Nano Altın ve Biyotıp

Nano Gold and Biomedicine: Scientific Letter

Bio. Gamze TAN,[a]
Prof.Dr. Mehmet Ali ONUR,[a]
Prof.Dr. Necdet SAĞLAM[b]

[a]Biyoloji Bölümü,
[b]Kimya Bölümü,
Nanoteknoloji ve Nanotıp AD,
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/*Received:* 18.09.2010
Kabul Tarihi/*Accepted:* 08.09.2011

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Bio. Gamze TAN
Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
gamzetan2003@yahoo.com

ÖZET Nanoteknolojideki gelişmelerin tıp alanına uygulanmasıyla nano ölçek seviyesinde biyouyumluluk gösteren yapılar tasarlanmakta, böylece terapötik ajanların hastalıklı dokulara ve hatta hücrelere ulaşması sağlanmaktadır. Bununla birlikte terapötik amaçla kullanılacak nano sistemlerde nanomalzemenin hastalıklı bölgeye hedeflenebilir olması, yüksek biyodolaşım ve farmakokinetik özelliklerine ek olarak düşük toksisite göstermesi çok önemlidir. Konvansiyonel metotlara göre altın nanopartiküller hastalıkların erken teşhis, tanı ve tedavisinde yüksek seçicilik, belirlilik ve hassasiyet gösteren nanobiyomateryallerin tasarımı için uygun fiziksel, kimyasal, mekanik, optik ve elektronik özellikler gösterir. Altın non-toksik çekirdeği, yük ve hidrofobite gibi yüzey özelliklerinin tek katmanda ayarlanabilmesi, birçok terapötik ajan ve biyomolekülü kararlı bir şekilde bağlayıp biyouyumlu kompleks yapılar oluşturabilmesi sayesinde son zamanlarda öne çıkan ilaç ve gen taşıma platformları arasında yer almaktadır. Bu bilimsel mektubun amacı, kolloidal altın nanopartiküllerinin sentezi, yüzey fonksiyonelliği ve biyotıp alanındaki potansiyel uygulamalarına ışık tutmaktır.

Anahtar Kelimeler: Metal nanopartiküller; gen hedeflemesi; nanotıp; nanoteknoloji; altın kolloit

ABSTRACT Structures that are biocompatible at nanoscale level are designed by applying nanotechnological developments on biomedicine, thus therapeutic agents are yielded to reach diseased tissues and even cells. Additionally, in nanosystems it is important to have targetable nanomaterials which can be targeted to diseased areas for therapeutic use, low toxicity and high biocirculation are essential in addition to the pharmacokinetic properties. Gold nanoparticles exhibit high selectivity and specifity and appropriate physical, chemical, mechanical, optical and electronic properties for design of nanobiomaterials in the early diagnosis and treatment of diseases when compared to the conventional methods. Gold has been distinguished among the drug and gene carrier platforms recently due to its nontoxic nucleus, surface properties such as charge and hydrophobicity that can be adjusted in monolayer, and ability to bind a number of therapeutic agents and biomolecules in a stable manner to create biocompatible complex structures. The aim of this letter is to shed light on synthesis, surface functionality and potential applications of colloidal gold nanoparticles in biomedicine.

Key Words: Metal nanoparticles; gene targeting; nanomedicine; nanotechnology; gold colloid

Turkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(2):499-506

Nanoteknoloji alanındaki gelişmelerin tıp alanına uygulanmasıyla ortaya çıkan nanotıpın amaçlarından biri tedavi edici unsurların hastalıklı doku ve hücrelere ulaşmasını sağlayacak nano ölçek seviyesinde biyouyumluluk gösteren yapılar geliştirmektir. Bu alandaki temel üretim, karakterizasyon ve moleküler mekanizmalara dönük öncü çalışmaları görüntüleme, algılama (biyosensör), hedefleme (ilaç ve gen) uy-

doi:10.5336/medsci.2010-21147

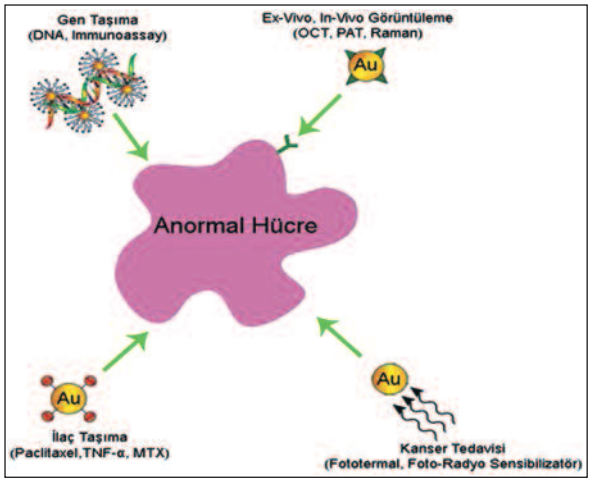
Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

gulamalarında kullanılabilen yeni nanoyapıların ve nanocihazların geliştirilmesi gibi uygulamalar takip etmektedir (Şekil 1).

