*FABAD J. Pharm. Sci., 45, 2, 175-186, 2020*

*REVIEW ARTICLES*

# Tümöral Ekstraselüler Matriks Bileşenlerine Kemoterapötik İlaç Hedefleme

Aysel YILMAZ[*], Sevgi TAKKA[**o]

***Chemotherapeutic Drug Targeting to Tumoral Extracellular Matrix Components***

***SUMMARY***

*Cancer is one of the most important diseases of our century and it is a serious health problem caused by uncontrolled proliferation and spread of body cells. Conventional chemotherapy is one of the most important treatment methods in cancer, but it has results of significant side effects and unfavorable biodistribution. Targeted drug delivery systems are systems in which studies are underway to overcome these problems. However, most targeting strategies today focus on targeting tumor cells themselves. Therefore, untargeted tumor cells, tumor supportive cells and tumor supportive media are ignored. As an alternative approach to prevent this situation, targeting to the extracellular matrix (ECM) of the tumor is discussed. ECM is a general term for a variety of proteins and polysaccharides that act as binders in a multicellular organism that fill the cells secreted by some cells and retain cells in a defined area. Although ECM is tightly controlled during embryonic development and organ homeostasis, it becomes irregular in diseases such as cancer. It is known that the tumor-derived ECM is biochemically different compared to the normal ECM. Studies have shown that ECM components such as endothelial cells, fibroblasts, macrophages, fibronectin, laminin, tenascin contribute to tumor development and these components increase in tumoral ECM. Targeting ECM proteins by recognizing changes in ECM homeostasis that support cancer progression has become an increasingly therapeutic approach to prevent cancer progression. Today, this aproach,which simultaneously affects tumor cells, tumor supportive cells and tumor supportive media, can be useful in improving treatment effectiveness.*

***Key Words:*** *Cancer, Tumor, Extracellular matrix, Targeting to extracellular matrix, Drug delivery systems, Drug targeting*

***Tümöral Ekstraselüler Matriks Bileşenlerine Kemoterapötik İlaç Hedefleme***

***ÖZ***

*Kanser çağımızın en önemli hastalıklarından biridir ve vücut hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve yayılmasıyla oluşan ciddi bir sağlık sorunudur. Konvansiyonel kemoterapi kanserde en önemli tedavi yöntemlerinden biri olmakla birlikte önemli yan etkilerle ve istenmeyen biyodağılımla sonuçlanabilmektedir. Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler bu sorunların üstesinden gelebilmek için üzerinde çalışmaların devam ettiği sistemlerdir. Fakat günümüzde hedefleme stratejilerinin çoğunluğu tümör hücrelerinin kendisini hedeflemeye odaklanır. Bu nedenle hedeflenmeyen tümör hücreleri, tümör destekleyici hücreler ve tümör destekleyici ortam göz ardı edilmektedir. Bu durumun önüne geçebilmek için alternatif bir yaklaşım olarak tümörün ekstraselüler matriksine (extracellular matrix-ECM) hedefleme tartışılmaktadır. ECM, çok hücreli bir organizmada bazı hücreler tarafından salgılanan hücreler arasını dolduran ve tanımlanmış bir alanda hücreleri tutan bağlayıcı madde olarak işlev gören çeşitli proteinler ve polisakkaritler için kullanılan genel bir terimdir. ECM, embriyonik gelişim ve organ homeostazı sırasında sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen kanser gibi hastalıklarda düzensiz hale gelmektedir. Tümörden türetilen ECM'nin, normal ECM ile karşılaştırıldığında biyokimyasal olarak farklı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar endotel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, fibronektin, laminin, tenaskin gibi ECM bileşenlerinin tümör gelişimine katkıda bulunduğunu ve tümöral ECM'de bu bileşenlerin arttığını göstermiştir. Kanserin ilerlemesini destekleyen ECM homeostazındaki değişikliklerden faydalanarak ECM bileşenlerinin hedeflenmesi kanser ilerlemesini önlemek için giderek daha ilgi gören bir terapötik yaklaşım haline gelmiştir. Bugün tümör hücrelerini, tümör destekleyici hücreleri ve tümör destekleyici ortamı eş zamanlı olarak etkileyen bu yaklaşım, tedavi etkinliğinin iyileştirilmesinde faydalı olabilir.*

***Anahtar Kelimeler:*** *Kanser, Tümör, Ekstraselüler matriks, Ekstraselüler matrikse hedefleme, İlaç taşıyıcı sistemler, İlaç hedefleme*

*Received: 13.03.2020*
*Revised: 07.05.2020*
*Accepted: 15.05.2020*

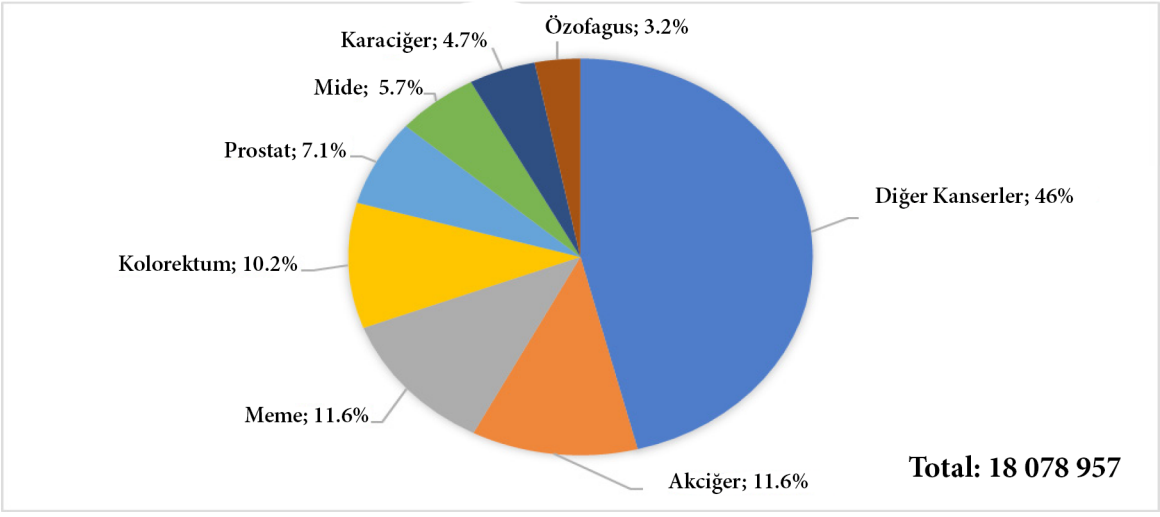
[*] ORCID: 0000-0001-8874-1521, Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330, Yenimahalle, Ankara, Türkiye
[**] ORCID: 0000-0001-6451-0497, Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

[o] Corresponding Author: Sevgi TAKKA
Phone: +90 312 2023045, E-mail: takka@gazi.edu.tr

## GİRİŞ

Çağımızın en önemli hastalıklarından biri olan kanser, vücut hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve yayılmasıyla oluşan ciddi bir sağlık sorunudur. Kanser aynı zamanda kronik inflamasyon ve hastanın bağışıklık sisteminin zayıflaması ile karakterizedir (Bashraheel et al., 2020) ve ölüme en sık neden olan hastalıklardan biridir. Yapılan araştırmalar kanserin 2018 yılında 18,1 milyon yeni vakaya ve 9,6 milyon ölüme sebep olduğunu belirtmektedir (Bray et al., 2018). Şekil 1'de, 2018 yılı verilerine göre yeni kanser vakası yüzdelerinin kanser türlerine göre dağılımı gösterilmektedir.

Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türleri iken meme, kolorektal, akciğer ve serviks kanseri kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türleridir (Bray et al., 2018). Kanser tedavisinde farklı yöntem ve tedavi yaklaşımları uygulanabilmektedir. İmmünoterapi, kemoterapi, cerrahi tedavi, radyoterapi ve hedeflenmiş tedaviler gibi çeşitli tedavi yöntemleri tek başlarına veya kombine halde kanser tedavisine yönelik kullanılabilmektedir (Bashraheel et al., 2020).




**Şekil 1.** 2018 verilerine göre dünya çapında tahmini yeni vaka yüzdeleri, tüm kanserler, her iki cinsiyet, her yaş (Bray et al., 2018).

