DERLEME REVIEW

DOI: 10.5336/pharmsci.2021-86197

Nükleer Tıpta Teranostik Uygulamalar: Geleneksel Derleme

Theranostic Applications in Nuclear Medicine: Traditional Review

Hayriye OKŞAŞ[a], Meliha EKİNCİ[a], Derya İLEM ÖZDEMİR[a]

[a]Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi ABD, İzmir, Türkiye

ÖZET Teranostik terimi, "therapy" ve "diagnostics" kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşmuş ve ilk olarak Funkhouser tarafından kullanılmış yeni bir alandır. Teranostikler, genel anlamıyla hastalık yönetim sürecindeki tanısal yöntemlerin ve tedavi yönteminin bir arada uygulanmasını ifade eden bir kavramdır. Günümüzde uzayan yaşam süresi ve kronik hastalıkların artması ile yeni ilaç teknolojilerinde yaşanan gelişmelerin önemi de gün geçtikçe artmaktadır. Bu yeni ilaç sistemlerinden biri olan ve başta kanser hastalığı olmak üzere birçok hastalığın tanısında veya tedavisinde umut veren kullanımı ile yenilikçi bir yaklaşım sunan teranostikler sayesinde tanısal testlerden elde edilen sonuçlarla hedefe özgü tedavi sistemi birleştirilebilmekte ve böylece kişiselleştirilmiş tıp alanında uygulamalar yapılabilmektedir. Teranostik sistemlerin kullanımı sayesinde hastalıkların tanısı konulabilmekte ve tedavisi uygulanabilmektedir. Bunların yanı sıra hasta tarafından tedaviye verilen cevabın izlenmesi, uygulanan ilaçların etkinliğinin ve güvenliğinin artırılması da amaçlanmaktadır. Teranostik sistemler oldukça yenilikçi bir kavram olup, üzerinde yoğun bir şekilde araştırmalar yapılan güncel konulardan bir tanesidir. Bu derlemede, teranostiklerin manyetik rezonans görüntüleme, optik görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri (pozitron emisyon tomografisi ve tek foton emisyon tomografisi) gibi görüntüleme sistemlerinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar incelenerek örneklendirilmiştir. Ayrıca teranostiklerin kullanılabileceği nükleer onkoloji, enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve nöroinflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyon hastalıkları gibi hastalıklara göre sınıflandırılması yapılarak, teranostiklere genel bir bakış sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Teranostik nanotıp; radyofarmasötikler; tanısal görüntüleme; kanser; kişiselleştirilmiş tıp

ABSTRACT The term theranostic is a new field that was formed by combining the words "therapy" and "diagnostics" and was first used by Funkhouser. Theranostics is a concept that expresses the application of diagnostic and treatment methods in the disease management process in general terms. Today, the importance of developments in new drug technologies is increasing day by day with the prolonged life expectancy and the increase in chronic diseases. Thanks to the theranostics, which is one of these new drug systems and offers an innovative approach with its promising use in the diagnosis or treatment of many diseases, especially cancer, the results obtained from diagnostic tests can be combined with a target-specific treatment system, and thus applications can be made in the field of personalized medicine. Thanks to the use of theranostic systems, diseases can be diagnosed and treated. In addition to these, it is also aimed to monitor the response given by the patient to the treatment and to increase the effectiveness and safety of the drugs administered. In this review, studies on the use of theranostics in imaging systems such as magnetic resonance imaging, optical imaging, computed tomography, ultrasonography and nuclear medicine imaging methods (positron emission tomography and single photon emission tomography) are examined and exemplified. In addition, an overview of theranostics is provided by classifying them according to diseases such as nuclear oncology, infectious diseases, neurodegenerative diseases and neuroinflammation, cardiovascular diseases and inflammatory diseases in which theranostics can be used.

Keywords: Theranostic nanomedicine; radiopharmaceuticals; diagnostic imaging; cancer; personalized medicine

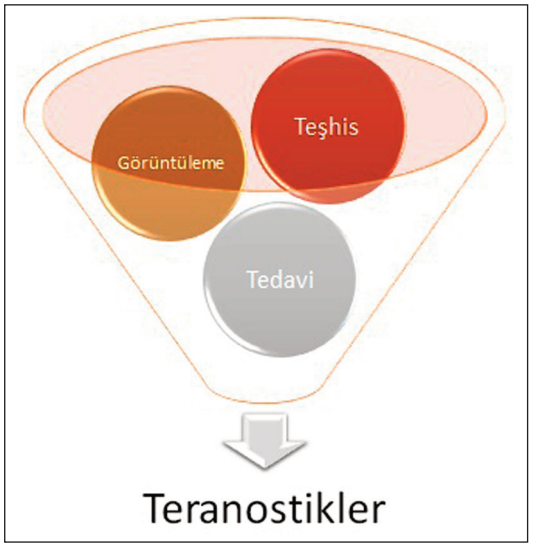
"Therapy" ve "diagnostics" kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşan "teranostik" terimi, genel anlamıyla hastalık yönetim sürecindeki tanı ve tedavi yönteminin birleştirilmesidir.[1-3] Teranostik terimi, ilk olarak Funkhouser tarafından kullanılmıştır.[4] Teranostik ajanlar, çoğunlukla onkolojide kullanılmakla beraber diğer hastalıkların tanı ve tedavisinde de kullanılmaktadır. İyot-131'in (I-131), hem tiroit hastalıklarının hem de tiroit kanserlerinin tanı ve tedavisinde kullanımı, teranostiklerin kanser ve kanser dışı hastalıklarda kullanımına bir örnektir. Tanı ve tedavi yönteminin birleştirilmesiyle oluşturulan teranostik yaklaşımlar, tanıdan elde edilen sonuçlarla hedefe özgü tedaviyi birleştirir ve kişiselleştirilmiş tıp yak-

Correspondence: Derya İLEM ÖZDEMİR
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi ABD, İzmir, Türkiye
E-mail: deryailem@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 13 Sep 2021 ***Received in revised form:*** 22 Oct 2021 ***Accepted:*** 23 Oct 2021 ***Available online:*** 3 Nov 2021

2630-5569 / Copyright © 2022 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/).



ŞEKİL 1: Teranostik yaklaşım.

laşımında uygulanabilir (Şekil 1). Teranostikler, hasta tarafından tedaviye verilen cevabı izlemeyi, ilaç etkinliğini ve güvenliğini artırmayı amaçlamaktadır. Teranostikler ile tedavi yönetimi farmakogenomik, görüntüleme, tedavi ve hedefleme gibi çok yönlü disiplinlerin birleşimiyle yapılmaktadır.[3,5]

Teranostik yaklaşımlarda, hasta bireyin spesifik bir ilaçtan fayda görüp göremeyeceğini belirlemek için bir diagnostik test kullanılır. Örneğin meme kanserinin tedavisinde, trastuzumab ile tedavi için ön koşul olarak insan epidermal büyüme faktörü-2 [human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)] ekspresyon durumunu belirlemek gereklidir ve bunun için bir tanısal test kullanılır. Kullanılan bu tanı testleri, görüntüleme çalışmaları şeklinde yapılabilir.

Bu derlemede, teranostiklerin görüntüleme yöntemlerinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar incelenip, örneklendirilmiş ve teranostiklerin kullanılabileceği hastalıklara göre sınıflandırılması yapılarak, teranostiklere genel bir bakış sağlanmıştır.

TANI VE TEDAVİ AMACIYLA GELİŞTİRİLEN FORMÜLASYONLARIN FARKLI GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNDE KULLANIMI

Teranostikler, kişiselleştirilmiş tıp, farmakogenomikler ve hastalara yeterli fayda/risk oranı sağlayan etkili yeni hedefli tedavi şekilleri geliştirmek ve ilaç seçiminin nasıl optimize edileceğine dair daha iyi bir moleküler anlayış geliştirmek amacıyla moleküler görüntüleme gibi geniş bir konuyu içermektedir.