Geleneksel tedavi yöntemlerinin düşük biyouyumluluk ve toksisite gibi olumsuzlukları vardır. Bu durum ilaçların tedavi edici etkisini ciddi şekilde azaltmaktadır.[1] Supramoleküler yapı ya da kompozitten oluşabilen nano ölçekli sistemler ilaç moleküllerini çevreleyerek tedavi edici ajanları doğrudan hastalıklı bölgeye götürebilmekte, bu sayede vücuttaki toksisite seviyesi en aza indirgenebilmektedir.[2] Yani ilaç taşıyıcı nanoteknolojik sistemler vücutta hedeflenen bölgelere ilacı taşımaktadır. Hedefleme sayesinde hastalıklı bölgeye taşınan terapötik kimyasal; sağlam dokulara ulaşamayıp sağlıklı diğer dokulara zarar vermemektedir.[3,4] Fakat platform olarak kullanılacak nanomalzemenin hastalıklı bölgelere hedeflenebilmesi için bu malzemelerin biyodolaşım ve farmakokinetik özellikleri, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılıyorsa taşıdığı ilaç moleküllerinin salım yeri ve zamanı çok önemlidir. Bunun yanında söz konusu malzemelerin düşük toksik etki göstermesi ve vücuttan kolay uzaklaştırılması beklenmektedir.

NEDEN ALTIN NANOPARTİKÜLLER

İlaç hedefleme ve kontrollü salımda birçok nanoteknolojik yapı olmasına rağmen altın nanopartiküller çok özel bir yer tutmaktadır. Altın soy metal olup, non-toksik özellik göstermektedir.[5] Altın asidik ortamdan kolay kolay etkilenmeyip demir, gümüş gibi metallerin aksine oksidasyona uğramaz.[6,7] Hücre içine yönlendirildiğinde çok düşük sitotoksik etki göstermesi sayesinde sağlam hücrelere zarar vermez.[8,9] Altın nanopartikülleri başka hiçbir kaplama ajanıyla etkileşmeden yani tek katmanda yük ve hidrofobite gibi yüzey özelliklerinin ayarlanmasına olanak tanımaktadır.[10]



ŞEKİL 1: Altın nanopartiküllerin biyotıp uygulama alanları.
(Renkli hali için Bkz. http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/)

Altın nanopartikülleri, oligonükleotit biyomoleküllerine kolaylıkla bağlanan tiyol (-SH) grubu ile etkileşime girerek çekirdeksel hedefleme (gen taşınması, antisens terapi) uygulamalarında seçicilik sağlamaktadır. Hedeflenen nanopartiküller taşıdıkları ilaç yüklerini hücre içi etkileşimle (pH, glutasyon) ya da dışarıdan verilen uyarımlarla (ışıma) hedef doku ve hücrelere bırakmaktadır.[11-13]

Altın nanopartikülleri, antikanser ajanlar başta olmak üzere birçok ilaç, ligand ve terapötik etki gösteren biyomoleküllerle kolaylıkla bağlanabilmektedir. Yüzey modifikasyonu sayesinde altın nanopartiküllerin oluşturduğu biyomoleküler yapıların in vivo farmakokinetik, biyodağılım ve sirkülasyon süresi artmaktadır.[14]

Nanopartikül yüzeyine iliştirilen ligandlar, membran reseptörleriyle etkileşip nanopartiküllerin hücre zarından geçerek stoplazmaya yönelmesini sağlar. Bu sebeple bir nanopartikül yüzeyindeki ligand sayısı, partikülün hücre zarından geçişinde çok önemlidir. Prensipte 2 nm çapındaki altın nanopartikül yüzeyine 100 molekül ligand bağlanabilmektedir.[10] Zubarev ve ark., sentezledikleri 2 nm çapındaki altın nanopartiküllerinin yüzeyine 70 çift paklitaksel antikanser ilaç molekülü bağlamıştır.[15]

Altın nanoyapılar, yüzey plazmon rezonans özelliğiyle görünür ve yakın kızılötesi bölgelerde (NIR) güçlü ışık absorbsiyonu ve saçılımı yapar.[16-20] Nanopartiküllerin boyutuna, şekline ve dielektrik çevresine bağlı olan bu optik yetenekleri, partiküllerin görüntüleme ve algılama probları olarak kullanıldığı uygulamalara imkân sağlar.[21-24]

