AC, Mitragotri S, Muzykantov V. Red blood cells: supercarriers for drugs, biologicals, and nanoparticles and inspiration for advanced delivery systems. Adv Drug Deliv Rev. 2016;15;106(Pt A):88-103.[Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Li J, Sharkey CC, Huang D, King MR. Nanobiotechnology for the therapeutic targeting of cancer cells in blood. Cell Mol Bioeng. 2015;8(1):137-50.[Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Hammel P, Bachet JB, Portales F, Mineur L, Metges JP, De la Fouchardiére C, et al. 621PD A phase 2b of eryaspase in combination with gemcitabine or FOLFOX as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (NCT02195180). Ann Oncol. 2017;28(Suppl_5):211.[Crossref]
16. Menotta M, Biagiotti S, Orazi S, Rossi L, Chessa L, Leuzzi V, et al. In vivo effects of dexamethasone on blood gene expression in ataxia telangiectasia. Mol Cell Biochem. 2018;438(1-2):153-66.[Crossref] [PubMed]
17. Deák R, Mihály J, Szigyártó IC, Wacha A, Lelkes G, Bóta A, et al. Physicochemical characterization of artificial nanoerythrosomes derived from erythrocyte ghost membranes. Colloids Surf B Biointerfaces. 2015;1;135:225-34.[Crossref] [PubMed]
18. Dong X, Niu Y, Ding Y, Wang Y, Zhao J, Leng W, et al. Formulation and drug loading features of nano-erythrocytes. Nanoscale Res Lett. 2017;12(1):202.[Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Zhang L, Li R, Chen H, Wei J, Qian H, Su S, et al. Human cytotoxic T-lymphocyte membrane-camouflaged nanoparticles combined with low-dose irradiation: a new approach to enhance drug targeting in gastric cancer. Int J Nanomedicine. 2017;17;12:2129-42.[Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Gupta N, Patel B, Ahsan F. Nano-engineered erythrocyte ghosts as inhalational carriers for delivery of fasudil: preparation and characterization. Pharm Res. 2014;31(6):1553-65.[Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Agnihotri J, Saraf S, Singh S, Bigoniya P. Development and evaluation of anti-malarial bio-conjugates: artesunate-loaded nanoerythrosomes. Drug Deliv Transl Res. 2015;5(5):489-97.[Crossref] [PubMed]
22. Merkel TJ, Jones SW, Herlihy KP, Kersey FR, Shields AR, Napier M, et al. Using mechanobiological mimicry of red blood cells to extend circulation times of hydrogel microparticles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;11;108(2):586-91.[Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Doshi N, Zahr AS, Bhaskar S, Lahann J, Mitragotri S. Red blood cell-mimicking synthetic biomaterial particles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;22;106(51):21495-9.[Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Tsai RK, Discher DE. Inhibition of "self" engulfment through deactivation of myosin-II at the phagocytic synapse between human cells. J Cell Biol. 2008;10;180(5):989-1003.[Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Rodriguez PL, Harada T, Christian DA, Pantano DA, Tsai RK, Discher DE, et al. Minimal "self" peptides that inhibit phagocytic clearance and enhance delivery of nanoparticles. Science. 2013;22;339(6122):971-5.[Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Ren H, Liu J, Li Y, Wang H, Ge S, Yuan A, et al. Oxygen self-enriched nanoparticles functionalized with erythrocyte membranes for long circulation and enhanced phototherapy. Acta Biomater. 2017;1;59:269-82.[Crossref] [PubMed]
27. Jia HR, Jiang YW, Zhu YX, Li YH, Wang HY, Han X, et al. Plasma membrane activatable polymeric nanotheranostics with self-enhanced light-triggered photosensitizer cellular influx for photodynamic cancer therapy. J Control Release. 2017;10;255:231-41.[Crossref] [PubMed]
28. Chai Z, Hu X, Wei X, Zhan C, Lu L, Jiang K, et al. A facile approach to functionalizing cell membrane-coated nanoparticles with neurotoxin-derived peptide for brain-targeted drug delivery. J Control Release. 2017;28;264:102-11.[Crossref] [PubMed]
29. Jiang Q, Luo Z, Men Y, Yang P, Peng H, Guo R, et al. Red blood cell membrane-camouflaged melanin nanoparticles for enhanced photothermal therapy. Biomaterials. 2017;143:29-45.[Crossref] [PubMed]
30. Zhang Y, Zhang J, Chen W, Angsantikul P, Spiekermann KA, Fang RH, et al. Erythrocyte membrane-coated nanogel for combinatorial antivirulence and responsive antimicrobial delivery against Staphylococcus aureus infection. J Control Release. 2017;10;263:185-91. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Choi J, Woo H, Ju EJ, Jung J, Chung H, Park J, et al. Immunocytes as a biocarrier to delivery therapeutic and imaging contrast agents to tumors. Journal of Nanomaterials. 2012;2012:19.[Crossref]
32. Choi J, Kim HY, Ju EJ, Jung J, Park J, Chung HK, Lee JS, Lee JS, Park HJ, Song SY, Jeong SY, Choi EK. Use of macrophages to deliver therapeutic and imaging contrast agents to tumors. Biomaterials. 2012;33(16):4195-203. [Crossref] [PubMed]
33. Nishiya T, Kainoh M, Murata M, Handa M, Ikeda Y. Reconstitution of adhesive properties of human platelets in liposomes carrying both recombinant glycoproteins Ia/IIa and Ibα under flow conditions: Specific synergy of receptor-ligand interactions. Blood. 2002;100(1): 136-42.[Crossref] [PubMed]
34. Kaphingst KA, Persky S, Lachance C. How platelets safeguard vascular integrity. NIH Public Access. 2010;14(4):384-99.