Kemoterapi tümör hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını ve yayılmasını engellemek için antikanser ilaçlar ile yapılan tedavidir. Kemoterapinin asıl amacı kanser hücrelerini antikanser ajanlar kullanarak öldürebilmektir. Kemoterapötik ajanlar sitotoksik etkilerin yanı sıra anjiyogenezisin baskılanması ve programlı hücre ölümünün uyarılmasıyla da etkinlik gösterebilirler. Kemoterapi, radyoterapide olduğu gibi cerrahi girişim öncesinde tümörün boyutunu küçültmek üzere neoadjuvan tedavi şeklinde veya tek başına uygulanabilmektedir. Kemoterapi uygulamaları esnasında verilen ilaçlar alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, anti metabolitler, mitotik inhibitörler ve topoizomeraz inhibitörlerdir (Baykara, 2016).

Konvansiyonel kemoterapi kanserde en önemli tedavi yöntemlerinden biri olmakla birlikte önemli yan etkilerle sonuçlanabilmektedir. Örneğin kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite, hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aritmi, hipertansiyon, miyokardiyal iskemi, tromboembolizm, kalp yetmezliği, sistolik disfonksiyon veya diğer olumsuz olaylar da kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Truong et al., 2014). Bir ilacın bir hastadaki biyolojik etkileri ilacın farmakolojik özelliklerine bağlıdır. Bu etkiler, ilacın etki bölgesindeki reseptör ile etkileşimine bağlı olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, bu ilaç-hedef etkileşiminin gücü, ilaç maksimum terapötik etki ve minimum yan etkilere neden olan konsantrasyonlarda etki alanına ulaşmadığı müddetçe zayıflar (Mishra et al., 2016). Kemoterapötikler vücutta kanser hücrelerine spesifik değildir ve sağlıklı dokularda da yüksek konsantrasyonlarda bulunabilirler. Bu durum yan etkilerin şiddetli görülmesiyle sonuçlanabilir. Ayrıca düşük molekül ağırlıklı ilaçlar yüksek farmakokinetik dağılım hacmine sahiptir ve vücuttan hızla uzaklaştırılırlar. Böyle durumlarda terapötik etkinliğin sağlanabilmesi için ilacın yüksek ve tekrarlanan dozlarda uygulanması gerekir. Bu tekrarlanan ve yüksek dozlar yan etkilerin şiddetini ve görülme sıklığını artırabilir (Kumari et al., 2016). Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler bu engellerin üstesinden gelebilmek için üzerinde çalışmaların devam ettiği sistemlerdir

(Mishra et al., 2016). Konvansiyonel ilaç taşıyıcı sistemler, hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlere göre düşük çözünürlüğe ve düşük stabiliteye sahiptir, daha zayıf emilim gösterirler ve yarılanma ömürleri kısadır. Ayrıca kanser hücresine özgünlükleri düşüktür, terapötik indeksleri dardır ve yan etkileri yüksektir. Bu olumsuz durumlardan dolayı hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler konvansiyonel ilaç taşıyıcı sistemlere tercih edilmektedir (Kumar et al., 2017).

Tümör hücrelerine ilacın taşınmasını sağlamak için pasif hedefleme ve aktif hedefleme yapılmaktadır. Pasif hedefleme ilacın fizikokimyasal özelliklerine dayanmaktadır ve ilacın doğal olarak istenen organ, doku ve hücreye maksimum etkinlik gösterecek şekilde ulaşmasıdır. Tümör çevresinde damarlanma fazla olmakla birlikte zayıf lenfatik drenaj görülmektedir. Bunun nedeni fonksiyonunu kaybetmiş lenf damarlanması ve çoğalan kanser hücrelerinin lenf damarlarına baskı uygulamasıdır. Bunun sonucunda sıkı kavşaklar (tight junctions) ve endotelyal hücrelerle çevrelenmiş kanserli dokularda ve dokular arasındaki sıvılarda nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler yüksek oranda birikebilir. Tümörler gibi anjiyogenik dokulara pasif olarak hedeflenen nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler, kan damarlarından ekstravazasyona uğrayarak hastalık bölgesine ulaşır. Tümöral bölgede lenfatik drenajın da bozulmasından dolayı ilaç bu bölgede birikir. Bu senaryoya artmış permabilite ve tutunma etkisi (enhanced permeation and retention- EPR) denir (Lammers et al., 2012; Yoo et al., 2019). EPR etkisi ile, tümör vaskülatürünün yüksek geçirgenliğine dayanarak makromoleküller ve nano boyuttaki ilaç taşıyıcı sistemler, tümör interstisyel boşluğa girebiliyorken bozulmuş lenfatik drenaj bu moleküllerin orada kalmasına izin vermektedir. Fakat makromoleküllerin tersine çok düşük molekül ağırlıklı etkin maddeler difüzyonla dolaşıma dönme yeteneklerinden dolayı tümörlerde tutunamayabilirler (Torchilin, 2011).

Pasif hedeflemeye kıyasla aktif hedefleme, nano boyutlu sistemlerin doğal dağılım modelinin değiştirilmesi sonucu spesifik olarak organ, doku veya hücrelere yönlendirilmesidir. Ligand temelli aktif hedefleme nanopartiküler sistemin yüzeyindeki ligandlar ile hücre hedefi arasındaki biyolojik etkileşime dayanır. Bu tür biyolojik ligandlar genellikle hedef hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır ve bu sayede nanopartiküllerin hücresel alımı ve terapötik etkinliği artar (Muhamad et al., 2018). Bu amaçla proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler, peptitler ve küçük moleküller dahil olmak üzere çeşitli ligand türleri kullanılmıştır (Yoo et al., 2019). Ligand temelli aktif hedeflendirme haricinde, nanopartiküler sistemler istenen bölgeye pH değişikliği yapılması, sıcaklık, manyetik alan, ışık veya ses dalgalarının uygulanması ile de aktif olarak hedeflendirilebilir. Terapötik etkiyi artırmak için birden çok strateji birbirinden bağımsız olarak veya birlikte kullanılabilir (Cho et al., 2008).

Günümüzde hedefleme stratejilerinin çoğunluğu tümör hücrelerinin kendisini hedeflemeye odaklanırken bu çalışmada yeni bir yaklaşım olarak tümörün ekstraselüler matriksine (extracellular matrix- ECM) hedefleme tartışılacaktır. Bu strateji sadece tümör hücrelerini değil, aynı zamanda tümör destekleyici hücreleri de etkileyerek daha yüksek bir tedavi etkinliği ile sonuçlanabilir. Tümör destekleyici hücrelerin tümör büyümesini desteklemede önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (Raavé et al., 2018).

## TÜMÖRAL EKSTRASELÜLER MATRİKSİN YAPISI VE İŞLEVİ

Hücreler biyolojik ortamlarında nanofiber formdaki proteinlerden oluşan bir ECM içerisinde bulunurlar. ECM, çok hücreli bir organizmada bazı hücreler tarafından salgılanan hücreler arasını dolduran ve tanımlanmış bir alanda hücreleri tutan bağlayıcı madde olarak işlev gören çeşitli proteinler ve polisakkaritler için genel bir terimdir (Üçgül et al., 2018). Vücuttaki hücre ve doku fonksiyonunun en önemli düzenleyicilerinden biri olan ECM, tüm katı dokulardaki hücreleri çevreleyen karmaşık bir makromoleküler ağdır. Hücre büyümesini, göçünü, yaşam süresini, motilitesini ve farklılaşmasını düzenler (Cox and Erler, 2011). ECM hücre ve dokuya özgü değişen birçok proteinin bir araya gelmesinden oluşan ve hücreler arası sinyal iletimini sağlayan karmaşık bir yapıdır. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin mevcudiyetini düzenler ve yerel mikroçevrenin hidrasyonunu korur (Hynes, 2009). Sıkı kontrol edilen ECM homeostazı gelişim, yara iyileşmesi ve normal organ homeostazı için gereklidir. ECM ayrıca yapısal destek sağlar ve bu da organların ve dokuların karakteristik şeklini ve boyutlarını tanımlar (Cox and Erler, 2011).