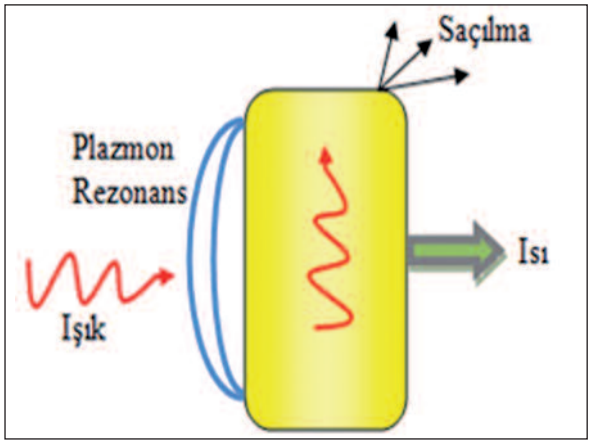
Altın nanopartikülleri ayrıca optik enerjiyi ışınsal olmayan elektron relaksiyon dinamikleri yoluyla ısıya çevirir.[25] Bu durum partiküllere yoğun

fototermal özellikler kazandırmaktadır. Böylece elde edilen bölgesel ısınma etkisi doğrudan hastalıklı dokunun yok edilmesinde cerrahiye karşı bir alternatif oluşturur (Şekil 2).[26] Özellikle altın nanoçubuk, nanoküre, nanokabuk ve nanokafes gibi yapılar kanser hücrelerinin fototermal olarak yok edilmesinde yoğun olarak kullanılmaktadır.[27]

Kısaca altın nanopartiküller; güçlü absorblayıcı, ışık kararlılığına sahip, toksik etkisi olmayan, antikorlara ya da proteinlere kolay bağlanabilme ve buna ek olarak ayarlanabilir optik özellikleriyle fototermoliz için de umut verici araçlardır.

ALTIN NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ

Çekirdek çapı 2 nm ile 150 nm arasındaki altın nanopartikülleri, değişik koşullar altında farklı indirgen ajanlar kullanılarak ve sıvı hidrojen tetrakloro aurat III ($HAuCI_4$) solüsyonunun kontrollü olarak indirgenmesiyle sentezlenmektedir. Bu sentezleme işleminde en yaygın indirgen ajan olarak sitrat kullanılmakta ve hemen hemen aynı tip ve boyutta altın nanopartiküller üretilebilmektedir.[28] "Turkevitch metodu" olarak adlandırılan bu işlemde sitrat hem anyonik stabilizatör hem de indirgeme ajanı olarak kullanılmaktadır. Bu işlemde altın/sitrat oranının kontrol edilmesiyle boyut aralığı 15-150 nm arasında değişen partiküller üretilebilmektedir.[29] Genel olarak, ortama daha az sitrat verildiğinde daha büyük nanopartiküller elde edilir. Bu metodun en büyük sınırlamaları ise verimin düşük olması ve çözücü olarak su kullanma zorunluluğudur.



ŞEKİL 2: Altın nanoçubuktaki foto fiziksel işlemler. Yakın kızılötesi ışınlarının absorbsiyonu genellikle boyuna plasmon rezonans üretir. Isı, elektron-foton çarpışmasının sonucunda oluşur.
(Renkli hali için Bkz. http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/)

Altın nanopartikül sentezi için diğer bir yöntem 1857 yılında Faraday tarafından kullanılan iki fazlı yöntemden esinlenerek $HAuCI_4$'ün tiyol kaplama ajanı varlığında sodyum borhidrür ($NaBH_4$) ile bifazik olarak indirgenmesidir.[30,31] Bu sayede tiyol/altın oranı kontrol edilerek çekirdek çapı 1,5-5 nm arasında değişen nanopartiküller üretilebilmektedir. Sitrat indirgeme ve faz transfer yöntemlerine ek olarak, lazer aşındırma, sonoliz ve tohum büyütme yöntemleriyle de altın nanopartikül elde edilebilmektedir.

BİYOTIP UYGULAMA ALANLARI

Tarihsel perspektiften bakıldığında, Krisoterapi (chrysotherapy) olarak adlandırılan altın tuzlarının tıp alanında kullanımı antik çağlara dayanmaktadır. Eski Mısır, Hindistan ve Çin'de çiçek, cilt yaraları, frengi, kızamık gibi hastalıkların tedavisinde altın kullanılmıştır.[32] Günümüzde kalp pili ve stentlerin üretiminde altından yararlanılmaktadır.[33] Orta kulak ve diş kaplamalarında altın implantlar kullanılmaktadır.[34,35] Yakın zamanlarda birkaç organoaltın kompleksi; antitümör, antimikrobiyal, antisıtma, anti-HIV çalışmalarında kullanılmıştır.[36] Ayrıca organoaltın bileşikleri şu an romatoid artrit tedavisinde tercih edilmektedir.[37]

Organoaltın bileşikleri; eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı, şişlik, kemik hasarı gibi eklem iltihabi semptomlarını hafifletmekte, hatta eklem deformitesi ve sakatlık riskini azaltmaktadır. Ancak artrit hastalarında yüksek dozlarda krisoterapi, proteinüri ve cilt reaksiyonları gibi yaygın iki yan etkiye de yol açmıştır.[38]