Teranostik sistemlerde moleküler görüntüleme, teranostik kavramının teşhis kısmına hizmet etmektedir. İdeal bir teranostik sistemin görüntüleme bileşeni, terapötiğin hedeflendirildiği biyolojik hedeflerin varlığının ve bu biyolojik hedeflerin anatomik konumu için önemli bilgilerin elde edilmesini sağlar.[6]

Teranostik sistemlerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), optik görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ve nükleer tıp [pozitron emisyon tomografisi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (single-photon emission computed tomography "SPECT")] görüntüleme gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (Şekil 2).[1]

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG, manyetik alan ve radyo dalgaları sayesinde vücut içerisinde bulunan organların detaylı görüntülerinin oluşturulmasına dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Uygulanan bir manyetik alan içerisinde, su moleküllerindeki hidrojen çekirdeklerinin hareket etmesi esasına dayanarak manyetik rezonans sinyali oluşur. Radyofrekans titreşimleri uygulanmış çekirdeklerin orijinal durumuna geri döndüğü gevşeme sürecinde ise görüntüler elde edilir. Bu yöntemde



ŞEKİL 2: PET: Pozitron emisyon tomografisi; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi. Teranostik sistemlerde görüntüleme yöntemleri.

radyasyon kullanılmaksızın; organlar, yumuşak doku ve kemikler görüntülenebilir.[7] MRG'de anatomik çözünürlük yaklaşık 10-50 mikrometredir.[7] Aşağıda MRG'de teranostiklerin kullanımı ile ilgili yapılan bazı çalışmalar özetlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada, eş zamanlı gen/ilaç ve tümöre hedefli süper manyetik demir oksit iletimi için kitosanla fonksiyonelleştirilmiş manyetik grafen [chitosan functionalized magnetic graphene (CMG)] nanopartikülleri (partikül boyutları 1-1.000 nm arasında değişen, çözünmüş, enkapsüle edilmiş veya adsorbe hâldeki etkin maddeyi açığa çıkaran, doğal veya sentetik yapıdaki polimerlerle hazırlanmış kolloidal polimerik partiküler sistemler) hazırlanmıştır.[8] Antikanser ajan doksorubisin [doxorubicin (DOX)] yüklü CMG (DOX-CMG) nanopartiküllerinin, DOX'u pH 5,1'de, pH 7,4'ten daha hızlı serbestleştirdiği görülmüş ve A-549 akciğer kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkisinin, serbest DOX'tan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. CMG nanopartikülleri, plazmid DNA'yı A-549 akciğer kanseri hücrelerine ve C42b prostat kanseri hücrelerine hedefli bir şekilde iletmiştir. Ayrıca intravenöz DOX-CMG nanopartikülleri içinde hapsedilmiş yeşil floresan protein-plazmidin tümör taşıyan farelere uygulanması, uygulamadan 24 ve 48 saat sonra tümör bölgesinde hem yeşil floresan protein ekspresyonunu hem de DOX birikimini göstermiştir. Bu çalışma, CMG nanopartiküllerinin hem gen tıbbı hem de kemoterapötik ilaçların tanısal tasarımı, eş zamanlı hedeflenmiş görüntülenmesi, ilaç salımı ve kanser için terapötik etkinin gerçek zamanlı izlenmesinde umut vaat eden sağlam ve güvenli bir teranostik platform sağladığını göstermiştir.[8]

Kim ve ark.nın kurduğu bir teranostik sistemde, pH değişimine duyarlı bir misel (hidrofobik ve amfifilik etkin maddelerin salımı için uygun, lipidik veya polimerik yapıda, boyutları 10'lu nm'lerde, küresel ya da tabakalı nano boyutlu yapılar), MRG kontrast maddesi olarak kullanılmak amacıyla sentezlenmiştir.[9] Amfifilik eş polimerler olan metoksipoli [(etilen glikol)-b-poli(L-histidin) (PEG-p(L-His))] ve metoksipoli (etilen glikol)-b-poli(L-laktik asit) dietilen triamin penta asetik asit dianhidrit gadolinyum (PEG-p(L-LA)-DTPA-Gd) şelat maddesi olarak kullanılmıştır. Fizyolojik pH'de 40 nm'lik küresel şekle sahip olan bu maddeler ile asidik pH'li tümör ortamında T1 ağırlıklı serilerde tümör dokusu kontraslanmaktadır.[9]

OPTİK GÖRÜNTÜLEME

Optik görüntüleme yönteminde, floresan veya biyoluminesans problardan yayılan fotonlar kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan bu yöntemin düşük enerjili fotonları tespit edebilmesi, daha ucuz olması, geniş spektruma sahip olması, iyonize radyasyona maruz bırakmaması ve uzaysal çözünürlüğünün yüksek olması gibi avantajları bulunmaktadır. Bu avantajların yanı sıra derin dokulara ulaşmada yetersizlik ve arka plan artefaktı önemli bir dezavantajdır. Arka plan artefakt probleminin sebebi, doku otofloresansı ve proteinlerin, Hem (Fe^{+2}-protoporfirin) gruplarının ve suyun ışık emilimi yapmasıdır. Bunu önlemek için yakın kızılötesi [near infrared (NIR)] ışık 700-900 nm aralığına ayarlanarak otofloresans azaltılmakta, dokudaki foton dağılımı minimalize edilmekte ve daha derin dokulara penetrasyon sağlanabilmektedir. Bu yöntemde, prob olarak sentetik floroforlar, semikonduktör floresan kristaller ve lantanit bazlı problar kullanılmaktadır.[1] Optik görüntüleme yönteminde, teranostik kullanımıyla ilgili bazı çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Erken tanı ve hedefe yönelik tedavinin oldukça önemli olduğu kolon kanseriyle ilgili Choi ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada, tümörün erken evrede tespiti için çok yönlü bir medikal sistem kurularak, tümör dokusunda seçici olarak birikebilen polietilen glikol (PEG) konjuge hyaluronik asit nanopartikülleri (P-HA-NP) kullanılarak, hedefli tümör tedavisi amaçlanmıştır.[10] Tanı için NIR floresan (NIRF) görüntüleme boyası (Siyanin boyası, Cy 5.5), P-HA-NP'lerin hyaluronik asit yapısına kimyasal olarak konjuge edilmiştir. Tümör modeli oluşturulan farelere, intravenöz Cy 5.5-P-HA-NP'lerin enjeksiyonundan sonra küçük boyutlu kolon tümörleri yanı sıra karaciğere implante edilmiş kolon tümörlerinin NIRF görüntüleme tekniği kullanılarak etkin bir şekilde görüntülenmesi yapılmıştır. Hedefe yönelik tedavi için antikanser ilaç olan irinotekan (IRT), fiziksel olarak P-HA-NP'lerin hidrofobik çekirdeği içine yerleştirilmiş ve IRT-P-HA-NP'ler, istenmeyen sistemik toksisitede bir azalma gösterip, mükemmel

bir antitümör aktivite sergilemiştir. Elde edilen sonuçlar, P-HA-NP'lerin erken teşhis, hedefli tedavi ve kolon kanserinin terapötik olarak izlenmesi için çok yönlü bir teranostik sistem olarak kullanılabileceğini göstermiştir.[10]

Tan ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada ise kitosan nanopartikülleri içine kapsüle edilmiş kuantum noktaları kontrast madde olarak sentezlenmiştir.[11] HER2/yeni siRNA'nın kullanılmasıyla normalden fazla HER2 ekspresyonu yapan SKBR3 kanser hücrelerine hedefli iletim gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, kuantum noktaları kullanılarak kanserli hücrelerin hedeflenebildiği gösterilmiştir.[11]

