

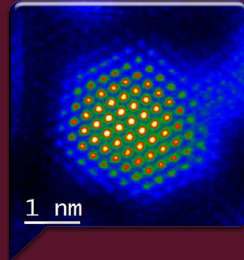
Kanser ve Plazmonik Nanobaloncuklar

Sabina Hüseyinli, Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü

Bilim adamları, kanser tedavisinde istenmeyen etkilerin ortadan kaldırılması amacıyla doğrudan tümörü hedef alan mikroskobik nanobaloncuk ya da başka bir deyişle nanokabuklar tasarladı.

Çağımızın en önemli hastalıklarından olan kanserin teşhisi ve tedavisinde geleneksel yöntemler daha yaygın kullanılmaktadır, fakat bu yöntemlerin yan etkileri, tedavinin başarısını ve etkinliğini azaltmaktadır. Kanser, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi ile ortaya çıkan heterojen ve kompleks bir hastalıktır. Vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılarak anormal hücre bölünmelerine neden olan kanser, aynı zamanda, çevrelediği doku veya organın işlevini yerine getirmesini engellemektedir⁽¹⁾. Hücrelere, mutasyonun erken evrelerinde müdahale edilebilirse kanserli dokuların gelişimi durdurulabilir. Nanoteknoloji yardımıyla, tümörler erken dönemde teşhis edilebilir. Çok disiplinli bir bilim olan nanoteknolojideki gelişmeler, kanser teşhis ve tedavisi açısından önemli olanaklar sunmaktadır. Günümüzde zaten kullanılmakta



olan nanoteknolojik yöntemleri daha da ileriye götürmek ve yeni tedavi yöntemleri bulmak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. 1950'li yıllarda nanoteknolojik özellikler ilaç yapımında kullanılmaya

başlandı. 1965 yılında ilaç taşımak için geliştirilen ve nanoilaçların ilk örneklerinden sayılan yağ kesecikleri daha sonraları şekil değiştirerek geliştirilmeye başlandı. 1976 yılında lipozom olarak adlandırdıkları yağ keseciklerinin içerisine etken madde yerleştirildi ve bu moleküller içindeki etken maddeyi kontrollü dışarı veren ilaçlar geliştirildi. Sonraki yıllarda, polimer kaplı nanoparçacıklar ve nanoalgılayıcılar geliştirildi. Bu nanoparçacıklar vücuttaki moleküler değişiklikleri algılamak, hastalıkları teşhis etmek, ölçümler yapmak gibi özelliklerinin yanı sıra istenilen ilacı vücudun istenilen bölgesine taşımakta da kullanılmaktadır. Nanoilaçlar sayesinde ilaçlar vücudun istenilen bölgesine gönderilebilmektedir. Kısaca, bu teknoloji sayesinde ilaç tam olarak doğru adrese ulaşmaktadır. Adrese ulaşma sürecinde ilaca zarar gelmemesi, özelliğini ve gücünü kaybetmemesi

"İngiltere'nin Manchester Üniversitesi Nanotıp Laboratuvarı araştırmacıları, ısı seviyesi yükseldiğinde 'el bombası' gibi patlayan ve taşıdığı ilacı kanserli hücrelere ulaştıran minik kesecikler

de sağlanmaktadır. İlacı tek bir hedefe göndermek, böylece kullanılacak dozu azaltmak ve yan etkilerden kurtulmak mümkündür. Doğru adrese gönderilen ilaçlar sadece belli bir yerde yoğunlaşır ve tedavi edici etkileri önemli ölçüde artar. Nanoilaçlar sayesinde, diğer organlara ve hücrelere hiçbir zarar vermeden hastalıkların etkin tedavisi yapılabilir.⁽²⁾

Bilim adamları nanoteknolojiyi, spesifik hücreleri hedefleyebilecek ve içerdikleri toksinleri kontrollü bir şekilde salabilecek tedavi ajanlar üretmekte kullanabileceklerini umuyorlar. Araştırmacıların amacı kanserli hücreyi hem tanıyıp hem de yok edebilen tek bir ajan üretebilmek. Bu araştırmaların nihai amacı vücutta dolaşan, kanserle ilişkili moleküler değişiklikleri tespit edebilen, görüntülemeye yardım eden, tedavi ajan salabilen ve daha sonra da tedavinin etkinliğini görmemizi sağlayan nanobaloncuklar üretebilmek.