Temel olarak ECM molekülleri farklı fiziksel ve biyokimyasal özelliklere sahip proteinler, glikoproteinler, proteoglikanlar ve polisakkaritler dahil olmak üzere farklı bileşenlerin geniş bir kombinasyonundan oluşur (Lu et al., 2012). Ancak her doku fibroblastlar, epitel ve yağ hücreleri, proteinler gibi farklı hücresel bileşenler arasındaki doku gelişimi sırasında ortaya çıkan dinamik etkileşimlerin sonucu spesifik bir kompozisyona sahiptir (Üçgül et al., 2018). ECM'nin ana proteinleri, yüksek asidik ve hidratlı moleküller olan kolajenler, elastin, fibronektin, lamininler, glikoproteinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar gibi proteinlerdir. Çoğu dokuda fibrin oluşturan kolajen tip I ve esas olarak kolajen tip II ECM'nin ana bileşenidir (Theocharis et al., 2016). ECM bileşenlerinden bazıları hücreler arası matrikste bulunmalarının yanı sıra hücre yüzey reseptörü olarak da görev

alırlar. Bu durum hücre-matriks etkileşimi olarak düşünüldüğünde sinyal iletiminde oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu sayede hücre içi ve hücre dışı ortam arasında ilişki kurulmuş olur (Cenan et al., 2018).

Embriyonik gelişim ve organ homeostazı sırasında sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen ECM, kanser gibi hastalıklarda düzensiz hale gelir (Lu et al., 2012). ECM'de meydana gelen düzensizlik hayatı tehdit eden patolojik durumlara neden olarak doku ve organ homeostazının ve fonksiyonunun bozulmasına sebebiyet verebilir. Örneğin, doku hasarı proteaz aktivitelerini tetikleyebilir ve sinyal moleküllerinin [dönüşüm büyüme faktörü-β (TGF-β) gibi] hızlı bir şekilde salınmasına yol açabilir. Bu durum de novo sentezi olmadan hücresel fonksiyonların hızlı ve lokal büyüme faktörü aracılı aktivasyonuna sebep olur (Cox and Erler, 2011).

Tümörlerde genellikle ödeme, yangı hücrelerine ve kan damarlarına bağlı olarak bağ dokusunda artış olur ve bu fibrotik durum ECM proteinlerinin translasyonel modifikasyonları ile karakterizedir (Egeblad et al., 2010; Pickup et al., 2014). Fibroz ve kanser birbirleriyle ilişkilidir ve temelde TGF-β gibi inflamatuar ve tümörjenik faktörlerin artan aktivitesine bağlı olarak kolajen birikimini yansıtabilir (Egeblad et al., 2010). Tümör oluşumu hem hücresel hem de çevresel ipuçlarını içeren karmaşık, dinamik ve ilerici bir süreçtir. Tümör mikroçevresi, mekanik ve biyolojik olarak aktiftir ve daha da önemlisi, sürekli ve aşamalı olarak kendini yeniler. Hücreler ve mikroçevre arasındaki etkileşimlerin maligniteyi artırabileceği iyi bilinmektedir. Ayrıca tümör hücreleri kendi yaşamları için mikroçevrelerini manipüle edebilir. Tümörden türetilen ECM'nin, normal ECM ile karşılaştırıldığında biyokimyasal olarak farklı olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmalar tümör stromasının normal stromadan daha sert olduğunu göstermiştir (Butcher et al., 2009).

Artan tümör ve doku sertliğinin çoğunluğu, artan ECM birikiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Tip I kolajen ve fibronektin, kanserde biriken en yaygın ve bol ECM bileşenleridir (Provenzano et al., 2008). Fibronektin, laminin, tenaskin, dekorin, fibromodulin, lumikan ve osteopontin gibi diğer ECM proteinlerinin de tümör gelişimine katıldığı, tümöral ECM'nin hem biyokimyasal hem de biyomekanik özelliklerini modifiye ettiği gösterilmiştir. Özellikle fibronektin ve laminin tümör hücre göçünü artıran glikoproteinlerdir (Arnold et al., 2010).

## TÜMÖRAL EKSTRASELÜLER MATRİKSİ HEDEFLEMENİN KLİNİK ÖNEMİ

ECM homeostazının düzensizliği hem fibrotik hastalıklarda hem de kanserde yaygın bir itici faktördür. Buna paralel olarak, bu hastalıkların oluşumu birbirini tetikleyebilir. Organ fibrozunun malign transformasyona neden olduğu gösterilmiştir ve kansere bağlı fibroz oluşumunun primer tümör büyümesinde ve metastazda rol oynadığı belirtilmiştir. Kanserle ilişkili ECM, bir tümörün sadece ayrılmaz bir özelliği değildir, aynı zamanda tümörün histopatolojisine ve davranışına aktif olarak katkıda bulunur. Örneğin fibroz, bir dokuyu maligniteye yatkın hale getirebilir ve bu durum kanser gelişme riskinde artışa sebep olmaktadır (Levental et al., 2009).

Tümör mikroçevresinin neredeyse tüm hücresel bileşenleri, özellikle stromal hücreler, ECM modifikasyonlarında farklı mekanizmalarla metastatik hücre çoğalmasına katkıda bulunur (Lu et al., 2012). Örneğin fibroblastlar ve miyofibroblastlar kanser ilişkili fibroblastların (cancer associated fibroblast- CAF) oluşumunu desteklerler (Walker et al., 2018). Fibroblastlar ECM proteinlerinin birikmesinden ve yeniden modellenmesinden sorumludur (Høye and Erler, 2016). Aynı zamanda pro-anjiyogenik ve anti-immünojenik faktörlerin salınması, tümör büyümesi ve metastaz için ideal bir ortam yaratırlar (Liu et al., 2019). Normal fibroblastlar kolajenler, glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler gibi ECM bileşenlerinin üretimine yardımcı olup yara iyileşmesinde ve doku onarımında rol alıyorken CAF'lar, karsinoma stromalarında ve özellikle tümör invaziv ortamında bulunurlar ve ECM proteinlerini, sitokinleri, büyüme faktörlerini, kemokinleri, hormonları ve inflamasyon proteinlerini salgılayıp kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ederler (Hanley et al., 2016).

Aynı şekilde tümör ilişkili makrofajlar (tumor associated macrophages- TAM), CAF'ların tümör destekleyici özelliklerine benzer özellikler sergilerler. Klinik çalışmalar ve deneysel fare modelleri, bu makrofajların genellikle pretümöral bir rol oynadığını, anjiyogenezisi uyardığını göstermektedir ve tümör arttırıcı faktörler üretip salgıladıkları düşünülmektedir (Noy and Pollard, 2014). Aktive edilmiş TAM'lar, interlökin-6 gibi proenflamatuar sitokinler üreterek tümör ilerlemesine katkıda bulunurlar ve kansere bağlı iltihaplanmada büyük rol oynarlar (Chanmee et al., 2014). Bununla birlikte, TAM'ların, proteolitik enzimler (MMP-2 ve MMP-9) ve matrikse bağlı proteinler üreterek tümör oluşumuna ve tümöral ECM'nin şekillenmesine doğrudan katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bir fare kolorektal kanser modelinde TAM'ların ECM kolajen liflerinin biriktirilmesi, çapraz bağlanması ve lineerleştirilmesinde rol oynadığı bulunmuştur. Böylece ECM kolajen liflerinin birikiminin sadece CAF'larla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Afik et al., 2016).