Kitosanın kullanıldığı bir diğer çalışma ise Srinivasan ve ark. tarafından yapılmıştır.[12] Yapılan bu çalışma, kanserde çok işlevli görüntüleme-hipertermi uygulamalarına sahip IR820 (siyanin boyası)-kitosan konjugatlarının hazırlanmasını ve karakterizasyonunu içermektedir.[12] Konjugatlar, kitosanın IR820'den türetilmiş bir karboksile kovalent bağlanmasıyla formüle edilmiş olup, optik görüntüleme ve hipertermi uygulamaları için kullanılmıştır. IR820-kitosan konjugatları, 808 nm lazere maruz kaldıktan sonra ısı üretebilmiş; kanser hücre hatları MES-SA (insan sarkoma hücre hattı), SKOV-3 (yumurtalık kanseri hücre hattı) ve Dx5 (antikor reaktifi) üzerinde hipertermik hücre büyüme inhibisyonu gerçekleştirmiştir. Karşılaştırmalı değerlendirmede, hipertermiye bağlı hücre büyümesi inhibisyonunun, MES-SA/Dx5 hücrelerinde bulunan IR820 kitosan konjugatında, IR820'den daha belirgin olduğu gözlenmiş ve bu çalışmada kullanılan formülasyonun, potansiyel olarak çok fonksiyonlu kanser teranostiklerinde kullanılabileceği gösterilmiştir.[12]

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

BT ile X-ışını kullanılarak, vücudun incelenmesi istenen bölgesinin kesitsel görüntüsü oluşturulmaktadır. Bu yöntemde, değişik açılardan çok sayıda 2 boyutlu X-ışını görüntüleri alınarak incelenen yapının iç yapısının 3 boyutlu görüntüsü elde edilmeye çalışılıp, bilgisayar aracılığı ile kesitsel görüntüler oluşturulmaktadır.[7]

BT, X-ışınlarının farklı dokulardan geçerken farklı oranlarda absorblanması esasına dayanır ve anatomik bilgi sağlar. Kemik, yağ, su, hava gibi farklı ortamlardaki absorpsiyon farkları, anatomik yapıların yüksek kontrastlı görüntülerinin üretilmesini sağlar. Bu yöntemde kullanılmakta olan kontrast maddeler, düşük moleküler ağırlığa, hızlı atılıma ve hızlı ekstravazasyon özelliklerine sahiptir.[1] BT'de teranostik kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Shi ve ark. tarafından zirkonyum dioksit kabuğunun (ZrO_2 shell), BT görüntüleme işlevini ve iyonik sıvı [ionic liquid (IL)] çekirdeğinin mikrodalga duyarlılık fonksiyonunu birleştiren IL'yi hapsetmek amacıyla taşıyıcı olarak basit içi boş ZrO_2 nano yapısı geliştirilmiştir.[13] Geliştirilen bu basit nano yapı, çok işlevli bir teranostik ajan olarak kullanılabilme potansiyeline sahiptir. ZrO_2 kabuğu, BT görüntüleme efekti üretirken; içindeki IL, termoterapi verimini sağlayan bir mikrodalgaya duyarlılık efekti üretmektedir. Tasarlanan bu yapının 1,8 W'lık düşük radyasyon ışınımı altında, fare modellerinde güçlü tümör inhibisyon oranı (>%90) gösterdiği tespit edilmiştir. *İn vitro* ve *in vivo* görüntüleme sonuçları, BT görüntüleme uygulamasının biyodağılım ve metabolik süreçlerin gerçek zamanlı izlenmesi ve terapötik sonuçların değerlendirilmesi için potansiyelini ortaya koymaktadır.[13]

Hyafil ve ark. tarafından ise tavşan modellerinde katı ve iyot bazlı nanopartiküllerin ateroskleroz yapısındaki makrofajlarda iyi bir tutuluma sahip olduğu bildirilmiş; böylece BT'de *in vivo* moleküler görüntüleme olasılığı gösterilmiştir.[14]

ULTRASONOGRAFİ

USG yönteminde yüksek frekansa sahip ses dalgalarının kullanılıp, ses enerjisinin görüntüye dönüştürülmesi işlemi gerçekleştirilerek, ses üstü (ultrason) dalgaların "yansıma" özelliğinden yararlanılmaktadır.[7] USG; maliyetinin yüksek olmaması, basit, güvenilir ve hızlı bir görüntüleme yöntemi olması sebebiyle yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. USG'de yüksek frekanslı ses dalgaları (>20 kHz) veren bir transdüser yerleştirilerek, iç organlardan yansıyan ses dalgalarına göre görüntü elde edilir. USG, yüksek çerçeve oranı kapasitesiyle gerçek zamanlı görüntü elde eder, böylece birçok teranostik uygulamada avantaj sağlayabilir. Değişken kimyasal

bileşime sahip mikrobalonlar, USG mevcudiyetinde genleşmek ve büzülmek üzere indüklenebilir. Ayrıca inflamasyon, anjiyogenez, intravasküler trombüs ve tümör görüntüleme için kontrast madde olarak kullanılırlar. Yakın zamanlarda, mikrobalonlar ve nanobalonlar, kontrast madde rollerine ek olarak potansiyel ilaç taşıyıcıları olarak da araştırılmıştır. Mikrobalonlar, *in vivo* olarak yüksek hassasiyetle görüntülenebilme, biyolojik engelleri geçip ilaç iletimi yapabilme, terapötik molekülleri içinde veya üzerinde tutabilme gibi özelliklere sahip olup, bu özellikleri sayesinde teranostik uygulamalarda kullanılma potansiyeline de sahiptir.[1] USG'de teranostiklerin kullanımıyla ilgili olarak gerçekleştirilen çalışmaların bir kısmı aşağıda özetlenmiştir.

Bir çalışmada, eş zamanlı olarak kanser hedefli USG görüntüleme ve ultrason ile tetiklenen ilaç dağıtımını eş zamanlı gerçekleştiren tümör hedefli ekojenik glikol kitosan bazlı nanopartikülleri [echogenic glycol chitosan-based nanoparticles (echo-CNP)] geliştirilmiştir.[15] Bu yeni tasarlanan echo-CNP'lerin içine antikanser ajan olan perflenapent (PFP) hapsedilmiştir. Elde edilen nanopartiküllerde hidrofobik PFP iç çekirdek, hidrofilik glikol kitosan polimer ise dış kabuk yapısındadır. Echo-CNP yapılarının, uzun süreli ekojenitenin vücutta sıvı faz PFP'nin mikro kabarcık oluşum sürecini sürdürdüğü ve dış ultrason ışıması yoluyla ultrasonla tetiklenen ilaç salım profili sağladığı gösterilmiştir. Echo-CNP'ler, nanopartikülün artırılmış geçirgenliği ve alıkonma etkisi ile tümörlü farelerde, diğer dokular tarafından spesifik olmayan düşük tutulum ile tümöre hedefleme kabiliyetini önemli ölçüde artırmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak teranostik echo-CNP'lerin, eş zamanlı kanseri hedefleyen ultrason görüntülemesi ve kanser teranostiklerinde ultrasonla tetiklenen salım için oldukça faydalı olduğu sonucuna varılmıştır.[15]

Gao ve ark. tarafından DOX'un, bir polimerik mikrobalon duvarına dâhil edildiği bir çalışma yapılmıştır.[16] DOX yüklü miselleri oluşturmak amacıyla PEG-poli-L-laktik asit (PLLA) veya PEG-poli(ε-kaprolakton) blok kopolimerleri kullanılmış, sonrasında PFP eklenip, çözelti sonikasyona tabi tutulmuştur. Böylece DOX yüklü miseller ve DOX yüklü PFP kapsülleyici nanobalonlar elde edilmiştir.[16] Bir murin tümör ksenograft modeli kullanılarak *in vitro* ve *in vivo* olarak DOX yüklü nanobalon/misel karışımının, tümör dokusunda pasif olarak biriktiği ve tümöre yönelik ultrason etkisi altında kavitasyon yapan ve çökmekte olan mikrobalonlar oluşturmak üzere birleşerek ilaç salımına yol açtığı USG'de gösterilmiştir. Bu seçici birikim ve ilaç salımı, aynı anda nanobalonların ve mikrobalonların moleküler olarak görüntülenmesine izin verirken, etkili DOX salımı ve hücresel alımı sağlamıştır.[16]

NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Radyonüklit tabanlı görüntüleme yöntemleri olarak PET ve SPECT kullanılmaktadır. Bu 2 yöntemin de temelini ɣ-ışını emisyonları oluşturmaktadır. PET ve SPECT'te bir kamera tarafından görüntülenebilen radyofarmasötikler kullanılmaktadır. SPECT ve PET görüntüleri, düşük arka plan sinyali üzerinden elde edilir.[1] PET, SPECT'ten 10 kat daha hassastır, ancak SPECT'te farklı radyonüklitlerin eş zamanlı görüntülenebilmesi sağlandığı için PET'e göre daha avantajlı kabul edilmektedir.