Kogan ve ark., in vitro deneylerde altın nanopartiküllerini kullanarak Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu düşünülen beta-amiloid fibrillerini ve plaklarını yok etmiştir.[39] Çalışmada altın nanopartikülleri beta-amiloid fibril grubuna iliştirilerek 48 saatlik inkübasyon süresinin ardından sekiz saat zayıf mikrodalga alan içerisinde tutulmuştur. Işınlama sonrası fibrillerin büyük oranda yok olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, altın nanopartiküller

normal koşullar altında liflerin yok olması için gerekli mikrodalga enerji seviyesini altı kat azalttığı için tedavi sırasında sağlıklı hücreler zarar görmemiştir. Ayrıca gözlem sonuçları ışınlamadan bir hafta sonra, proteinlerin tekrar birikme eğiliminin çok düşük seviyede olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar benzer yaklaşımdan hareketle, protein agregasyonun yol açtığı Parkinson ve Huntington gibi diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisi üzerine çalışmaktadır.[39]

Oküler hastalıkların tedavisinde de kullanılan altın nanopartiküller özellikle retina altı bölgelere terapötik ajanların taşınmasında tercih edilmektedir. Oküler anjiyogenez, proliferatif diyabetik retinopati ve **neovasküler makulopati gibi hastalıklar görme duyusuna zarar vermektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda anti-vasküler** endotelyal gelişim faktör (VEGF) antikorunun intravitreal enjeksiyonu sonrası, oküler anjiyogenezin önemli ölçüde engellendiği belirlenmiştir.[40] Anti-VEFG antikoru ve diğer anti anjiyogenez ajanlarının göz içinde özgül yerlere taşınmasında altın nanopartiküllerin kullanılmasıyla çok daha etkili sonuçlar alınmıştır.[41]

Altın nanopartikülleri; paklitaksel, sisplatin, doksorubisin gibi hidrofobik antikanser ilaçların kapsüllenmesinde ve bu şekilde retiküloendotelyal sistemden kaçmalarında kullanılmaktadır.[42] Altın nanopartiküller sitostatikler dışında antiparazitler, antiinflamatuar ilaçların, pilokarpin ve insülinin taşıyıcısı, aşı ve enzimlerin yardımcısı olarak da kullanılmaktadır.[43] Antijen taşıyan nanopartiküllerin, immünolojide yardımcı etkilerinin ümit verici olduğu bildirilmiştir.[44] Bazı antiinflamatuarların nanopartiküllerle verilmesi durumunda etkinin 10 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.[45] Bilhassa insülin taşıyan nanopartiküllerde oral yoldan plazma glukoz seviyesinin indirgendiği gösterilmiştir.[46]

Kanser tanı ve tedavisinde etkili hibrid nanopartiküller geliştirmek için normal dokularla kanserli dokular arasındaki farkı anlamak çok önemlidir. Normal dokuların damar çeperlerinde 9 nm sıklığında sürekli gözenekler ve seyrek olarak 50 nm'lik gözenekler bulunur.[47] Bununla beraber tümörlü, inflamasyonlu dokular yaklaşık 100 nm'lik gözenekleri olan düzensiz kapiller duvarlara sahiptir. Ayrıca bazal laminaya sahip olmayan bu süreksiz kapiller duvarlar 100 nm'den küçük partiküllerin kolaylıkla penetre olmasına olanak tanır.[48]

Tümörlü dokular lipofilik ve polimerik materyalleri uzaklaştırmak için lenfatik sistemden yoksundur.[48] Bu nedenle bir kez tümörlü dokuya penetre olan nanopartiküller oradan kolay kolay uzaklaştırılamazlar. Ayrıca 50-100 nm boyut aralığındaki partiküller için tümörler, gelişmiş penetrasyon ve retansiyon (EPR etkisi) etkisi sergiler.[49] Böylece 50-100 nm boyut aralığındaki altın nanopartiküllerle birleşik biyomoleküller, görüntüleme ve tedavi amaçlı tümörleri hedefleme için son derece uygundur.

Paciotti ve ark., tümör nekroz faktör (TNF) ve polietilen glikol (PEG) ile bağlanmış altın kolloidlerinin (cAu-PEG-TNF) etkisini araştırmak için in vivo bir çalışma gerçekleştirmiştir.[50] TNF hem hedefleme hem de kanser hücrelerinin yok edilmesinde tedavi edici bir özelliğe sahiptir. Yazarlar, altın nanopartiküllerine bağlanmış TNF'nin MC-38 kolon karsinoma tümör kitlelerinin azaltılmasında sadece TNF'ye oranla daha etkili olduğunu göstermiştir.[50] Bunun yanında, intravenöz olarak fareye enjekte edilen cAu-PEG-TNF komplekslerinin karaciğer, dalak veya diğer sağlıklı hücrelere oranla MC-38 kolon karsinoma tümörlerinde daha geniş oranda toplandığı gözlenmiştir.[51]