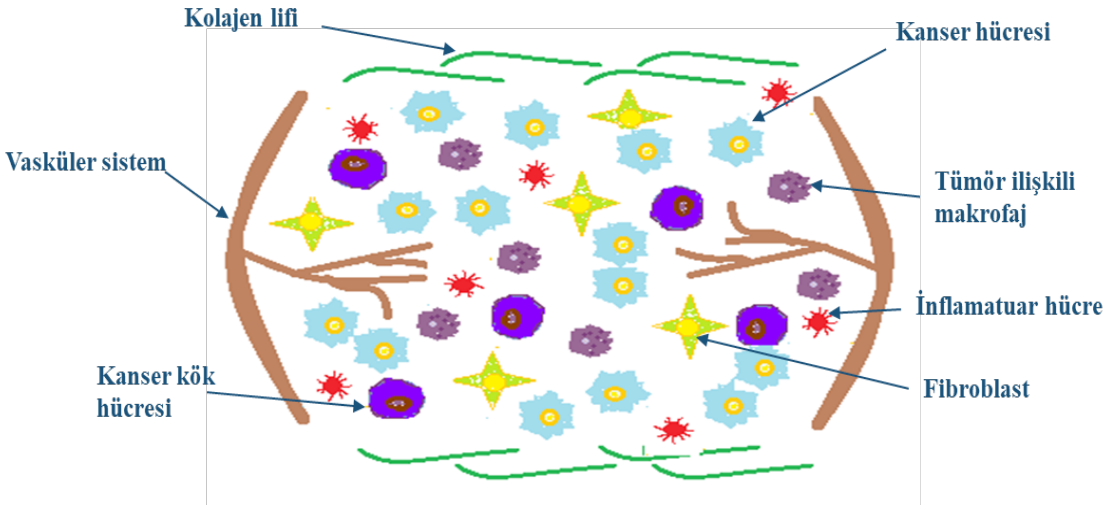
Perisitler venüllerin ve mikrovasküler yapıların

duvarı içinde bulunurlar. CAF'lar ve TAM'lar gibi birkaç ECM proteinini sentezler ve serbest bırakırlar. Perisitler tümöre ait hücrenin hayatta kalmasında birkaç farklı rol oynarlar (Paolillo and Schinelli, 2019) ve kanser mikrodamarlarının oluşumunu desteklerler. Küçük tümör damarlarından yeni oluşan endotel hücre filizleri başlangıçta perisitten yoksundur. Daha sonra bu yeni damarların etrafındaki perisitler endotel hücre çoğalmasını ve filizlenmesini azaltır ve daha büyük mikro damarların oluşumuna yol açarlar (Armulik et al., 2011).

Matriks metalloproteinaz (matrix metalloproteinase- MMP) ilişkili ECM modifikasyonları, matriks takviyesi ve interstisyel sıvı basıncında artış gibi farklı mekanizmalarla katı tümör kütlesinin büyümesini kolaylaştırarak tümör evrimini etkiler. Tümörlerde yüksek bir MMP ekspresyonu kötü prognoz ve artmış nüks riski ile ilişkilidir. MMP›lerin ECM bileşimini değiştirdiği ve kanser ilerlemesini desteklediği farklı mekanizmalarla gösterilmiştir. MMP'ler ayrıca ECM'ye gömülü büyüme faktörlerinin salınmasına katkıda bulunur. MMP'ler tarafından salınan faktörler arasındaki vasküler endotelyal büyüme faktörü, çevredeki hücrelerin proliferasyonunu uyararak yeni kan damarlarının oluşumunu teşvik ederek ve vasküler geçirgenliği artırarak vasküler homeostazda önemli bir rol oynar (Bonnans et al., 2014).

Tümörler hipoksi durumunda gerekli oksijeni sağlamak için ve besin ihtiyaçlarını karşılayabilmek için neo-vaskülarizasyonu uyarır (Zhou et al., 2006). Anjiyogenez, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılır ve endotel hücrelerinin nütrisyondan yoksun dokuya, özellikle de tümöre bitişik bölgelere doğru çoğalmasını ve göçünü içerir (Pickup et al., 2014). Tümörü çevreleyen ECM, proanjiyogenik faktörler için bir rezervuar görevi görür, endotel hücrelerinin göçü için bir kanal sağlar ve yeni endotel hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını teşvik eder (Zhou et al., 2006). Endotel hücreleri tümör büyümesinde anahtar oyuncular olarak kabul edilirler, yeni kan damarlarının oluşumu yoluyla besin maddelerinin (örn. oksijen, glikoz, vd.) tedarikini kolaylaştırır, besinlerin dokulara geçişini kontrol eder, kan akışını korur ve tümör metastazı için geçit sağlarlar (Dudley, 2012).

Tümör kök hücresi de tümör ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Bu kök hücreler tümör hücrelerinin kendi kendini yenilemesinden, farklılaşmasından sorumlu olarak kabul edilirler ve tümör oluşturma kabiliyeti olan hücrelerin alt popülasyonunu oluşturmaktadırlar (Yu et al., 2012). Şekil 2'de tümöral ECM'nin şematik bir yapısı gösterilmektedir.




**Şekil 2**. Tümöral ekstraselüler matriksin şematik yapısı (Basak et al., 2017).

Mevcut tümör hedefleme stratejilerinin bazı eksiklikleri vardır. İlk olarak interstisyel sıvı basıncı, nanotaşıyıcıların dokulara nüfuz etmesini önleyen önemli bir bariyer oluşturur. İnterstisyel boşluktaki yüksek protein içeriği, herhangi bir molekülün ekstravazasyonla girişini önleyen kolloidal bir basıncın gelişmesine neden olur. İkinci olarak katı bir tümörün iki ana bileşeni olan tümör hücreleri ve hücre dışı matriksin yoğunluğundan dolayı ilaçların interstisyel boşlukta taşınmasında önemli intratümöral heterojenite görülür. Tümörün kök hücrelerinden oluşan tümörün merkezi kısmı, tümörün diğer kısımlarına kıyasla daha az nanotaşıyıcı birikimi gösterir. EPR etkisi ile ilacın, tümörün bu merkezi kısmına girişi zayıftır, çünkü merkezi kısım, daha az vasküler sızıntı gösterir (Kumari et al., 2016). Bu heterojenlikler, mevcut

hedefleme stratejileriyle hedeflemede tümörlerde düzensiz ilaç dağılımına neden olur. Sonuçta tümör hücreleri hedefleme stratejisinden tam olarak etkilenmedikleri için çoğalmaya devam ederler. Üçüncüsü ise mevcut hedefleme stratejilerinde ECM'de bulunan tümör destekleyici hücrelerin göz ardı edilmesidir. Yukarıda da bahsedildiği gibi tümör destekleyici hücreler, tümör proliferasyonunda önemli bir yere sahiptir. Spesifik bir tümör hücresine yönelik ilaç taşıma stratejileri, diğer tümör hücrelerini, tümör kök hücrelerini, tümör destekleyici hücreleri ve tümör destekleyici ortamı etkilemeden bırakabilir ve bu nedenle tüm tümörü yok etmek ve nüksetmeyi önlemek için yeterli olmayabilir (Raavé et al., 2018).

Kanserin ilerlemesini destekleyen ECM homeostazındaki değişikliklerden faydalanarak ECM bileşenlerinin hedeflenmesi antifibrotik tedavilerin geliştirilmesi için ve kanser ilerlemesini önlemek için giderek daha ilgi gören bir terapötik yaklaşım haline gelmektedir. Bugün tümör hücrelerini ve tümör destekleyici hücreleri eş zamanlı olarak etkileyen bir strateji, tedavi etkinliğinin iyileştirilmesinde faydalı olabilir (Cox and Erler, 2011).

## TÜMÖRAL EKSTRASELÜLER MATRİKSİ HEDEFLEYEREK YAPILAN ÇALIŞMA ÖRNEKLERİ

Tümöral ECM normal ECM'den farklı özellikler sergilediği için hedefleme olanakları sağlar. Tablo 1'de bazı kanser türlerinde ekspresyonu artan ECM bileşenleri ve bu bileşenlerin tümöral ECM'deki işlevleri verilmiştir. Kemoterapötiklerin tümöral ECM'ye hedeflenmesi, bugünki hedefleme stratejilerine göre avantajlar sunabilecek umut verici bir alternatif strateji olabilir. Stratejinin, spesifik tümör hücreleri üzerindeki membrana bağlı reseptörleri hedeflemesi değil, benzersiz tümör ECM'sini hedeflemesi amaçlanmaktadır. Kemoterapötikler ECM'ye hedeflendirildiğinde heterojen tümör hücresi alt kümeleri, tümör destekleyici hücreler ve tümör kök hücreleri de dahil olmak üzere tüm tümör hücrelerine yayılabilir ve bunları etkileyebilirler (Raavé et al., 2018).

