



Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları

Drug Delivery Systems and Theranostic use in Nuclear Medicine

Gülin Uçmak Vural¹, A. Yekta Özer²

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çorum ve Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Geçmişte yaklaşık 2000 yıl öncesine dayanan nanoteknoloji, şimdilerde "moleküler nanoteknoloji" olarak adlandırılmakta olup, organik kimya, moleküler biyoloji, endüstri, elektronik ve tıp gibi birçok bilim alanında araştırma ve kullanım konusu olmuştur. Bu makalede, nanoteknoloji/ilaç taşıyıcı sistemlerin ağırlıklı olarak nükleer tıpta, özellikle de kanser tanı ve tedavisinde/teranostik uygulamalarını, prelinik çalışmaları ve gelecekteki konumunu vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nanoteknoloji, ilaç taşıyıcı sistemler, SPECT, pozitron emisyon tomografi, teranostik, lipozom, niozom, mikroküre, misel

Abstract

Nanotechnology, which history dates back nearly 2000 years, is nowadays named as 'molecular nanotechnology' and is used as a research topic in many scientific fields like organic chemistry, molecular biology, industry, electronics, and medicine. In this article, theranostic uses, pre-clinical studies and future position of nanotechnology/drug delivery systems mainly in nuclear medicine, especially in cancer diagnosis and treatment, are aimed to be emphasized.

Keywords: Nanotechnology, drug delivery systems, SPECT, positron emission tomography, theranostics, liposome, niosome, microsphere, micelles

Giriş

Nanoteknoloji, maddenin atomik ve moleküler düzeyde yönlendirilmesi ve özelliklerinin değiştirilmesi yoluyla, yeni yapıların oluşturulmasıdır. Nanoteknolojide kullanılan materyaller genel olarak 1-100 nanometre (nm) boyutlarındadır (1). Modern nanoteknolojinin tanımı ilk kez 1959 yılında Feynman tarafından yapılmıştır (2). Smalley, 1996 yılında "karbon nanotüpler" ile kimya dalında Nobel ödülü almıştır (3). Nanoteknoloji, çeşitli disiplinler arasında birçok köklü etkiler yaratmış olup, en önemli uygulama alanlarından biri sağlık alanıdır. Nanotıp, patolojik süreçlerin erken saptanması,

önlem alınması ve hedefe yönelik tedaviler gibi tıbbi amaçlar için, organik ya da sentezlenmiş nano-ölçekli materyallerin, kimyasal, fiziksel, elektriksel, optik ve biyolojik özelliklerinden yararlanılması olarak tanımlanabilir (4). Nanoteknolojinin tıpta en önemli kullanım alanı, "kanseri tanı ve tedavisi", yani sıklıkla "teranostik veya teragnostik" olarak dile getirilen uygulamalarıdır. Nanopartiküller biyolojik bariyerlerin üstesinden gelerek, tanı, tedavi, hastalığın ve tedavi yanıtının takibini kolaylaştırabilmektedir. Bu amaçla "nanoteknoloji" ve "nükleer tıp" birlikteliği, birçok çalışma ve araştırmalar ile başta tümör mikro çevresi olmak üzere, nükleer tıp teknikleri ile tek foton

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Gülin Uçmak, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çorum ve Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye **E-posta:** drgulin@yahoo.com

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

emiyon tomografi (SPECT, SPECT/BT) ve pozitron emiyon tomografi (PET, PET/BT) görüntüleme, tedavi ve yeni nanopartiküler ilaç taşıyıcılarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (5).

İlaç Taşıyıcı Sistemler (Drug Delivery Systems)

İlaç taşıyıcı sistemler, ilaçlar ya da radyokontrast ajanları taşıyarak, tanısal görüntüleme ve/veya tedavi amaçlı (teranostik) maddelerin hedef organ ya da dokuya güvenli, kontrollü ve etkin bir şekilde ulaşmasını sağlar. Son yıllarda biyofarmasötik alanında yapılan çalışmaların en önemlileri kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler olup, yarı katı ve katı olarak iki şekilde bulunurlar. Kolloidal taşıyıcı sistemler kullanıldığında, tedavi için gerekli ilaç miktarı, serbest ilaçtan daha düşüktür. Bu nedenle ilaçların yan ve toksik etkileri azalır. Kolloidal taşıyıcı sistemlerin hazırlama teknolojisi pahalı olmasına karşın, yan ve toksik etkinin azalması maliyeti düşürür.

Nanopartikül sistemi, taşıyıcı bölüm ve ona yüklenmiş ilaçtan oluşur. Taşıyıcı bölüm sentetik polimerlerden veya doğal makromoleküllerden (protein, selüloz vb.) hazırlanır. Sistem sadece tanı amaçlı kullanılacaksa fizyolojik koşullarda parçalanması beklenmez. Ancak tedavi amacıyla kullanılanlarda ise parçalanma gereklidir. Fagositozla girdiği hücrede lizozomal enzimler ile parçalanarak, kontrollü salım sağlanması ve etkisini göstermesi beklenir (6).