Çoğu kanser hücresi, hücre membranlarının dış yüzüne genişçe yayılmış epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olarak bilinen bir reseptöre sahiptir. Normal hücrelerde bu reseptör bulunmaz.[52] El-Sayed ve ark. EGFR proteinine karşı "anti-EGFR" olarak adlandırılan antikorları altın nanopartiküllerine bağlayıp kanser hücrelerine karşı yeni bir silah geliştirmiştir.[52] Çalışmada iki oral skuamöz karsinoma hücre hattı (HSC313 ve HOC3 Klon 8) ve iyi huylu epitel hücre hattı (HaCaT9) anti-EGFR bağlanan altın nanopartikülleriyle inkübe edilip, ardından 514 nm'lik dalga boyundaki görünür argon iyon lazer ışımasına maruz bırakılmıştır. Çalışma sonucunda anti-EGFR bağlanan altın nanopartikül inkübasyonunun ardından iyi huylu hücrelerle karşılaştırıldığında malign

hücrelerin yok edilmesi için gereken enerji seviyesinin çok düşük olduğu (ortalama ½) belirlenmiştir.[52] Ayrıca altın nanopartiküllerin kullanılması sayesinde, uygun lazer ışıması altında (19-32 w/cm^2) sağlıklı hücrelere zarar vermeden tümör hücreleri yok edilmiştir. Bütün bu sonuçlar ışığında, düşük güçlerde sürekli dalga (continuos wave-CW) lazer ışıması altında altın nanopartiküllerinin yeni tip seçici fototermal ajan olarak öne çıktığı görülmektedir.

Kanser tedavisi için genel olarak kullanılan kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve hormon tedavi yöntemlerinin bulantı, kusma, saç dökülmesi gibi önemli yan etkilere yol açması ve tedavi süresinin uzunluğu nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.[53] Özellikle en sık başvurulan kanser tedavi yöntemlerinden olan kemoterapide kullanılan antikanser ilaçları kanser hücrelerine etki ederken diğer sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir.[54] Altın nanopartikülleri, ilaç spesifitesi ve noninvaziv tedavilerin etkililiğinin arttırılmasında ve yan etki profillerinin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca tümör hücrelerine hedeflenmesi ile hastalığın erken tanı ve teşhisine olanak sağlamakta, buna paralel olarak tümöral yayılımın optik, termal ya da termaoakustik görüntüleme teknikleri ile izlenmesini ve sonrasında fototermal olarak yok edilmesini de mümkün kılmaktadır.[55,56]

Altın nanopartikülleri ile sadece belirli hücre hatlarına hedefleme yapılmayıp, aynı zamanda çekirdek, mitokondri, golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum gibi özgül hücre içi organellere de hedefleme yapılmaktadır.[57-59] Özellikle gen taşıyıcısı olarak altın nanopartiküller ile çekirdeğe hedefleme yapılmakta ve bozuk genler tedavi edilmektedir.

Hücre içerisine hedefleme, önemi giderek artan bir araştırma alanıdır. Hücre içerisinde ise özellikle çekirdek istenen bir hedeflemedir; çünkü hücrelerin genetik bilgileri ve transkripsiyon mekanizmaları çekirdekte bulunmaktadır. Hastalık fenotipinin tanılanması, potansiyel ilaç adaylarının belirlenmesi ve hastalığın antisens tedavi gibi yeni metotlarla tedavisi, canlı hücrelerin çekirdeğine nanomateryallerin etkili olarak taşınması ile büyük ilerleme göstermiştir.[60]

Çekirdeğe hedefleme oldukça zordur. Hücrede çekirdeğe hedefleme yapılabilmesi için aşağıda belirtilen bazı gereksinimleri karşılamak gerekir:[57]

i. Reseptör aracılı endositoz (RME) yoluyla hücre içine giriş,

ii. Endozomal/lizozomal yollardan kaçış,

iii. Çekirdek zarı ile çekirdek lokalizasyon sinyalinin (NLS) karşılıklı etkilenme süreci,

iv. Çekirdeksel membrandan geçiş için (<30 nm) gerekli boyut özelliklerine sahip olma.

Biyolojide en etkili çekirdeksel hedefleme her bir hücresel bariyerden geçiş için çoğunlukla değişik peptitlerin kullanıldığı virüsler vasıtasıyla başarılmaktadır. Bu alanda Feldherr Akın'ın SV-40 large T antijeninden elde edilen peptitleri taşıyan altın nanopartiküllerinin hücre çekirdek translokasyonu üzerine öncü çalışmaları vardır.[61] Yazarlar gerçekleştirdikleri çalışmada altın nanopartikülleri mikroenjeksiyon yöntemiyle stoplazmaya enjekte edip hücresel membrandan geçiş engelini aşmıştır.

Zhao ve ark. ise HIV Tat peptitleri taşıyan süperparamanyetik nanopartiküller üretmiştir.[62] Tat peptitleri türe özgü translokasyon peptitleridir ve manyetik nanopartiküller konjuge edildiğinde HeLa hücre hattı için etkili nükleer hedefleme yapabilmektedir.