PET ve SPECT görüntüleme yöntemleri, yeni nanopartikül ilaç sistemlerinin geliştirilmesinde katkı sağlayarak, yeni tanı ve tedavi radyofarmasötiklerini üretme fırsatı sunmaktadır. Çok işlevli ve nano ölçekli bir ilaç dozaj sistemi ile aynı biyolojik ve farmakolojik mekanizmalar kullanılarak, teşhis (görüntüleme yöntemleri) ve tedavi (ilaç ya da beta yayıcı radyonüklitlerin verilmesi) gerçekleştirilebilmektedir.[17]

Görüntüleme amacıyla galyum-68 (Ga-68) ve flor-18 (F-18) gibi yarı ömrü kısa pozitron yayıcılar, hızlı dağılım kinetiğine sahip olan ilaçların işaretlenmesi için çok uygundur. Radyofarmasötiklerin kısa yarı ömrü, radyasyon maruziyetini azaltmaktadır. Antikorlar gibi hedeflerine daha yavaş ulaşan diğer vektörler için yarı ömrü daha uzun olan bakır-64 (Cu-64), skandiyum-44, zirkonyum-89 (Zr-89) gibi radyonüklitlere ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca β^+/β^- izotoplarının Cu-64/Cu-67 gibi çiftleri, tanı/tedavi radyofarmasötikleri için özellikle ilgi çekicidir. Terapötik hedefler için hedeflenen tümörün boyutuyla radyoaktif emisyonun penetrasyon yolu uzunluğu eşleşmelidir.[18] SPECT ve PET yöntemlerinde teranostik kullanımıyla ilgili yapılan bazı çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Kotzerke ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, akciğer ventilasyonu için Ga-68 işaretli bir aerosol (Galligas®, Cyclomedica Australia Pty Ltd, Australia) ve akciğer perfüzyon görüntüleme için Ga-68 işaretli albumin partikülleri (mikroküreler) üretilip, etkinliği test edilmiştir.[19] Pulmoner emboli şüphesi olan 15 hastaya Galligas inhalasyonu ve Ga-68 işaretli mikroküreler uygulandıktan sonra PET/BT incelemesi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bu yöntemin, akciğer perfüzyonunu görüntüleme çalışmalarında başarılı olduğu tespit edilmiştir.[19]

SPECT'in, teranostik nanoparçacıklar ile kullanıldığı bir çalışmada, altın nanopartikülleri I-131 ile işaretlenmiş epidermal büyüme faktör reseptörünü hedefleyen antikorlar ile konjuge edilip, A-549 insan akciğer kanseri hücreleri ve C225 monoklonal antikorlarının hedeflenmesi için geliştirilmiştir.[20] Kao ve ark. tarafından yürütülen bu çalışmada, fare modelleri üzerinde bileşiğin bağlanma özgüllüğü ve teranostik sistemin terapötik aktivitesi kanıtlanmıştır.[20]

PET'e uygun biyouyumlu mezofor silika nanopartiküller, kontrast madde olarak Chen ve ark. tarafından sentezlenmiştir.[21] Çapı 80 nm olan bu PEG'li nanopartiküller, meme tümörünü hedefleyen TRC105 antikorları ile birleştirilerek meme tümörü görüntülenmiş, aynı zamanda DOX'un da başarıyla iletilmesi sağlanmıştır.[21]

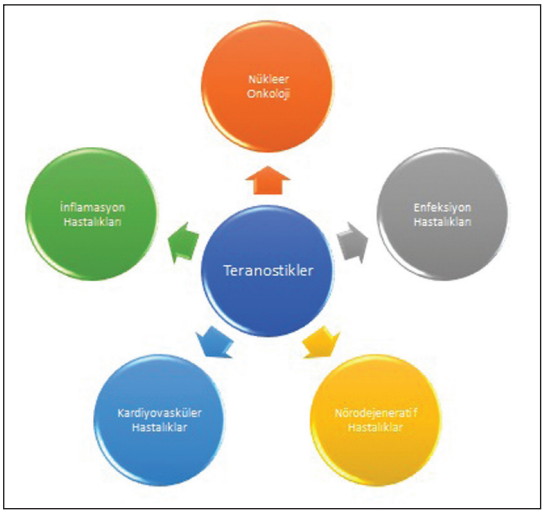
TANI VE TEDAVİ AMACIYLA GELİŞTİRİLEN FORMÜLASYONLARIN FARKLI HASTALI GRUPLARINDA KULLANIMI

Teranostik sistemler, nükleer onkoloji, enfeksiyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve nöroinflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyon hastalıkları gibi çeşitli hastalık gruplarında kullanılabilirler (Şekil 3).

NÜKLEER ONKOLOJİ

Kanser, dünya genelinde ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün 2018 yılı verilerine göre tahmini olarak 9,6 milyon ölümden sorumludur ve küresel olarak 6 ölümden yaklaşık 1'i kanserden kaynaklanmaktadır.[22,23]

Kanser tedavisinde tümörün moleküler profilinin bilinmesi, sadece tedaviyi optimize etmek için



ŞEKİL 3: Teranostik sistemlerin kullanılabileceği hastalık grupları.

klinik kararlara rehberlik etmekle kalmaz, aynı zamanda tedaviye yanıtı objektif olarak izlemek için de kullanılır. Bu yüzden çeşitli kanser türlerinin teşhis ve tedavisi için teranostik yaklaşımlar önem kazanmaktadır.[24] Tanısal amaçlı görüntüleme yöntemlerinin, aynı moleküler hedefe yönelik tedavi girişimleriyle birleştirilmesi ile oluşan teranostikler, hastaların spesifik bir tedaviye cevap verme olasılıklarının daha yüksek olmasını sağlar, böylece gereksiz tedavi önlenirken, terapötik/toksisite oranı da artırılmış olur. Kanser tedavisinde nanoteranostikler; ilaçların tümör birikimi davranışının gerçek zamanlı ve noninvaziv olarak görüntülenmesini, ilacın etki bölgesinin sınırlarının tanımlanmasını ve ilaç salım işleminin gerçek zamanlı görselleştirilmesini, ilaç tedavisinin dozunun ve zamanlamasının optimize edilmesini sağlamaktadır. Terapötik yanıtların izlenmesiyle tedavinin hastada ne kadar etkili olduğu anında anlaşılarak, tedavi stratejilerinin gerektiği gibi değiştirilmesi sağlanabilir. Ancak geliştirilen nanopartikül sistemlerinin çoğunda, insanlar için güvenlik çalışmaları henüz yapılmamıştır, ayrıca teranostik nanopartiküllerin vücuttan temizlendiği ve bağışıklık sistemi ile etkileşime girdiği mekanizmaların daha iyi anlaşılması gereklidir.[25]

Teranostik alanda radyoaktif madde kullanımını tanımlamak için ise radyoteranostik terimi kullanılır. Kanser tedavisinde kullanılan ve hâlen araştırılmakta olan radyoteranostikler Tablo 1'de sunulmuştur.[26]

TABLO 1: Kanser tedavisinde kullanılan ve araştırılmakta olan radyoteranostikler.[26]