Perrino ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada küçük immünoprotein (small immunoprotein-SIP) formatında bir antikorun (F8) disülfid bağıyla maytansinoid türevi DM1'e konjuge edilmesiyle fibronektinin ekstra domen-A'sını hedefleyen bir stratejinin subkutan aşılanmış F9 murin teratokarsinom taşıyan farelerde birkaç kür içeren güçlü bir antitümör aktiviteye aracılık ettiği bulunmuştur. Fibronektin ekstra domen A ve B'nin, antikor ilaç konjugatlarının uygulanması için çekici hedefler sunduğu belirtilmiştir. Genel olarak antikor ilaç konjugatlarının antikanser etkinliğinin kanser hücreleri tarafından alımlarına bağlı olduğunun düşünüldüğü fakat, tümör mikroçevresindeki fibronektini hedefleyen antikor ilaç konjugatlarının üzerinde yapılan çalışmaların bunun gerekli olmayabileceğini gösterdiği vurgulanmıştır (Perrino et al., 2014).

Tümör damarlarındaki ve tümör stromasındaki pıhtılaşma plazma proteinlerinin anjiyogenezisi desteklemesi ve antitümör tedavisi için çekici hedefler sunmasından dolayı Wang ve arkadaşları fibronektin-fibrin kompleksine Doksorubisin (DOX)'i hedefleyerek bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada pıhtılaşma proteinlerinden fibronektin-fibrin kompleksine DOX yüklü Cys-Arg-Glu-Lys-Ala (CREKA) lizolipit içeren termosensitif lipozom (LTSL) hedeflendirilmiştir. Bir tümör güdümlü peptit olan CREKA, tümörlerde bulunan pıhtılaşma plazma proteinlerini seçici olarak tanıyan kısa bir lineer pentapeptittir. DOX-LTSL-CREKA 'nın hedefleme, salım ve antitümör aktivitesi çoklu ilaca dirençli insan meme adenokarsinomu (MCF-7 / ADR) hücre hattı taşıyan farelerde araştırılmıştır. DOX-LTSL-CREKA'nın, tümör damarlarının yanı sıra tümör stromasında da ilacı saldığı in vivo olarak değerlendirilmiştir ve tümör büyümesinde önemli inhibisyon gözlenmiştir. Ayrıca, lokal hipertermi tedavisinden sonra bu termosensitif lipozomlar tarafından salınan yüksek lokal ilaç konsantrasyonunun çoklu ilaç direncinin tedavisi için yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (Wang et al., 2015).

Yasunaga ve arkadaşlarının kolajen tip IV'ü hedefleyerek yaptıkları bir çalışmada bir monoklonal antikora ester bağıyla konjuge edilen topoizomeraz I inhibitörünün (SN 38) ECM'de yüksek konsantrasyona ulaştığı görülmüştür. Çalışmanın temel prensibi geliştirilen immüno-konjügatın tümör damarlarından seçici bir şekilde ekstravazasyona uğrayıp ECM'deki kolajen ağına bağlanması ve zamana bağlı olarak SN-38'in etkili ve sürekli salımının sağlanmasıdır. Kolajen tip IV bakımından fakir ve zengin iki tür subkütan pankreas tümörü taşıyan fareler üzerinde yapılan değerlendirmede, kolajen tip IV bakımından zengin tümörlerin neredeyse tamamen tümör büyümesi inhibisyonu gösterdiği gözlenmiştir. Kolajenin sağlıklı dokularda da ekspresyonuna rağmen, anti-kolajen tip IV immünokonjugatı ile tedavi edilen farelerde vücut ağırlığı etkilenmemiş ve karaciğer, böbrek ve kemik iliğinde toksisite gözlenmemiştir. Bu durumun diğer organlara ilaç dağılımının sınırlı olabileceğini gösterdiği sonucuna varılmıştır (Yasunaga et al., 2011).

**Tablo 1.** Bazı kanser türlerinde ekspresyonu artan ECM bileşenleri ve bu bileşenlerin tümöral ECM'deki işlevleri.

| Kanser türü | ECM bileşeni | Tümöral ECM'deki işlevi | Referans |
|---|---|---|---|
| Meme kanseri | Kolajen I, III,V | Doku sertliği, tümör oluşumu, hücre göçü, tümör invazyonu, hücre sinyal yollarında değişiklikler | (Oskarsson, 2013; Insua-Rodríguez and Oskarsson, 2016; Morris et al., 2016) |
| | Fibronektin | Hücre göçü, hücre istilası, Matriks metaloproteazların ekspresyonunun indüklenmesi, metastaz | (Fernandez-Garcia et al., 2014; Jiang et al., 2018) |
| | Laminin 332 | Hücre göçünü düzenleme, hücre istilası, metastaz | (Ioachim et al., 2002; Kwon et al., 2012) |
| | Hyalüronan | Tümör ortamındaki hidrasyon ve ozmotik dengeyi modüle ederek tümör hücresi davranışını ve kanser ilerlemesini etkileme, metastaz, tümör invazyonu | (Karousou et al., 2014) |
| | Versikan | Artmış risk ve nüks oranı, artmış tümör derecesi, invaziv hastalık ve malign görünen mikrokalsifikasyonların varlığı | (Canavese et al., 2011; Theocharis et al., 2015) |
| | Tenaskin C | Meme bezi invazyonu, metastatik nüks, tümör anjiyogenezi | (Tökes et al., 1999; Oskarsson et al., 2011; Yang et al., 2017) |
| Akciğer kanseri | Tenaskin C | Metastaz, tümör hücrelerinin akciğer parankimine ekstravazasyonu | (Sun et al., 2019) |
| | Laminin-5 | Tümör invazyonu, kötü prognozla ilişkili yüksek ekspresyon | (Yang et al., 2017) |
| | Versikan | Tümör nüksü, lenf nodu metastazı | (Pirinen et al., 2005) |
| | Fibromodulin | Anjiyogenik faktörlerin ekspresyonu | (Ao et al., 2017) |
| | Hyalüronan | Anormal proliferasyona bağlı yüksek moleküler ağırlık, normal fibroblastların kanser ilişkili fibroblastlara dönüşümüne destek | (Götte and Kovalszky, 2018) |
| Kolorektal kanser | Laminin 521 | Kanser hücresi yenilemesi ve hücre istilası, metastaz | (Qin et al., 2020) |
| | Kolajen I | Metastaz | (Wu et al., 2019) |
| | Periostin | Interlökin-6 ekpresyonu, tümör oluşumu | (Ma et al., 2020) |
| | Fibronektin | Kemorezistans, tümör oluşumu, CD133 /CD44 kolon kanseri hücrelerinin özelliklerinin korunması | (Ou et al., 2013) |
| Prostat kanseri | Spondin-2 | Biyobelirteç | (Lucarelli et al; 2013) |
| | MMP-9 | Hücre göçü, anjiyogeneziste artış, kanser hücresi istilası ve malignitenin ilerlemesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon | (Ok Atılgan et al., 2020) |
| Pankreas kanseri | Kolajen V | Hücre yayılması ve çoğalması, anjiyogenez metastaz | (Berchtold et al., 2015) |
| | Laminin | Hücre göçü, metastaz | (Ryschich et al., 2009) |
| | Fibronektin | Hücre göçü, metastaz | |
| | Kolajen IV | Hücre göçü, metastaz | |
| Ekstrahepatik kolanjiokarsinom | Laminin γ2 | Hücre istilası ve hücre göçü, kanser ilerlemesinde kötü prognoz | (Liu et al., 2014) |
| Karaciğer kanseri | Laminin-5 | Peritümöral dokularda mikrometastazı saptamak için tanısal bir belirteç, metastaz, hücre göçü | (Giannelli et al., 2003) |
| Yumurtalık kanseri | İntegrin α6β4 | Proliferatif sinyalin sürdürülmesi, tümör invazyonu ve metastazı, anjiyogenezin uyarılması | (Stewart and O'Connor, 2015) |
| | Fibronektin | Hücre istilası, hücre proliferasyonu, metastaz | (Kenny et al., 2014) |
| | Tenaskin C | Hücre göçü, tümör invazyonu | (Wilson et al., 1999) |
| | Hyalüronan | Hücre göçü ve büyümesi, metastaz, tanısal belirteç | (Anttila et al., 2000; Hiltunen et al., 2002) |
| Skuamöz hücreli karsinom | Kolajen XVII | Proliferasyon, hücre invazyonu, metastaz | (Galiger et al., 2018) |