Tkachenko ve ark. yukarıda belirtilen her bir görevi gerçekleştirecek peptitleri belirlemek ve sonra bu peptitleri tek bir nanometrik boyuttaki platform üzerinde birleştirmek için bir çalışma yapmıştır.[57] Platform olarak 20 nm çapında altın nanopartiküller seçilmiştir. Altın nanopartiküller, bovine serum albumin (BSA) örtüsüyle modifiye edilip değişik hücresel hedefleme peptitleriyle konjuge edilmiştir.[57] Farklı peptit dizileriyle konjuge edilen altın nanopartiküller (GNP), sağlıklı HepG2 hücrelerinde çekirdeksel hedeflemeyi başarmak için kullanılmıştır. Bu çekirdek lokalizasyon çalışmasının sonunda SV40 large T antijeninden alınan ve çekirdek lokalizasyon sinyaline sahip olduğu belirtilen peptit #1 (CGGGPKKKRKVGG) ile konjuge edilen altın nanopartiküllerinin hücre içerisine **reseptör aracılı endositoz**la alındığı fakat endomzomdan kaçamadığı için çekirdeği hedefleyemediği

gözlenmiştir.[61] Adenoviral fiber proteinden elde edilen ve çekirdeksel lokalizasyon sinyaline sahip Peptit #2 (CGGFSTSLRARKA) ile konjuge edilen partiküllerin HepG2 hücrelerine giremediği gözlenmiştir.[63] Adenovirus RME peptiti olan Peptit #3 iliştirilen partiküller ise hücreye girmiştir. Fakat sonrasında endozoma yakalandığından çekirdeğe ulaşamamıştır. Adenoviral fiber proteininden elde edilen hem RME hem de NLS içeren uzun tek bir peptit zincirinden oluşan Peptit #4'ü (CKKKKKKKSEDEYPYVP-NFSTSLRARKA) taşıyan partiküller ise çekirdeği hedeflemeyi başarmıştır. Bununla birlikte, peptit #2 ve peptit #3'ü taşıyan nanopartiküller, diğer tekli peptitleri taşıyan partiküllere göre çekirdek hedefleme için çok daha yüksek bir eğilim göstermiştir. Bu sonuçlardan hareketle, altın nanopartiküllerine bağlanan birden fazla kısa peptit dizisinin çekirdeksel hedefleme için daha uygun olduğu belirlenmiştir.[57]

Kamei ve ark. altın-demir oksit manyetik nanopartiküllerine (GoldMAN), tiyol (-SH) ya da disülfit (SS) fonksiyonel biyomolekülleri bağlayıp adenovirüs gen taşıma vektörünü (Ad) sıçan melanoma hücre hattına (B16BL6) yönlendirerek çekirdek içerisine hedefleme yapmıştır.[64] Adenovirüs vektörü, yüksek transdüksiyon etkisi nedeni ile in vitro ve in vivo gen transferinde sıklıkla kullanılmaktadır.[64]

SONUÇ

Nanopartikülasyon teknolojisindeki gelişmeler nanotıp alanında yeni bir atılıma yol açmıştır. Altın nanopartiküller cazip optik, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin kombinasyonu sayesinde optik mikroskobi, optoakustik görüntüleme, immünoassay, gen tedavisi, ilaç hedefleme ve hipertermi gibi çok çeşitli tıbbi tanılama ve terapötik tedavi uygulamalarında kullanılmaktadır. Kolloidal altının özellikleri yüzyılı aşkın bir süredir araştırılmasına rağmen canlı hücreler ile etkileşimi belirgin olarak son on yılda araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla işlevselleştirilen nanokonjugasyonlarının üretilmesi ve terapötik amaçla kullanımı süregiden aktif ve önemli bir araştırma alanıdır. Bu çalışma altın nanopartiküllerin biyoloji ve tıp alanında çok çeşitli potansiyel uygulamalarına bir bakış açısı getirmek için gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chen PC, Mwakwari SC, Oyelere AK. Gold nanoparticles: from nanomedicine to nanosensing. Nanotechnol Sci Appl 2008; 1(1):45-66.
2. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug Discov Today 2003;8(24):1112-20.
3. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. Nanomedicine 2007;3(1):20-31.
4 Prato M, Kostarelos K, Bianco A. Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery. Acc Chem Res 2008; 41(1): 60-8.
5. Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. Small 2005;1(3):325-7.
6. Lu AH, Salabas EL, Schüth F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. Angew Chem Int Ed Engl 2007;46(8):1222-44.
7. Love JC, Estroff LA, Kriebel JK, Nuzzo RG, Whitesides GM. Self-assembled monolayers of thiolates on metals as a form of nanotechnology. Chem Rev 2005;105(4):1103-69.
8. Lasagna-Reeves C, Gonzalez-Romero D, Barria MA, Olmedo I, Clos A, Sadagopa Ramanujam VM, et al. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. Biochem Biophys Res Commun 2010;393(4):649-55.
9. Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, Basu A, Bhonde RR, Sastry M. Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. Langmuir 2005;21(23):10644-54.
10. Ghosh P, Han G, De M, Kim CK, Rotello VM. Gold nanoparticles in delivery applications. Adv Drug Deliv Rev 2008;60(11):1307-15.
11. Polizzi MA, Stasko NA, Schoenfisch MH. Water-soluble nitric oxide-releasing gold nanoparticles. Langmuir 2007;23(9):4938-43.
12. Hong R, Han G, Fernández JM, Kim BJ, Forbes NS, Rotello VM. Glutathione-mediated delivery and release using monolayer protected nanoparticle carriers. J Am Chem Soc 2006;128(4):1078-9.
13. Han G, You CC, Kim BJ, Turingan RS, Forbes NS, Martin CT, et al. Light-regulated release of DNA and its delivery to nuclei by means of photolabile gold nanoparticles. Angew Chem Int Ed 2006;45(19):3165-9.
14. Pissuwan D, Niidome T, Cortie MB. The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. J Control Release 2011;149(1):65-71.
15. Gibson JD, Khanal BP, Zubarev ER. Paclitaxel-functionalized gold nanoparticles. J Am Chem Soc 2007;129(37):11653-61.
16. Murphy CJ, Sau TK, Gole AM, Orendorff CJ, Gao J, Gou L, et al. Anisotropic metal nanoparticles: synthesis, assembly, and optical applications. J Phys Chem B 2005; 109(29):13857-70.
17. Juste P, Pastoriza-Santos JI, Liz-Marza´n LM, Mulvaney P. Gold nanorods: synthesis, characterization and applications. Coord Chem Rev 2005;249(17-18):1870-901.