Kanser tipi/moleküler hedef	Teranostik çifti	
	Görüntüleme	Tedavi
Tiroid kanseri/sodyum iyodür simporter	I-123 I-124 I-131	I-131 (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı)
Nöroendokrin tümörler/somatostatin reseptörleri	Ga-68 DOTATATE: 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit (DOTA)-oktreotat (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı) Ga-68 DOTATOC: DOTA-Tyr3-oktreotid (bilinen adıyla edotreotid) Ga-68 DOTANOC: DOTA–1-Nal3-oktreotid	Erken değerlendirmede alfa ışını yayan (Bi-213) metallerle, Lu-177 ya da Y-90
Prostat kanseri/PSMA	Ga-68 PSMA-617	Erken değerlendirmede alfa ışını yayan (Ac-225 PSMA-617, Bi-213 PSMA-617) metallerle, Lu-177 PSMA-617
Prostat kanseri/Gastrin salan peptid reseptörü	Ga-68 gastrin salan peptit reseptörü antagonisti	Lu-177
Lenfoma, miyelom	Ga-68 pentixafor	CXCR4 tedavisi için Lu-177-pentixafor
Lenfoma, miyelom/C-X-C motifi kemokin reseptörü 4 (CXCR4)	In-111 ibritumomab tiuksetan	CD20 hedefli tedavide Y-90 (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı)
Lenfoma, miyelom/CD20	I-131 tositumomab (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı)	I-131 tositumomab (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı)
Nöroblastoma/norepinefrin reseptörleri	I-123 MIBG	I-131 MIBG
Yumurtalık ve meme kanserleri/insan epidermal büyüme faktör reseptörü-2	Pb-212 TCMC-trastuzumab, Cu-64, Zr-89 gibi diğer radyometaller	Pb-212 TCMC-trastuzumab, Cu-64, Zr-89 gibi diğer radyometaller

I: İyot; Ga: Galyum; Bi: Bizmut; Lu: Lutesyum; Y: İtriyum; PSMA: Prostat spesifik membran antijeni; Ac: Aktinyum; In: İndiyum; MIBG: Metaiyodobenzilguanidin; Pb: Kurşun; TCMC: 2-(4-izotiyosiyanotobenzil)-1, 4, 7, 10-tetraaza-1, 4, 7, 10-tetra-(2-karbamonil metil)-siklododekan; Cu: Bakır; Zr: Zirkonyum.

Nöroendokrin tümörlerin (NET) tanı ve tedavisinde, teranostik yaklaşım çok önemlidir. Teranostik yaklaşımın başarılı örnekleri, NET peptid reseptör sintigrafisi ve peptid reseptör radyonüklit tedavi kullanımıyla ortaya çıkmıştır. Somatostatin analoglarının çeşitli radyonüklitlerle işaretlenmesi sonucu bu tedavi yöntemlerinin gelişimi, hasta yönetiminde ve diğer onkoloji endikasyonlarında teranostik yaklaşımın kurulmasında yol gösterici olmuştur.

NET'lerde, aşırı eksprese somatostatin reseptörleri (SSTR) bulunmaktadır. İndiyum-111 (In-111) pentetreotit ile somatostatin reseptörü sintigrafisi (SRS), NET'lerin tanısında kullanılmıştır. Ga-68 ile lutesyum-177 (Lu-177) ve itriyum-90 (Y-90) gibi terapötik radyonüklitlerle işaretlemede yeni somatostatin analoglarının geliştirilmesi, teranostikler için NET'lerin spesifik olarak hedeflenmesini sağlamıştır.[27] SSTR'lerini hedefleyen In-111/Ga-68 işaretli analoglar ile yapılan tanısal görüntüleme ve Y-90/Lu-177 işaretli analoglar ile uygulanan tedavi NET teranostiklerini oluşturur.[28]

Prostat kanserinde, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), kanserli hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir. Bu hastalarda PSMA, hem PET hem de SPECT görüntüleme yoluyla hastalıkların teşhisinde ve radyoligand tedavisinde rol alabilir.[29] Prostat kanserli hastalarda, Ga-68-PSMA ligand PET/BT veya PET/MRG ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi, tedavi için hasta seçimi veya hedefe yönelik biyopsi açısından hasta yönetimi üzerinde önemli etkiye sahip düşük biyokimyasal prostat spesifik antijen rekürrensini içererek iyi bir tespit sağlayabilir. Tedavide ise Lu-177/α-yayan PSMA ligandlarına ilişkin son retrospektif veriler, kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında uygun güvenlik ve yüksek verimlilik göstermektedir. Ön bilgiler, Lu-177 PSMA-617 veya Lu-177 PSMA-I&T ile tedavi edilen hastalar için önemli bir sağkalım olduğunu göstermektedir.[30]

Agresif bir endokrin tümör olan adrenokortikal karsinom [adrenocortical carcinoma (ACC)], sınırlı tedavi olanaklarına sahiptir. Yapılmış olan klinik öncesi çalışmalar sonucunda ACC'de kemokin reseptörü 4'ün (CXCR4) aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir.[31] Bluemel ve ark., ilerlemiş metastazlı ACC olan 30 hastaya, CXCR4 yönelimli endoradyoterapinin uygunluğunu değerlendirmek için F-18-florodeoksiglukoz (F-18-FDG) PET/BT ve Ga-pentixafor PET/BT uygulamıştır.[31] Ga-pentixafor PET, referans görüntüleme standardı olan F-18-FDG PET ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, Ga-pentixaforun, ilerlemiş ACC'li hastalarda CXCR4 ekspresyonunun *in vivo* görüntülenmesine olanak sağladığı ve potansiyel CXCR4 yönelimli endoradyoterapi için hasta seçiminde yardımcı tanı aracı olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca ileri metastazlı ACC'li hastaların %70'inin, standart tedavi seçeneklerinin başarısızlığından sonra CXCR4 yönelimli bir tedavi için uygun olabileceği sonucuna varılmıştır.[31]

Meme kanserinde, Cu-64 ve Zr-89 radyonüklitlerinin kullanıldığı farklı teranostik yaklaşımların olduğu çalışmalar yapılmıştır. Yarı ömrü 3,3 gün olan Zr-89, metastatik meme kanseri için konjugat olarak kullanılmış ve uzun yarı ömrü nedeniyle umut vaat edici bulunmuştur.[32] Radyonüklidin uzun yarı ömrü, kan dolaşımında uzun süre kalmasını sağlamıştır ve erken metastatik meme kanserinde daha iyi görüntüler elde edilmiştir. Cu-64-DOTA-trastuzumab (HER2+ ve HER2-) teranostik sisteminin kullanıldığı klinik çalışmalarda enjeksiyondan 24 saat sonra konjugat, HER2'ye bağlı görüntülenmiş ve PET ile HER2+ hastalarda iyi bir tutulum gösteren görüntüler sağlanmıştır.[32]

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Çeşitli patojenlerin neden olduğu enfeksiyon hastalıkları, dünyada mortalitenin en yaygın nedenidir. Bu hastalıkların tedavisinde yeni keşfedilen antibiyotiklerin eksikliği ve kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı mikrobiyal direnç gelişmesi tedavi olanaklarını zorlaştırmaktadır. Bu durumda teranostik nanotaşıyıcılar, enfeksiyon alanını tespit etme ve buna göre tedavi sağlama potansiyeline sahiptir. Ayrıca teranostik nanotaşıyıcılar, enfekte bölgeye ilaç iletimini izlemek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılabilir. Teranostik nanotaşıyıcılar, ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonlar, HIV, HSV'nin neden olduğu viral enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve sıtma gibi paraziter enfeksiyonlar için araştırılmaktadır.[5]

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde teranostiklerin kullanımıyla ilgili Kaul ve ark. tarafından yapılan çalışmada, radyoişaretli lipozomlar (sulu bir merkezî alanı çevreleyen, kendiliğinden birleşen küresel, kapalı kolloidal, çift katlı lipid tabakalar), tüberküloz modelinde enfekte olmuş lezyonlarda yüksek tutulum göstermiştir.[33] Ayrıca lipozomlar, saf ilaçların kombinasyonuna kıyasla karaciğer, dalak ve akciğerlerin koloni oluşturan birimlerinde 1,5 kat fazla tutulum göstermiştir. Mikobakteriyel bir enfeksiyon olan tüberküloz tedavisi ile ilişkili ilaç direnci ve toksisite sorunu, uzun süreli tedavi, hedefli ilaç salımı ve hastanın tedaviye yanıtının kapsamlı bir şekilde izlenmesini gerektirmektedir. Bunlar göz önüne alındığında, hedefli teranostik nanotaşıyıcılar, tüberkülozla enfekte olmuş dokuyu görüntüleme ve selektif salım sağlamak için umut verici bulunmuştur.[33]