Bilim adamları, kanser tedavisinde istenmeyen etkilerin ortadan kaldırılması amacıyla doğrudan tümörü hedef alan mikroskobik nanobaloncuk ya da başka bir deyişle nanokabuklar tasarladı. Nanokabukları oluşturan tabakaların kalınlığı düzenlenerek spesifik dalga-boyunda ışığı soğuracak düzeyde nanobaloncuklar tasarlanabilmektedir.⁽³⁾ İnsan dokularına kolayca geçebilen infrared'e yakın dalgaboylarındaki ışığı soğuracak nanokabuklara kanser hücrelerini tanıma özelliği olan antikolar bağlanmış ve bu antikoru nanokabuklar hedef kanser hücrelerine girerek, daha sonra da infrared ışığa maruz bırakılmaktadır. Laboratuvar kültürlerinde bu yöntem ile komşu sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerinin öldürülebildiği görülmüştür.

İngiltere'nin Manchester Üniversitesi Nanotıp Laboratuvarı araştırmacıları, ısı seviyesi yükseldiğinde "el bombası" gibi patlayan ve taşıdığı ilacı kanserli hücrelere

ulaştıran minik kesecikler (lipozom geliştirdi. Yağ kesecikleri, normal vücut ısısında içindeki sıvıyı sızdırmadan beden içinde hareket edebiliyor. Kesecik, kanserli hücreye ulaştığında bölgeye dışarıdan ısı uygulanır ve tümörün ısı 42 dereceye ulaştığında kesecik patlayarak içindeki ilacı bırakır. Kanserli hücrelerin sondaj yoluyla ya da ultrason kullanılarak da ısıtılabilceğini gösteren bilim adamları, laboratuvar ortamında cilt kanserli fareler üzerinde yaptıkları deneylerde başarılı sonuçlar elde ettiklerini ve bu yöntemle farelerin hayatta kalmasını sağladıklarını söyledi. Lipozomlar, ilaçların sadece tümöre verilmesini sağlayarak olası yan etkilerin önüne geçecek.

Nanotıpta tek hücreli hedefleme Rice Üniversitesi bilim adamları tarafından geliştirilmiştir. Nanoyapıların, tek bir tümör hücresine girebilmesi, bu konudaki görüntüleme tekniklerinin sınırlarını artırmaktadır. Rice Üniversitesi fizikçisi Dmitri Lapotko ve arkadaşları sağlıklı hücrelere dokunmayarak lazer darbesi ile altın nanopartiküller etrafında oluşturulan plazmonik nanobaloncuklar sayesinde ortaya çıkan parlak, minik buhar kabarcıklarının in vivo kanser hücrelerini algılayıp seçici bir şekilde yok edebileceğini göstermiştir. Altın kaplı nanobaloncuklar beyaz kan hücresinden

10 bin kat daha küçüktür. Vücut içine dağılan baloncuklar yüzeylerine bağlanan antikor yardımıyla buldukları tümör hücrelerine yapışırlar. Her bir tümörün üzeri yaklaşık 20 nanobaloncukla kaplanır ve sağlıklı hücrelere zarar vermeden bağlanan tümörleri ısıtacak yüksek dozda ışık gönderilir⁽⁴⁾. Baloncukun dışındaki altın kabuk üzerinde bulunan serbest elektronlar yoğun ışığın enerjisini toplar, her bir nanokabuğu ısıtır ve tümörü yakar. Peki neden altın kullanılmaktadır? Çünkü altın nanokabuklar kanser hücrelerine bağlanıp onları parlak hale getiriyor. Altın nanokabuklar güçlü absorptördür, ışık kararlılığına sahiptir, antikor ya da proteinlere kolay bağlanır, toksik özelliği yoktur ve optik özelliklere sahiptir.

Rice Üniversitesi, Teksas MD Anderson Kanser Merkezi ve Tıp Baylor Koleji (BCM) araştırmacıları ışığı absorbe eden 120 nm çapında altın nanoparçacıklarla kaplı bir nanobaloncuk hazırlanabileceğini ve kanser hücrelerine doğrudan ilaçlar ve genetik yükleri enjekte ederek yeni yöntemler geliştirilebileceğini göstermişler. İlaça dirençli kanser hücreleri üzerinde yapılan testler göstermiştir ki, nanobaloncukların sağladığı kemoterapi ilaçları geleneksel ilaç tedavisine kıyasla kanser hücreleri üzerinde en az 30 kat daha fazla etkiye sahip. Araştırmacılar göstermiştir ki, nanoparçacık



"Çağımızın en önemli hastalıklarından olan kanserin teşhisi ve tedavisinde geleneksel yöntemler daha yaygın kullanılmaktadır"



"Nanoilaçlar sayesinde ilaçlar vücudun istenilen bölgesine gönderilebilmektedir. Kısaca, bu teknoloji sayesinde ilaç tam olarak doğru adrese ulaşmaktadır."