18. Hirsch LR, Gobin AM, Lowery AR, Tam F, Drezek RA, Halas NJ, et al. Metal nanoshells. Ann Biomed Eng 2006;34(1):15-22.
19. Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. Nanomedicine (Lond) 2007;2(5):681-93.
20. Skrabalak SE, Chen J, Sun Y, Lu X, Au L, Cobley CM, et al. Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. Acc Chem Res 2008;41(12):1587-95.
21. El-Sayed MA. Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes. Acc Chem Res 2001;34 (4):257-64.
22. Sun Y, Xia Y. Increased sensitivity of surface plasmon resonance of gold nanoshells compared to that of gold solid colloids in response to environmental changes. Anal Chem 2002;74(20):5297-305.
23. Kelly KL, Coronado E, Zhao L, Schatz GC. The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment. J Phys Chem B 2003;107(3):668-77.
24. Noguez C. Surface plasmons on metal nanoparticles: the influence of shape and physical environment. J Phys Chem B 2007;111(10):3806-19.
25. Tong L, Wei Q, Wei A, Cheng JX. Gold nanorods as contrast agents for biological imaging: optical properties, surface conjugation and photothermal effects. Photochem Photobiol 2009;85(1):21-32.
26. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 2002;3(8):487-97.
27. Cai W, Gao T, Hong H, Sun J. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. Nanotechnol Sci Appl 2008;1(1):17-32.
28. Turkevich J, Stevenson PC, Hillier J. The nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. Discuss Faraday Soc 1951;11:55-75.
29. Beesley JE. Colloidal Gold for Microbiological Immunocytochemistry. In: Hayat MA, eds. Colloidal Gold: Principles, Methods and Applications. 1st ed. New York: Academic Press; 1989. p.421-5.
30. Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin DJ, Whyman R. Synthesis of thiolderivatized gold nanoparticles in a 2-phase liquid-liquid system. J Chem Soc Chem Commun 1994;7(7): 801-2.
31. Templeton AC, Wuelfing WP, Murray RW. Monolayer protected cluster molecules. Acc Chem Res 2000;33(1):27-36.
32. Huaizhi Z, Yuantao N. China's ancient gold drugs. Gold Bull 2001;34(1):24-9.
33. Edelman ER, Seifert P, Groothuis A, Morss A, Bornstein D, Rogers C. Gold-coated NIR stents in porcine coronary arteries. Circulation 2001;103(3):429-34.
34. Thelen A, Bauknecht HC, Asbach P, Schrom T. Behavior of metal implants used in ENT surgery in 7 Tesla magnetic resonance imaging. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:(10)900-5.
35. Svedman C, Dunér K, Kehler M, Möller H, Gruvberger B, Bruze M. Lichenoid reactions to gold from dental restorations and exposure to gold through intracoronary implant of a gold-plated stent. Clin Res Cardiol 2006;95 (12):689-91.
36. Sun RW, Ma DL, Wong EL, Che CM. Some uses of transition metal complexes as anticancer and anti-HIV agents. Dalton Trans 2007;21(43):4884-92.
37. Shaw III FC. Gold-based therapeutic agents. Chem Rev 1999;99(9):2589-600.
38. Moolhuizen G, Paciotti GF, de Leede LGJ, Tamarkin L. Colloidal gold nanoparticles. London, UK: Business Briefing, Pharmatech; 2004.
39. Kogan MJ, Bastus NG, Amigo R, Grillo-Bosch D, Araya E, Turiel A, et. al. Nanoparticle-mediated local and remote manipulation of protein aggregation. Nano Lett 2006;6(1): 110-5.
40. Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. Curr Opin Ophthalmol 2007; 18(6):502-8.
41. Hayashi A, Naseri A, Pennesi ME, de Juan E Jr. Subretinal delivery of immunoglobulin G with gold nanoparticles in the rabbit eye. Jpn J Ophthalmol 2009;53(3):249-56.
42. Kim CK, Ghosh P, Pagliuca C, Zhu ZJ, Menichetti S, Rotello VM. Entrapment of hydrophobic drugs in nanoparticle monolayers with efficient release into cancer cells. J Am Chem Soc 2009;131(4): 1360-1.
43. Rafique S, Idrees M, Nasim A, Akbar H, Athar A. Transition metal complexes as potential therapeutic agents. Biotechnol Mol Biol Rev 2010;5(2):38-45.
44. Dykman LA, Bogatyrev VA. Gold nanoparticles: preparation, functionalisation and applications in biochemistry and immunochemistry. Russ Chem Rev 2007;76(2):-181-94.
45. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids Surf B Biointerfaces 2010;75(1):1-18.
46. Joshi HM, Bhumkar DR, Joshi K, Pokharkar V, Sastry M. Gold nanoparticles as carriers for efficient transmucosal insulin delivery. Langmuir 2006;22(1):300-5.
47. Fukumori Y, Ichikawa H. Nanoparticles for cancer therapy and diagnosis. Adv Powd Technol 2006;17(1):1-28.
48. Maeda H, Seymour LW, Miyamoto Y. Conjugates of anticancer agents and polymers-advantages of macromolecular therapeutics in vivo. Bioconjug Chem 1992;3(5):351-62.
49. Qi XR, Maitani Y, Nagai T, Wei SL. Comparative pharmacokinetics and antitumor efficacy of doxorubicin encapsulated in soybean-derived sterols and poly(ethylene glycol) liposomes in mice. Int J Pharm 1997;146(1):31-9.
50. Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, Goia D, Pavel N, McLaughlin RE, et al. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. Drug Deliv 2004;11(3):169-83.
51. Paciotti GF, Kingston DGI, Tamarkin L. Colloidal gold nanoparticles: a novel nanoparticle platform for developing multifunctional tumor-targeted drug delivery vectors. Drug Dev Res 2006;67(1):47-54.
52. El-Sayed IH, Huang X, El-Sayed MA. Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles. Cancer Lett 2006; 239 (1):129-35.
53. Yavuz M, İlçe AÖ, Kaymakçı Ş, Bildik G, Dıramalı A. [Examination of the complementary and alternative treatment use w ith breast cancer patients]. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27(5):680-6.
54. Uysal A, Yaşa H, Çalık R. [The Administration of chlorpromasine for treatment of mausea and vomiting due to cheumotherapy protocols]. Turkiye Klinikleri J Med Res 1991;9(5): 369-73.
55. Day ES, Thompson PA, Zhang L, Lewinski NA, Ahmed N, Drezek RA, et al. Nanoshell-mediated photothermal therapy improves survival in a murine glioma model. J Neurooncol 2011; 104 (1): 55-63.
56. Kim JW, Galanzha EI, Shashkov EV, Moon HM, Zharov VP. Golden carbon nanotubes as multimodal photoacoustic and photothermal high-contrast molecular agents. Nat Nanotechnol 2009;4(10):688-94.
57. Tkachenko AG, Xie H, Coleman D, Glomm W, Ryan J, Anderson MF, et al. Multifunctional gold nanoparticle-peptide complexes for nuclear targeting. J Am Chem Soc 2003; 125 (16):4700-1.
58. Karataş OF, Sezgin E, Aydin O, Culha M. Interaction of gold nanoparticles with mitochondria. Colloids Surf B Biointerfaces 2009; 71 (2):315-8.