Viral enfeksiyonlar için yapılmış bir çalışmada Mak ve ark., viral patojeni saptayabilen ve HSV'ye karşı antiviral aktiviteye sahip kullanılabilir kontakt lensler geliştirmiştir.[34] Geliştirilen bu teranostik lensler, virüs tespiti için her iki antikorun yanı sıra antiviral tedavi için bir anti-HSV-1 polistiren sülfonat bileşiği kullanılarak yüzey mühendisliği ile formüle edilmiştir. Lensler, mükemmel ıslanabilirlik ve şeffaflık göstermiş ve insan kornea epitel hücreleri ile biyouyumlu bulunmuştur. Ayrıca bu lensler, 1,43 pikogram.mL^{-1} saptama limiti ile interlökin-1a'yı yakalayıp konsantre edebilmiştir. Biyobelirteçlerin küçük hacimli gözyaşı sıvısında izlenmesi, bu tür üst uç kontakt lens teranostikleri ile aşılabilecek bir zorluktur.[34]

Mantarlara bağlı enfeksiyon hastalıklarından olan gözdeki mantar keratitinin tedavisi için Huang ve ark., teranostik hidrojel bazlı kontakt lens geliştirmiştir ve geliştirilen bu hidrojel formülasyonu içerisinde vorikonazol, kuaternize kitosan, grafen oksit ve gümüş nanoparçacıkları bulunmaktadır.[35] Grafen oksit, artırılmış ilaç yüklemesi için kullanılmış ve vorikonazol salımının sürdürülmesine yardımcı olmuştur. Mantar keratitinin fare modelindeki *in vivo*

çalışmaları, infiltre olmuş inflamatuar hücrelerde ve korneadaki inflamatuar tepkilerde iyi bir azalma göstermiştir.[35]

Plasmodium falciparum'a bağlı bir parazit enfeksiyonu olan serebral sıtmanın tanı ve tedavisi için Portnoy ve ark., Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı bir NIR boyası olan indosiyanin yeşili yüklü lipozomlar geliştirmiştir.[36] Serebral sıtmada baskın olan vasküler ve perivasküler aktivite, fagositler tarafından lipozomların alımına ve enfekte olmayan farelere göre enfekte olmuş farelerin beyinlerinde teranostiklerin spesifik birikimine neden olmuştur. Araştırmacılar, artemizon tedavisi alan enfekte farelerin beyinlerinde indosiyanin yeşili yüklü lipozomların floresansındaki azalma ile terapötik etkinlik izlemesine yardımcı olma potansiyelini ortaya koymuştur.[36]

NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE NÖROİNFLAMASYON

Başta Alzheimer, Parkinson gibi hastalıkları içeren nörodejeneratif hastalıklar, nöronların yapı ve fonksiyonlarındaki kayıptan kaynaklanan hastalıklardır. Beyin kılcal damarlarında endotelyal hücrelerin yakın bir şekilde birleşmesiyle oluşan kan beyin engeli, beyine büyük ve hidrofilik moleküllerin girmesini engelleyerek, santral sinir sistemi bozukluklarının tedavisinde büyük bir engel teşkil etmektedir. Nanotaşıyıcılar, kan beyin engelini geçme kabiliyetleri nedeniyle Alzheimer ve Parkinson hastalığı için kullanılan ilaçların biyoyararlanımı ve terapötik etkinliğini artırma kabiliyetindedir.[5]

Nörodejeneratif hastalıklardan olan Alzheimer hastalığında mükemmel bir tanı belirteci, beyindeki β-amiloid plaklarının birikimidir. Fenotiyazin bazlı teranostik bileşikler, β-amiloid toplanması ve floresan inhibitörleri olarak işlev görebilir. Dao ve ark., amiloid plakların NIRF görüntülemesini sağlayan, β-amiloid monomerinin kendiliğinden toplanmasını önleyen ve hâlihazırda oluşturulmuş amiloid fibrillerinin sökülmesine neden olabilecek fenotiyazin bazlı teranostik bir sistem geliştirmiştir.[37] Yapılan çalışmada, fenotiyazin bazlı bileşiğin, çift transgenik farenin beyin dilimlerinde β-amiloidi bağlayabildiği gösterilmiştir. Ayrıca fenotiyazin bazlı bu bileşik, insan nöroblastom hücrelerinde düşük sitotoksisite göstermiştir.[37]

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Dünyada yaygın mortalite ve morbidite nedenlerinden biri kardiyovasküler hastalıklardır. Kullanılmakta olan mevcut cerrahi tedavi yöntemleri ve ilaç tedavi seçenekleri, uzun vadede umut verici değildir. Bu yüzden etkilenen kan damarlarının tespiti ve tedavisi için komplike teranostik taşıyıcıların tasarımı gerekmektedir.[5]

Aterosklerozun ilerlemesinin, anjiyogenezin inhibe edilmesiyle durdurulduğu gösterilmiştir.[38] Ateroskleroz tedavisinde, teranostik nanopartiküllerin uygulanmasıyla ilgili yapılan çalışmada Winter ve ark., αvβ3-integrin hedefli paramanyetik nanopartiküllere, antianjiyogenez ilaç olan fumagilin yüklemiş ve aterosklerotik plaklarda sinyal güçlenmesindeki değişiklikleri ölçüp, tedaviye yanıtı değerlendirmek için MRG kullanmıştır.[39] Anjiyogenezin azaldığını belirten tedaviden sonra azalmış sinyal artışı görülmüş ve *in vivo* değerlendirme, mikrodamarların *ex vivo* boyanması ile bu durum doğrulanmıştır.[39]

Lanza ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışma, restenoz yönetiminde teranostik sistem kullanılmasına örnek olarak verilebilir.[40] Damar duvarındaki düz kas hücresi proliferasyonunun, restenozu desteklediği düşünülmektedir. Bu nedenle damar düz kası hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi, restenozu önleme stratejisi olarak araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, 2 güçlü proliferasyon önleyici ilaç olan DOX ve paklitakselin, restenotik damarların arter duvarındaki damar düz kası hücrelerine verilmesi için perflorokarbon nanopartikülleri kullanılmıştır. Büyüklüğü 250 nm olan bu nanopartiküller, damar düz kası hücreleri tarafından doku faktörünü hedef almış ve çoğalmaları inhibe edilmiştir. Bu durum, *in vitro* olarak gözlenmiştir. T1 ağırlıklı MRG, partiküllerin alımını tespit ederken, 19F MRG spektroskopisi, nanopartikülleri diğer dokulardan ayırt etmeyi sağlamıştır.[40]

Tromboz tedavisinde Peters ve ark., misel bazlı teranostik nanopartiküller geliştirmiştir.[41] Bu teranostik nanopartikül, pıhtılaşma karşıtı ilaçlar ve pıhtılaşmış plazma proteinlerine spesifik olarak bağlanan peptidlerle yüklenebilmektedir. Boyutu 17 nm olan nanopartiküller, *ex vivo* floresan görüntüleme ile aterosklerotik plaklara spesifik *in vivo* hedefleme göstermiştir. Bir antitromboz peptidi olan hirulog ile

yüklendiğinde nanopartiküller, aynı molar konsantrasyonlarda serbest hirulogdan daha iyi antitromboz etki göstermiştir.[41]