Dal Corso ve arkadaşları göğüs, kolon, akciğer ve yumurtalık tümörleri dahil olmak üzere birçok tümörün ECM'sinde yüksek oranda eksprese edilen ve normal ECM'deki ekspresyonu neredeyse olmayan Tenascin-C'nin ekstra domen A'sına özgü olan ve tümör hücreleri tarafından alınmayan bir antikor ilaç konjugatı geliştirmişlerdir. Bu amaçla lgG (F16) antikoru, pikomolar konsantrasyon aralığında sitotoksik aktiviteye sahip güçlü bir antrasiklin türevi olan PNU159682 ile konjuge edilmiştir. A431 epidermoid karsinom hücrelerini taşıyan farelerde 2 mg/kg dozlarda ilaç verildiğinde tümörün tamamen yok edildiği

gözlenmiştir, fakat aynı zamanda kilo kaybı ve toksisite gözlenmiştir. 1 mg/kg dozlarda ilaç verildiğinde ise bu dozun tümör büyümesini durdurmak için yeterli olduğu ancak tümörü tamamen yok etmediği gözlenmiştir. Buna karşılık hiçbir akut toksisite ve kilo kaybı gözlenmemiştir (Dal Corso et al., 2017).

Kondroitin sülfat E'nin, yumurtalık kanseri stromasında bol miktarda eksprese edilmesinden ve sağlıklı stromada çok az miktarda mevcut olmasından dolayı van Der Steen ve arkadaşları kondroitin sülfat E'ye hedefleyerek yumurtalık kanseri ECM'sinde Doksorubisin yüklü bir liyofilizom (albümin bazlı biyokapsül) deposu oluşturarak yenilikçi bir anti-kanser stratejisi geliştirmeyi amaçlamışlardır. Kondroitin sülfat E'ye özgüllük gösteren tek zincirli bir antikor olan GD3G7 ile fonksiyonelleştirilmiş Doksorubisin yüklü liyofilizomların yumurtalık tümör hücrelerinin (SKOV3F7) canlılığını %30'a düşürdüğü gözlenmiştir. Doksorubisin ile yüklenen ve kondroitin sülfat E'ye karşı antikorla fonksiyonel hale getirilen albumin liyofilozomlarının yeni bir terapi sınıfına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (van der Steen et al., 2017).

Zayıf damarlanma, tümör hücrelerinin düzensiz çoğalması ve ECM bileşenlerinin yoğunluğundan dolayı tümörlerde hipoksinin görülmesi fotodinamik tedavide reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engellediği için Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fotodinamik tedavi etkinliğini artırmak için anti-fibrotik ilaç Pirfenidon yüklü fonksiyonel bir kovalent organik çerçeve bazlı nanosistem geliştirilmiş ve CT26 kolon karsinomu taşıyan farelerin ECM'sinde bol miktarda bulunan hyalüronik asit ve kolajen I'e hedeflendirilmiştir. Pirfenidon'un hyalüronik asit ve kolajen I üzerindeki etkisine bağlı olarak hyalüronik asit ve kolajen I yoğunluğu azalmış ve tümöral bölgede oksijenlenmenin arttığı gözlenmiştir. ECM yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak daha sonra enjekte edilen protoporfirin IX (PPIX) ile konjuge edilmiş nanomisellerin (NM-PPIX), tümörler tarafından alımının ve tümörlerin ışığa hassasiyetinin arttığı gözlenmiştir. Ardından farelere fotodinamik tedavi uygulanmış ve fotodinamik tedavi sonrası reaktif oksijen türlerinin oluşumunun artışına bağlı olarak antitümöral etkinliğin arttığı gözlenmiştir (Wang et al., 2020)

## SONUÇ

Tümör oluşumuna bağlı olarak gelişen interstisyel sıvı basıncı, nanotaşıyıcıların dokulara nüfuz etmesini önler. Ayrıca solid yapıdaki tümörün iki ana bileşeni olan tümör hücreleri ve hücre dışı matriksin yoğunluğundan dolayı ilaçların interstisyel boşlukta taşınmasında önemli intratümöral heterojenite görülür. Artan interstisyel sıvı basıncı ve heterojenlikler, mevcut hedefleme stratejileriyle hedeflemede tümörlerde düzensiz ilaç dağılımına neden olur ve tümör hücrelerinin hedefleme stratejisinden etkilenmemelerine sebep olur. Diğer taraftan mevcut hedefleme stratejilerinde, ECM'de bulunan tümör destekleyici hücrelerin göz ardı edilmesi ve ilacın sadece spesifik bir tümör hücresine yönelik taşınması diğer tümör hücrelerini, tümör kök hücrelerini, tümör destekleyici hücreleri ve tümör destekleyici ortamı etkilemeden bırakabilir. Bu nedenle mevcut hedefleme stratejileri tüm tümörü yok etmek ve tümörün tekrarını önlemek için yeterli olmayabilir. Kemoterapötiklerin tümör ECM'sine hedeflendirilmesi alternatif bir tedavi stratejisi olabilir ve tedavi sonucunu iyileştirebilir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

Afik, R., Zigmond, E., Vugman, M., Klepfish, M., Shimshoni, E., Pasmanik-Chor, M., … Varol, C. (2016). Tumor macrophages are pivotal constructors of tumor collagenous matrix. *The Journal of Experimental Medicine, 213*(11), 2315-2331. https://doi.org/10.1084/jem.20151193

Anttila, M. A., Tammi, R. H., Tammi, M. I., Syrjänen, K. J., Saarikoski, S. V., Kosma, V. M. (2000). High levels of stromal hyaluronan predict poor disease outcome in epithelial ovarian cancer. *Cancer Research, 60*(1), 150-155. Retrieved from https://cancerres.aacrjournals.org/

Ao, Z., Yu, S., Qian, P., Gao, W., Guo, R., Dong, X., … Qian, G. (2017). Tumor angiogenesis of SCLC inhibited by decreased expression of FMOD via downregulating angiogenic factors of endothelial cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 87*, 539-547. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.110

Armulik, A., Genové, G., Betsholtz, C. (2011). Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Developmental Cell, 21*(2), 193-215. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.07.001

Arnold, S. A., Rivera, L. B., Miller, A. F., Carbon, J. G., Dineen, S. P., Xie,Y., … Brekken, R. A. (2010). Lack of host SPARC enhances vascular function and tumor spread in an orthotopic murine model of pancreatic carcinoma. *Disease Models & Mechanisms, 3*(1-2), 57-72. doi:10.1242/dmm.003228

Basak, U., Dutta, A., Dutta Chowdhury, D., Bhattacharya, A., Banerjee, S., Khan, P., Das, T. (2017). Deciphering the cancer puzzle: cancer stem cells being the pivotal piece. *Journal of Stem Cell Research and Transplantation, 4*(1), 1025. Retrieved from https://austinpublishinggroup.com/stem-cell-research-transplantation/index.php

Bashraheel, S. S., Domling, A., Goda, S. K. (2020). Update on targeted cancer therapies, single or in combination, and their fine tuning for precision medicine. *Biomedicine&Pharmacotherapy, 125,* 110009. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110009

Baykara, O. (2016). Kanser tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 5*(3), 154-165. doi: 10.5505/bsbd.2016.93823

Berchtold, S., Grünwald, B., Krüger, A., Reithmeier, A., Hähl, T., Cheng, T., … Esposito, I. (2015). Collagen type V promotes the malignant phenotype of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Letters, 356*(2PtB), 721-732. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.10.020

Bonnans, C., Chou, J., Werb, Z. (2014). Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 15*(12), 786-801. doi: 10.1038/nrm3904

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68,* 394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492

Butcher, D. T., Alliston, T., Weaver, V. M. (2009). A tense situation: forcing tumour progression. *Nature Reviews Cancer, 9*(2), 108-122. doi: 10.1038/nrc2544