(lipozom) geliştirdi. Yağ kesecikleri, normal vücut ısısında içindeki sıvıyı sızdırmadan beden içinde hareket edebiliyor."

nanopartikül değildir. Nanoparçacıkların ömrü daha kısadır. Nanoparçacıklarda olan hava ve su bölümleri sayesinde lazer ışıkları nanopartikülleri hedef alır ve lazer ışıkları anında ısıya dönüştürülür. Baloncuklar kanser hücreleri altında oluşturulur. Kabarcıklar genişleyip patladığında kısa zamanda hücre yüzeyinde küçük delikler açılır ve kanser ilaçlarının nüfuz etmesine izin verir. Aynı teknik, doğrudan hücre içinde gen tedavileri ve diğer tedavi yöntemleri sunmak için de kullanılabilir. Hayvanlarda test edilen bu yöntemin insanlar üzerinde uygulanabilmesi için daha fazla araştırma yapmak gerekmektedir. Nanoparçacık enjeksiyon mekanizması ilaç ve gen aktarımı için tamamen yeni bir yaklaşımdır. Aynı kültür için sağlıklı hücrelerle kanser hücreleri seçici şekilde karşılaştırılıp büyük umut vaat ediyor.

Lapotko ve arkadaşları göstermiştir ki, lazer ışınlarının plazmona çarpmasıyla elektron dalgaları metal nanopartikül yüzeyinde ileri geri saçılmaya başlıyor ve böylece plazmonik nanobaloncuk oluşuyor. Altın nanopartiküller sağlıklı hücreler tarafından alınırsa, kanser hücreleri çok daha fazla yer kaplar ve bir kanser hücresinde bir nanobaloncuk oluşturmak için gerekli lazer enerjisi ikikatına çıkar ve sağlıklı bir hücrede bir nanobaloncuk oluşturulur.

Plazmonik nano baloncuklar nasıl oluşur?

Yoğun ve kısa lazer darbelerine maruz kalan plazmon rezonans nanopartiküller yüksek sıcaklıklara ulaşırlar ve hatta buldukları ortamın ısınmasına ve kaynamasına neden olabilirler. Plazmonik nano baloncuk terimi bu olayı belirtmek ve enerji kaynağının plazmonik nanopartiküller olduğunu belirtmek için seçilmiştir. Plazmon rezonans mekanizması lazer atımının optik enerjisini, buharlaşmayı ve anlık ısınan nanopartiküllerin etrafındaki buhar genişlemesini sağlayan ısı enerjisine çevirir. Nanopartikülün kendisi buharlaşmaz ve nano ölçekteki faz geçişi ve ısı aktarımının karmaşık prosesinde ısı deposu olarak davranır. Plazmonik nanobaloncuk ulaşabildiği maksimum çapına genişler ve yaşam süresi plazmonik nanopartikül vasıtasıyla baloncuga enerji veren lazer atımının süresinden daha uzun olduğu için, nanopartikül haline geri çöker.

Yaşam süresi 10^{-8} ila 10^{-5} s boyutları ise 10^{-8} ila 10^{-5} m arasında değişen plazmonik nano baloncukların ana özellikleri şöyledir;

1. Partikül değildir, lazer atımın aktive ettiği geçici bir olaydır.
2. Baloncukların ayarlanabilir maksimum büyüklüğü, mekanik ve optik özelliklerini belirler.

3. Altın nanopartikülün konumu yerleşik nano hareketi belirler.

4. Plazmonik nano baloncuk haricinde dışardan ısı etki almaz (ısı yalıtılmıştır)

5. Lazer atımının eşik değer etkisi, plazmonik nano köpüklerin büyüklüğüne, birikim haline ve ısı kapasitesine göre değişerek oluşmasını sağlar.

Bu teknoloji keşif ve geliştirmenin değişik evrelerindedir. Uzmanlar tanı için geliştirilen bu buluşun beş ile on beş yılda klinik uygulamalara gireceğine inanmaktadır. Tedavi ajanlar için de benzer bir takvim öngörülmektedir. Tanı ve tedaviyi birleştirecek yaklaşımların ise on beş ila yirmi yılda kullanılabilir hale geleceği tahmin edilmektedir.

Kaynaklar

1. Nayak, K. A., Pal, D. 2010 Nanotechnology for Targeted Delivery in Cancer Therapeutics, Seemanta Institute of Pharmaceutical Sciences, 1, 1.
2. Farokhzad, O.C., Langer, R., 2006, Nanomedicine: Developing Smarter Therapeutic and Diagnostic Modalities, Advanced Drug Delivery Reviews, 58, 1456-1459.
3. Ferrari, M., 2005, Cancer Nanotechnology: Opportunities and Challenges, Nature Reviews Cancer, 5, 161-171.
4. Lensen, D., Vriezema, D.M., van Hest, J.C., 2008, Polymeric Microcapsules for Synthetic Applications, Macromolecular Bioscience, 8, 991-1005.