İskemide, büyüme faktörlerinin iskemik bölgelere hedefli ve sürekli olarak dağıtılması için stratejilerin geliştirilmesi gereklidir, çünkü büyüme faktörlerinin, iskemik bölgelere lokal enjeksiyonu veya intravenöz enjeksiyonu, kısa sirkülasyonun yarı ömrü ve iskemik bölgelere selektif hedeflemenin yetersizliği nedeniyle başarılı bulunmamaktadır. Sun ve ark., NIRF görüntüleme ve iskemik kasın anjiyogenezi için çok işlevli vasküler endotel büyüme faktörü yüklü IR800 konjuge grafen oksit tasarlamıştır.[42] Büyük spesifik yüzey alanıyla birleştirilmiş grafenin poliaromatik yüzeyi, protein adsorpsiyonu yoluyla vasküler endotel büyüme faktörünün yüklenmesini sağlamıştır. Fare iskemi modelindeki *in vivo* etkinlik çalışmaları, iskemik doku ve anjiyogenez ile teranostik taşıyıcının iyi tutulum gösterdiğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak Sun ve ark.nın bu çalışması, iskemi tedavisi için teranostik uygulamalarda grafen oksit kullanımının umut vaat edici olduğunu göstermektedir.[42]

İNFLAMASYON HASTALIKLARI

İnflamasyonun karmaşıklığı ve hastaya bağlı değişken faktörler olması nedeniyle inflamasyon hastalık sürecinin yönetimi zorluklara sahiptir. Bu sebeple kişiye özgü terapötik tedaviler gerekebilir. Teranostikler, inflamatuar hastalıkların eş zamanlı görüntüleme ve tedavisi için kullanılabilir. Makrofajlar, çeşitli hastalık alevlenmesi ve çözülme rollerine katılan, inflamatuar hastalıkların önemli bir hücresel bileşenidir. İnflamasyon hastalıklarına karşı geliştirilen teranostikler, genellikle inflamasyon sürecinden sorumlu hücreler olan makrofajları hedeflemektedir.[5]

Romatoid artritte CD64, aşırı eksprese edilen bir makrofaj spesifik hücre yüzey reseptörüdür. Romatoid artritin intravenöz tedavisinde kullanılmak üzere Albuquerque ve ark. tarafından boyutları 250 nm'den küçük teranostikler geliştirilmiştir.[43] Geliştirilmiş olan bu sistem içine anti-CD64 antikoru ile fonksiyonel hâle getirilmiş süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri ve metotreksat, sırasıyla terapötik ve görüntüleme ajanları olarak hapsedilmiştir. Formülasyonlar, 250 nm'nin altındaki boyut ve -16 mV'den düşük zeta potansiyel değerleri ile intravenöz uygulama için uygun özellikler sunmuştur.[43]

Erken dönemdeki osteoartritin tanısı ve tedavisi için Cho ve ark. tarafından Tip II kollajen antikoru ile konjuge edilmiş NIR immünolipozomlar tasarlanmıştır.[44] Sadece hasarlı kıkırdaklara bağlanan immünolipozomlara floresan görüntüleme için NIR boya Xenofluor™ (Caliper Life Sciences, Hopkinton, Massachusetts) 750 yüklenmiştir. İnsan osteoartritine benzerlik göstermesi nedeniyle kullanılan domuz artritinin intravenöz enjeksiyonundan sonra yapılmış olan tutulum çalışmalarıyla da immünolipozomların bağlanması, doğrudan eklemdeki kıkırdak hasarının derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bu çalışma ile osteoartritte inflamasyonlu dokuya hedefli olarak tutulumu sağlamak için önemli bir teranostik sistem geliştirilmiştir.[44]

İnflamatuar bağırsak hastalığının tedavisi için Lee ve ark. tarafından Cy5 işaretli deksametazon yüklü küresel polimerik nano yapıları tasarlanmıştır; bu yapılar, NIRF görüntülemede kullanılan bir fare kolit modelinde iltihaplı bağırsak dokusunda yüksek bir birikim göstermiştir.[45] Nanotaşıyıcılar kilo kaybını artırmış, makrofaj infiltrasyonunu ve tümör nekrozis faktör-α, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmıştır.[45]

SONUÇ

Günümüzde radyofarmasötiklerin ve tanısal ve terapötik tekniklerin hızla gelişmesiyle teranostik ajanların kullanımı sürekli olarak artmakta; bu konuyla ilgili çalışmalar önem kazanmaktadır. Teranostik sistemlerin teşhis kısmına hizmet eden moleküler görüntüleme, terapötiğin hedeflendirildiği biyolojik hedeflerin varlığının ve bu biyolojik hedeflerin anatomik konumu için önemli bilgilerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Radyonüklitler ve/veya çeşitli taşıyıcı sistemler kullanılarak, teranostiklerin farklı görüntüleme yöntemlerinde uygulanmasıyla ilgili başarılı çalışmalar yapılmıştır. Teranostiklerin hedefli tedavi için uygulanabilirliği hastaların gereksiz ve yanlış tedavilerle zaman kaybetmesini önlemektedir. Nükleer teranostik yaklaşım, yeni biyolojik hedeflerin belirlenmesi, olası hedef dışı etkilerin öngörülmesi ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde önemli

avantajlara sahiptir. Çeşitli sebeplerden dolayı mevcut tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı kanser, enfeksiyon, inflamasyon hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi birçok hastalığın tedavisinde teranostikler yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde teranostiklerin kullanımıyla ilgili yapılmış olan çalışmaların sonuçları umut vericidir. Ancak gerek kullanılan radyoteranostiklerin gerekse nanoteranostiklerin güvenlik dozimetrisi ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

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

Fikir/Kavram: *Derya İlem Özdemir;* ***Tasarım:*** *Meliha Ekinci, Derya İlem Özdemir;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Derya İlem Özdemir;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Hayriye Okşaş, Meliha Ekinci;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Hayriye Okşaş, Meliha Ekinci, Derya İlem Özdemir;* ***Kaynak Taraması:*** *Hayriye Okşaş, Meliha Ekinci;* ***Makalenin Yazımı:*** *Hayriye Okşaş, Meliha Ekinci, Derya İlem Özdemir;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Derya İlem Özdemir;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Derya İlem Özdemir.*

KAYNAKLAR

1. Nurili F, Uçmak Vural G, Aras Ö. Teranostik platformlarda moleküler görüntüleme yöntemleri [Molecular imaging methods on theranostic platforms]. Nükleer Tıp Semin. 2015;2:120-7. [Crossref]
2. Ekinci M, İlem Özdemir D. Nanoteranostikler [Nanotheranostics]. J Fac Pharm Ankara. 2021;45(1):131-55. [Link]
3. Ekinci M, İlem Özdemir D. Radyofarmasötikler ve teranostikler [Radiopharmaceuticals and theranostics]. J Lit Pharm Sci. 2021;10(1):119-32. [Crossref]
4. Jain T, Kumar S, Dutta PK. Theranostics: a way of modern medical diagnostics and the role of chitosan. J Mol Genet Med. 2015;9(1):1-5. [Link]
5. Shetty Y, Prabhu P, Prabhakar B. Emerging vistas in theranostic medicine. Int J Pharm. 2019;558:29-42. [Crossref] [PubMed]
6. Lee DY, Li KC. Molecular theranostics: a primer for the imaging professional. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(2):318-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Aydoğdu A, Aydoğdu Y, Yakıncı ZD. Temel radyolojik inceleme yöntemlerini tanıma [Recognition of basic radiological investigation methods]. İÜ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Derg. 2017;5(2):44-53. [Link]
8. Wang C, Ravi S, Garapati US, Das M, Howell M, MallelaMallela J, et al. Multifunctional chitosan magnetic-graphene (CMG) nanoparticles: a theranostic platform for tumor-targeted co-delivery of drugs, genes and mri contrast agents. J Mater Chem B. 2013;1(35):4396-405. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Kim KS, Park W, Hu J, Bae YH, Na K. A cancer-recognizable MRI contrast agents using pH-responsive polymeric micelle. Biomaterials. 2014;35(1):337-43. [Crossref] [PubMed]
10. Choi KY, Jeon EJ, Yoon HY, Lee BS, Na JH, Min KH, et al. Theranostic nanoparticles based on PEGylated hyaluronic acid for the diagnosis, therapy and monitoring of colon cancer. Biomaterials. 2012;33(26):6186-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Tan WB, Jiang S, Zhang Y. Quantum-dot based nanoparticles for targeted silencing of HER2/neu gene via RNA interference. Biomaterials. 2007;28(8):1565-71. [Crossref] [PubMed]
12. Srinivasan S, Manchanda R, Fernandez-Fernandez A, Lei T, McGoron AJ. Near-infrared fluorescing IR820-chitosan conjugate for multifunctional cancer theranostic applications. J Photochem Photobiol B. 2013;119:52-9. [Crossref] [PubMed]
13. Shi H, Niu M, Tan L, Liu T, Shao H, Fu C, et al. A smart all-in-one theranostic platform for CT imaging guided tumor microwave thermotherapy based on IL@ZrO2 nanoparticles. Chem Sci. 2015;6(8):5016-26. [Crossref] [PubMed] [PMC]
14. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, Gordon R, Vucic E, Amirbekian V, et al. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. Nat Med. 2007;13(5):636-41. [Crossref] [PubMed]
15. Min HS, You DG, Son S, Jeon S, Park JH, Lee S, et al. Echogenic glycol chitosan nanoparticles for ultrasound-triggered cancer theranostics. Theranostics. 2015;5(12):1402-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Gao Z, Kennedy AM, Christensen DA, Rapoport NY. Drug-loaded nano/microbubbles for combining ultrasonography and targeted chemotherapy. Ultrasonics. 2008;48(4):260-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Ekinci M, İlem Özdemir D. Current approaches in nanomedicine. Arch Nano Op Acc J. 2020;2(3):183-4. [Link]
18. Kraeber-Bodéré F, Barbet J. Challenges in nuclear medicine: innovative theranostic tools for personalized medicine. Front Med (Lausanne). 2014;1:16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Kotzerke J, Andreeff M, Wunderlich G, Wiggermann P, Zöphel K. Ventilations-Perfusions-Lungenszintigraphie mit der PET und 68Ga-markierten Radiopharmaka [Ventilation-perfusion-lungscintigraphy using PET and 68Ga-labeled radiopharmaceuticals]. Nuklearmedizin. 2010;49(6):203-8. German. [Crossref] [PubMed]