35. Schnarr K, Mooney R, Weng Y, Zhao D, Garcia E, Armstrong B, et al. Gold nanoparticle-loaded neural stem cells for photothermal ablation of cancer. Adv Healthc Mater. 2013;2(7):976-82.[Crossref] [PubMed]

36. Mooney R, Roma L, Zhao D, Van Haute D, Garcia E, Kim SU, et al. Neural stem cell-mediated intratumoral delivery of gold nanorods improves photothermal therapy. ACS Nano. 2014;23;8(12):12450-60.[Crossref] [PubMed] [PMC]

37. Li L, Guan Y, Liu H, Hao N, Liu T, Meng X, et al. Silica nanorattle-doxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy. ACS Nano. 2011;27;5(9):7462-70.[Crossref] [PubMed]

38. Chen Z, Zhao P, Luo Z, Zheng M, Tian H, Gong P, et al. Cancer cell membrane-biomimetic nanoparticles for homologous-targeting dual-modal imaging and photothermal therapy. ACS Nano. 2016;22;10(11):10049-57.[Crossref] [PubMed]

39. Niu Y, Yu M, Hartono SB, Yang J, Xu H, Zhang H, et al. Nanoparticles mimicking viral surface topography for enhanced cellular delivery. Adv Mater. 2013;20;25(43):6233-7.[Crossref] [PubMed]

40. Geng Y, Dalhaimer P, Cai S, Tsai R, Tewari M, Minko T, et al. Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. Nat Nanotechnol. 2007;2(4):249-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]

41. Li D, Zhou W, Landskron K, Sato S, Kiely CJ, Fujita M, et al. Viral-capsid-type vesicle-like structures assembled from M12L24 metal-organic hybrid nanocages. Angew Chem Int Ed Engl. 2011;23;50(22):5182-7.[Crossref] [PubMed]

42. Ahmed F, Photos PJ, Discher DE. Polymersomes as viral capsid mimics. Drug Dev Res. 2006;67(1):4-14.[Crossref]

43. Ersöz E, Can OB, Uzunoğlu S. Eksozomların kanserdeki rolü. CBU-SBED. 2016;2(5):144 52.[Link]