Canavese, G., Candelaresi, G., Castellano, I., Mano, M. P. (2011). Expression of proteoglycan versican in in situ breast lesions: relations between stromal changes, histotype, and invasion. *Pathology, Research and Practice, 207*(2), 97-103. https://doi.org/10.1016/j.prp.2010.10.009

Cenan, R. S., Ergin, E., Ekici, Y., Ataç, F. B. (2018). Ekstraselüler Matriksin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 7*(3), 251-260. doi: 10.5336/pharmsci.2018-60599

Chanmee, T., Ontong, P., Konno, K., Itano, N. (2014). Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel), 6*(3), 1670-1690. https://doi.org/10.3390/cancers6031670

Cho, K., Wang, X., Nie, S., Chen, Z. G., Shin, D. M. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical Cancer Research, 14*(5), 1310-1316. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1441

Cox, T. R., Erler, J. T. (2011). Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Disease Models & Mechanisms, 4,* 165-178. doi: 10.1242/dmm.004077

Dal Corso, A., Gébleux, R., Murer, P., Soltermann, A., Neri, D. (2017). A non-internalizing antibody-drug conjugate based on an anthracycline payload displays potent therapeutic activity in vivo. *Journal of Controlled Release, 264,* 211-218. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.08.040

Dudley, A. C. (2012). Tumor endothelial cells. *Cold Spring Harbor Perspective Medicine, 2*(3), a006536. doi: 10.1101/cshperspect.a006536

Egeblad, M., Rasch, M. G., Weaver, V. M. (2010). Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution. *Current Opinion in Cell Biology, 22*(5), 697-706. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2010.08.015

Fernandez-Garcia, B., Eiró, N., Marín, L., González-Reyes, S., González, L. O., Lamelas, M. L., Vizoso, F. J. (2014). Expression and prognostic significance of fibronectin and matrix metalloproteases in breast cancer metastasis. *Histopathology, 64*(4), 512-522. https://doi.org/10.1111/his.12300

Galiger, C., Löffek, S., Stemmler, M. P., Kroeger, J. K., Mittapalli, V. R., Fauth, L., … Franzke, C. W. (2018). Targeting of cell surface proteolysis of collagen XVII ımpedes squamous cell carcinoma progression. *Molecular Therapy : The Journal of the American Society of Gene Therapy, 26*(1), 17-30. https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.09.022

Giannelli, G., Fransvea, E., Bergamini, C., Marinosci, F., Antonaci, S. (2003). Laminin-5 chains are expressed differentially in metastatic and nonmetastatic hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 9*(10Pt1), 3684-3691. Retrieved from https://clincancerres.aacrjournals.org/

Götte, M., Kovalszky, I. (2018). Extracellular matrix functions in lung cancer. *Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology, 73,* 105-121. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.018

Hanley, C. J., Noble, F., Ward, M., Bullock, M., Drifka, C., Mellone, M., … Thomas, G. J. (2016). A subset of myofibroblastic cancer-associated fibroblasts regulate collagen fiber elongation, which is prognostic in multiple cancers. *Oncotarget, 7*(5), 6159-6174. https://doi.org/10.18632/oncotarget.6740

Hiltunen, E. L., Anttila, M., Kultti, A., Ropponen, K., Penttinen, J., Yliskoski, M., … Kosma, V. M. (2002). Elevated hyaluronan concentration without hyaluronidase activation in malignant epit-

helial ovarian tumors. *Cancer Research, 62*(22), 6410-6413. Retrieved from https://cancerres.aacrjournals.org/

Høye, A. M., Erler, J. T. (2016). Structural ECM components in the premetastatic and metastatic niche. *American Journal of Physiology. Cell Physiology, 310*(11), 955-967. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00326.2015

Hynes, R. O. (2009). Extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science, 326*(5957), 1216-1219. https://doi.org/10.1126/science.1176009

Insua-Rodriguez, J., Oskarsson, T. (2016). The extracellular matrix in breast cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews, 97*, 41-55. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.017

Ioachim, E., Charchanti, A., Briasoulis, E., Karavasilis, V., Tsanou, H., Arvanitis, D. L., …Pavlidis, N. (2002). Immunohistochemical expression of extracellular matrix components tenascin, fibronectin, collagen type IV and laminin in breast cancer: their prognostic value and role in tumour invasion and progression. *Europen Journal of Cancer, 38*(18), 2362-2370. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00210-1

Jiang, K., Song, X., Yang, L., Li, L., Wan, Z., Sun, X., … Zhang, Z. (2018). Enhanced antitumor and antimetastasis efficacy against aggressive breast cancer with a fibronectin-targeting liposomal doxorubicin. *Journal of Controlled Release, 271,* 21-30. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.026

Karousou, E., D'Angelo, M. L., Kouvidi, K., Vigetti, D., Viola, M., Nikitovic, D., … Passi, A. (2014). Collagen VI and hyaluronan: the common role in breast cancer. *BioMed Research İnternational, 2014,* 606458. https://doi.org/10.1155/2014/606458

Kenny, H. A., Chiang, C. Y., White, E. A., Schryver, E. M., Habis, M., Romero, I. L., … Lengyel, E. (2014). Mesothelial cells promote early ovarian cancer metastasis through fibronectin secretion. *The Journal of Clinical İnvestigation, 124*(10), 4614-4628. https://doi.org/10.1172/JCI74778

Kumar, A., Nautiyal, U., Kaur, C., Goel, V., Piarchand, N. (2017). Targeted drug delivery system: current and novel approach. *International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research, 5*(2), 448-454. Retrieved from http://www.ijpmr.org/

Kumari, P., Ghosh, B., Biswas, S. (2016). Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *Journal of Drug Targeting, 24*(3), 179-191. https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1051049

Kwon, S. Y., Chae, S. W., Wilczynski, S. P., Arain, A., Carpenter, P. M., Philip, M. (2012). Laminin 332 expression in breast carcinom. *Applied İmmunohistochemistry & Molecular Morphology : AIMM, 20*(2), 159-164. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182329e8f

Lammers, T., Kiessling, F., Hennink, W. E., Storm, G. (2012). Drug targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. *Journal of Controlled Release, 161*(2), 175-187. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.09.063

Levental, K. R., Yu, H., Kass, L., Lakins, J. N., Egeblad, M., Erler, J. T., … Weaver, V. M. (2009). Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell, 139*(5), 891-906. https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.027

Liu, T., Zhou, L., Li, D., Andl, T., Zhang, Y. (2019). Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 7,* 60. https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00060

Liu, W., Tian, F., Jiang, P., Zhao, X., Guo, F., Li, X., Wang, S. (2014). Aberrant expression of laminin γ2 correlates with poor prognosis and promotes invasion in extrahepatic cholangiocarcinoma. *The Journal of Surgical Research, 186*(1), 150-156. https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.09.008

Lu, P., Weaver, V. M., Werb, Z. (2012). The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *Journal of Cell Biology, 196*(4), 395-406. https://doi.org/10.1083/jcb.201102147

Lucarelli, G., Rutigliano, M., Bettocchi, C., Palazzo, S., Vavallo, A., Galleggiante, V., … Ditonno, P. (2013). Spondin-2, a secreted extracellular matrix protein, is a novel diagnostic biomarker for prostate cancer. *The Journal of Urology, 190*(6), 2271-2277. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.004

Ma, H., Wang, J., Zhao, X., Wu, T., Huang, Z., Chen, D., … Ouyang, G. (2020). Periostin promotes colorectal tumorigenesis through ıntegrin-FAK-Src pathway-mediated YAP/TAZ activation. *Cell Reports, 30*(3), 793-806. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.075

Mishra, N., Pant, P., Porwal, A., Jaiswal, J., Samad, M. A., Tiwari, S. (2016). Targeted drug delivery: a review. *American Journal of PharmTech Research, 6*(1),1-24. Retrieved from http://www.ajptr.com/

Morris, B. A., Burkel, B., Ponik, S. M., Fan, J., Condeelis, J. S., Aguire-Ghiso, J. A., … Keely, P. J. (2016). Collagen matrix density drives the metabolic shift in breast cancer cells. *EBioMedicine, 13,* 146–156. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.012