20. Kao HW, Lin YY, Chen CC, Chi KH, Tien DC, Hsia CC, et al. Evaluation of EGFR-targeted radioimmuno-gold-nanoparticles as a theranostic agent in a tumor animal model. Bioorg Med Chem Lett. 2013;23(11):3180-5. [Crossref] [PubMed]
21. Chen F, Hong H, Zhang Y, Valdovinos HF, Shi S, Kwon GS, et al. In vivo tumor targeting and image-guided drug delivery with antibody-conjugated, radiolabeled mesoporous silica nanoparticles. ACS Nano. 2013;7(10):9027-39. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020;70(4):313. [Crossref] [PubMed]
23. Ekinci M, İlem Özdemir D. İyonlaştırıcı radyasyon ve onkolitik virüsler ile kombine tedavinin etkileri [The effects of combination therapy of ionizing radiation and oncolytic viruses]. FABAD J Pharm Sci. 2021;46(1):79-92. [Link]
24. Gökoğlan E, Ekinci M, Özgenç E, İlem Özdemir D, Aşıkoğlu M. Radyasyon ve insan sağlığı üzerindeki etkileri [Radiation and its effects on human health]. Anatol Clin. 2020;25(3):289-94. [Link]
25. Jo SD, Ku SH, Won YY, Kim SH, Kwon IC. Targeted nanotheranostics for future personalized medicine: recent progress in cancer therapy. Theranostics. 2016;6(9):1362-77. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Jadvar H, Chen X, Cai W, Mahmood U. Radiotheranostics in cancer diagnosis and management. Radiology. 2018;286(2):388-400. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: from molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy - the bad berka experience. Theranostics. 2012;2(5):437-47. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Özkan E, Soydal Ç. Nöroendokrin tümörlerde teranostikler [Theranostics in neuroendocrine tumors]. Nükleer Tıp Semin. 2015;2:103-8. [Crossref]
29. Farolfi A, Fendler W, Iravani A, Haberkorn U, Hicks R, Herrmann K, et al. Theranostics for advanced prostate cancer: current indications and future developments. Eur Urol Oncol. 2019;2(2):152-62. [Crossref] [PubMed]
30. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(3):471-95. [Crossref] [PubMed] [PMC]
31. Bluemel C, Hahner S, Heinze B, Fassnacht M, Kroiss M, Bley TA, et al. Investigating the chemokine receptor 4 as potential theranostic target in adrenocortical cancer patients. Clin Nucl Med. 2017;42(1):e29-34. [Crossref] [PubMed]
32. Khalid U, Vi C, Henri J, Macdonald J, Eu P, Mandarano G, et al. Radiolabelled aptamers for theranostic treatment of cancer. Pharmaceuticals (Basel). 2018;12(1):2. [Crossref] [PubMed] [PMC]
33. Kaul A, Chaturvedi S, Attri A, Kalra M, Mishra AK. Targeted theranostic liposomes: Rifampicin and ofloxacin loaded pegylated liposomes for theranostic application in mycobacterial infections. RSC Adv. 2016;6(34):28919-26. [Crossref]
34. Mak WC, Cheung KY, Orban J, Lee CJ, Turner AP, Griffith M. Surface-engineered contact lens as an advanced theranostic platform for modulation and detection of viral infection. ACS Appl Mater Interfaces. 2015;7(45):25487-94. [Crossref] [PubMed]
35. Huang JF, Zhong J, Chen GP, Lin ZT, Deng Y, Liu YL, et al. A hydrogel-based hybrid theranostic contact lens for fungal keratitis. ACS Nano. 2016;10(7):6464-73. [Crossref] [PubMed]
36. Portnoy E, Vakruk N, Bishara A, Shmuel M, Magdassi S, Golenser J, et al. Indocyanine green liposomes for diagnosis and therapeutic monitoring of cerebral malaria. Theranostics. 2016;6(2):167-76. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. Dao P, Ye F, Liu Y, Du ZY, Zhang K, Dong CZ, et al. Development of phenothiazine-based theranostic compounds that act both as inhibitors of β-amyloid aggregation and as imaging probes for amyloid plaques in Alzheimer's disease. ACS Chem Neurosci. 2017;8(4):798-806. [Crossref] [PubMed]
38. Tang J, Lobatto ME, Read JC, Mieszawska AJ, Fayad ZA, Mulder WJ. Nanomedical theranostics in cardiovascular disease. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2012;5(1):19-25. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, Harris TD, Robertson JD, Williams TA, et al. Endothelial alpha(v)beta3 integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(9):2103-9. [Crossref] [PubMed]
40. Lanza GM, Yu X, Winter PM, Abendschein DR, Karukstis KK, Scott MJ, et al. Targeted antiproliferative drug delivery to vascular smooth muscle cells with a magnetic resonance imaging nanoparticle contrast agent: implications for rational therapy of restenosis. Circulation. 2002;106(22):2842-7. [Crossref] [PubMed]
41. Peters D, Kastantin M, Kotamraju VR, Karmali PP, Gujraty K, Tirrell M, et al. Targeting atherosclerosis by using modular, multifunctional micelles. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(24):9815-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Sun Z, Huang P, Tong G, Lin J, Jin A, Rong P, et al. VEGF-loaded graphene oxide as theranostics for multi-modality imaging-monitored targeting therapeutic angiogenesis of ischemic muscle. Nanoscale. 2013;5(15):6857-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Albuquerque J, Moura CC, Sarmento B, Reis S. Solid lipid nanoparticles: a potential multifunctional approach towards rheumatoid arthritis theranostics. Molecules. 2015;20(6):11103-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Cho H, Stuart JM, Magid R, Danila DC, Hunsaker T, Pinkhassik E, et al. Theranostic immunoliposomes for osteoarthritis. Nanomedicine. 2014;10(3):619-27. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. Lee A, De Mei C, Fereira M, Marotta R, Yoon HY, Kim K, et al. Dexamethasone-loaded polymeric nanoconstructs for monitoring and treating inflammatory bowel disease. Theranostics. 2017;7(15):3653-66. [Crossref] [PubMed] [PMC]