59. Chang MY, Shiau AL, Chen YH, Chang CJ, Chen HH, Wu CL. Increased apoptotic potential and dose-enhancing effect of gold nanoparticles in combination with single-dose clinical electron beams on tumor-bearing mice. Cancer Sci 2008; 99(7): 1479-84.
60. Bilbao G, Gomez-Navarro J, Curiel DT. Targeted adenoviral vectors for cancer gene therapy. Adv Exp Med Biol 1998;451(1):365-74.
61. Feldherr CM, Akin D. The permeability of the nuclear envelope in dividing and nondividing cell cultures. J Cell Biol 1990;111(1): 1-8.
62. Zhao M, Kircher MF, Josephson L, Weissleder R. Differential conjugation of tat peptide to superparamagnetic nanoparticles and its effect on cellular uptake. Bioconjug Chem 2002; 13(4):840-4.
63. Zhang F, Andreassen P, Fender P, Geissler E, Hernandez JF, Chroboczek J. A transfecting peptide derived from adenovirus fiber protein. Gene Ther 1999; 6(2): 171-81.
64 Kamei K, Mukai Y, Kojima H, Yoshikawa T, Yoshikawa M, Kiyohara G, et al. Direct cell entry of gold/iron-oxide magnetic nanoparticles in adenovirus mediated gene delivery. Biomaterials 2009;30(9):1809-14.