Muhamad, N., Plengsuriyakarn, T., Na-Bangchang, K. (2018). Application of active targeting nanoparticle delivery system for chemotherapeutic drugs and traditional/herbal medicines in cancer therapy: a systematic review. *International Journal of Nanomedicine, 13*, 3921-3935. https://doi.org/10.2147/IJN.S165210

Noy, R., Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity, 41*(1), 49-61. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.010

Ok Atılgan, A., Özdemir, B. H., Yılmaz Akçay, E., Tepeoğlu, M., Börcek, P., Dirim, A. (2020). Association between focal adhesion kinase and matrix metalloproteinase-9 expression in prostate adenocarcinoma and their influence on the progression of prostatic adenocarcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology, 45,* 151480. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151480

Oskarsson, T. (2013). Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis. *The Breast, 22*(2), 66-72. https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.012

Oskarsson, T., Acharyya, S., Zhang, X. H., Vanharanta, S., Tavazoie, S. F., Morris, P. G., … Massagué, J. (2011). Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nature Medicine, 17*(7), 867-874. doi:10.1038/nm.2379

Ou, J., Deng, J., Wei, X., Xie, G., Zhou, R., Yu, L., Liang, H. (2013). Fibronectin extra domain A (EDA) sustains CD133(+)/CD44(+) subpopulation of colorectal cancer cells. *Stem Cell Research, 11*(2), 820-833. https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.05.009

Paolillo, M., Schinelli, S. (2019). Extracellular matrix alterations in metastatic processes. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(19), 4947. https://doi.org/10.3390/ijms20194947

Perrino, E., Steiner, M., Krall, N., Bernardes, G. J., Pretto, F., Casi, G., Neri, D. (2014). Curative properties of noninternalizing antibody-drug conjugates based on maytansinoids. *Cancer Research, 74*(9), 2569-2578. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2990

Pickup, M. W., Mouw, J. K., Weaver, V. M. (2014). The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *EMBO Reports, 15*(12), 1243-1253. https://doi.org/10.15252/embr.201439246

Pirinen, R., Leinonen, T., Böhm, J., Johansson, R., Ropponen, K., Kumpulainen, E., Kosma, V. M. (2005). Versican in nonsmall cell lung cancer: relation to hyaluronan, clinicopathologic factors, and prognosis. *Human Pathology, 36*(1), 44-50. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.10.010

Provenzano, P. P., Inman, D. R., Eliceiri, K. W., Knittel, J. G., Yan, L., Rueden, C.T., … Keely, P. J. (2008). Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression. *BMC Medicine, 6,* 11. doi:10.1186/1741-7015-6-11

Qin, Y., Shembrey, C., Smith, J., Paquet-Fifield, S., Behrenbruch, C., Beyit, L. M., … Hollande, F. (2020). Laminin 521 enhances self-renewal via STAT3 activation and promotes tumor progression in colorectal cancer. *Cancer Letters, 476*, 161–169. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.026

Raavé, R., Kuppevelt, T. H., Daamen, F. W. (2018). Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. *Journal of Controlled Release, 274,* 1-8. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.01.029

Ryschich, E., Khamidjanov, A., Kerkadze, V., Büchler, M. W., Zöller, M., Schmidt, J. (2009). Promotion of tumor cell migration by extracellular matrix proteins in human pancreatic cancer. *Pancreas, 38*(7), 804-810. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181b9dfda

Stewart, R. L., O'Connor, K. L. (2015). Clinical significance of the integrin α6β4 in human malignancies. *Laboratory İnvestigation; a Journal of Technical Methods and Pathology, 95*(9), 976-986. doi:10.1038/labinvest.2015.82

Sun, Z., Velázquez-Quesada, I., Murdamoothoo, D., Ahowesso, C., Yilmaz, A., Spenlé, C., … Orend, G. (2019). Tenascin-C increases lung metastasis by impacting blood vessel invasions. *Matrix Biology : Journal of the International Society for Matrix Biology, 83,* 26-47. https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.07.001

Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., Karamanos, N. K. (2016). Extracellular matrix structure. *Advanced Drug Delivery Reviews, 97,* 4-27. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001

Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Neill, T., Multhaupt, H. A., Hubo, M., Frey, H., … Karamanos, N. K. (2015). Insights into the key roles of proteoglycans in breast cancer biology and translational medicine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1855*(2), 276-300. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.006

Torchilin, V. (2011). Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. *Advanced Drug Delivery Reviews, 63*(3), 131-135. https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.03.011

Tökés, A. M., Hortoványi, E., Kulka, J., Jäckel, M., Kerényi, T., Kádár, A. (1999). Tenascin expression and angiogenesis in breast cancers. *Pathology, Research and Practice, 195*(12), 821-828. https://doi.org/10.1016/S0344-0338(99)80104-6

Truong, J., Yan, A. T., Cramarossa, G., Chan, K. K. (2014). Chemotherapy-ınduced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Canadian Journal of Cardiology, 30*(8), 869-878. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.029

Üçgül, İ., Aras, S., Elibüyük, U. (2018). Ekstraselüler matris yapısı ve görevleri. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi, 23*(1), 295-310. https://doi.org/10.17482/uumfd.327376

Van der Steen, S. C., Raavé, R., Langerak, S., van Houdt, L., van Duijnhoven, S. M., van Lith, S. A. … van Kuppevelt, T. H. (2017). Targeting the extracellular matrix of ovarian cancer using functionalized, drug loaded lyophilisomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 113,* 229-239. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.010

Walker, C., Mojares, E., del Río Hernández, A. (2018). Role of Extracellular matrix in development and cancer progression. *International Journal of Molecular Sciences, 19*(10), 3028. https://doi.org/10.3390/ijms19103028

Wang, C., Wang, X., Zhong, T., Zhao, Y., Zhang, W. O., Ren, W., … Zhang, Q. (2015). The antitumor activity of tumor-homing peptidemodified thermosensitive liposomes containing doxorubicin on McF-7/aDr: *in vitro* and in vivo. *International Journal of Nanomedicine, 10*(1), 2229–2248. https://doi.org/10.2147/IJN.S79840

Wang, S. B., Chen, Z. X., Gao, F., Zhang, C., Zou, M. Z., Ye, J. J., …Zang, X. Z. (2020). Remodeling extracellular matrix based on functional covalent organicframework to enhance tumor photodynamic therapy. *Biomaterials, 234,* 119772. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119772

Wilson, K. E., Bartlett, J. M., Miller, E. P., Smyth, J. F., Mullen, P., Miller, W. R., Langdon, S. P. (1999). Regulation and function of the extracellular matrix protein tenascin-C in ovarian cancer cell lines. *British Journal of Cancer, 80*(5-6), 685-692. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690410

Wu, X., Cai, J., Zuo, Z., Li, J. (2019). Collagen facilitates the colorectal cancer stemness and metastasis through an integrin/PI3K/AKT/Snail signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 114,* 108708. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108708

Yang, L., Teng, Y., Han, T. P., Li, F. G., Yue, W. T., Wang, Z. T. (2017). Clinical significance of fascin-1 and laminin-5 in non-small cell lung cancer. *Genetics and Molecular Research : GMR, 16*(2), 10.4238/gmr16029617. http://dx.doi.org/10.4238/gmr16029617

Yang, Z., Ni, W., Cui, C., Fang, L., Xuan, Y. (2017). Tenascin C is a prognostic determinant and potential cancer-associated fibroblasts marker for breast ductal carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology, 102*(2), 262-267. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.02.012

Yasunaga, M., Manabe, S., Tarin, D., Matsumura, Y. (2011). Cancer-stroma targeting therapy by cytotoxic ımmunoconjugate bound to the collagen 4 network in the tumor tissue. *Bioconjugate Chemistry, 22*(9), 1776-1783. https://doi.org/10.1021/bc200158j

Yoo, J., Park, C., Yi, G., Lee, D., Koo, H. (2019). Active targeting strategies using biological ligands for nanoparticle drug delivery systems. *Cancers, 11*(5), 640. https://doi.org/10.3390/cancers11050640

Yu, Z., Pestell, T. G., Lisanti, M. P., Pestell, R. G. (2012). Cancer Stem Cells. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 44*(12), 2144–2151. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.08.022

Zhou, J., Schmid, T., Schnitzer, S., Brüne, B. (2006). Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Letters, 237*(1), 10-21. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.028