Nanopartiküller, nanoküreler, nanokapsüller, ilaç taşıyıcı sistemlerin atası olan lipozomlar, niyozomlar polimerik sistemler, dendrimerler, kolloid altın, nano boyutlu yarı iletken kristal yapılar (kuantum noktacıları-QDs), miseller, sfingozomlar, mikrobaloncuklar, mikroküreler ve süper magnetik partiküller taşıyıcı sistemlerden bazılarıdır (7). Farklı taşıyıcı sistemler arasında, hem tanısal görüntüleme, hem de tedavi için en dikkat çeken ve en uygun özelliklere sahip olan lipozomlardır (5).

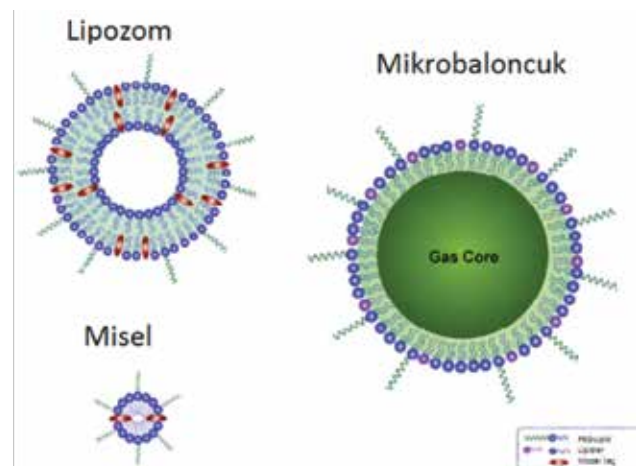
Lipozomlar (Liposomes)

İlk tanımlama 1961'de İngiliz hematolog Alec D. Bangham tarafından yapılmış olup, 1965'de Bangham ve ark. ilk lipozom makalesini yayınlamışlardır (8). Lipozom, temel olarak fosfolipid yapıda, hücre membranına benzer, polar ve apolar başlı, bükülebilir

vezikül oluşturan, çift lipid tabaka yapısında (bilayer), toksik olmayan ve biyolojik inert materyallerdir (Şekil 1). Lipozom yapısındaki en önemli fosfolipid "fosfatidil kolin" (PC, lesitin) olup, doğal ve sentetik fosfolipidler mevcuttur (9). Bilayer yapısında yer alan bileşenlerden biri olan kolesterol ise;

- Lipozomlarda akışkanlığı azaltır,
- Membran geçirgenliğini azaltır, böylece vezikül içinde suda çözünen moleküllerin dışarı kaçması engellenir,
- Plazma gibi biyolojik sıvıların varlığında membranı stabilize eder.

Lipozomlar farklı metodlarla hazırlanarak, tabaka sayısı ve büyüklüklerine göre; küçük tek tabakalı (SUV), büyük tek tabakalı (LUV) veya çok tabakalı (MLV) şeklinde sınıflandırılır (10,11). Kolesterol veya türevleri ile yük verici maddeler (stearilamin, disetilfosfat gibi) ile lipozomun biyostabilitesi artar ve dolaşımda kalma süresi uzar (10). Lipozomlar, sirkülasyonda fagosite edilmeden korunabilmeleri için kaplanırlar ve bunlar "2. kuşak lipozomlar" olarak bilinirler. Lipozomlar en çok "polietilen glikol" (PEG) ile kaplanırlar (12,13). Lipozomlarda fiziksel, kimyasal ve farmakolojik stabilite önemlidir. Isı, nem, elektriksel yük ve lipozom formülasyonu stabiliteyi etkileyen faktörlerdir. Fiziksel stabilite için, hedef yüküne göre, lipozom yükü belirlenir ya da vezikül oluşumu için uygun formülasyon bulunur ve böylece lipozomun karakteri belirlenir (14). Örneğin pozitif yüklü lipozom formülasyonu; DPPC (dipalmitoil fosfatidilkolin): SA (stearilamin): Kolesterol: (1: 4: 10 veya 7: 1: 2) şeklinde olabilir. Ayrıca, ilaçların suda (hidrofilik) ya



Şekil 1. Lipid bazlı bazı partiküllerin şematik görünümü (4).

da yağda (lipofilik) çözünürlüğüne göre, hapsetme kapasiteleri, tabaka sayısı, vezikül büyüklüğü ve dağılımı önemlidir (4). Lipozomlara immun parçalar takılarak (immunolipozomlar,-mab ile biten kanser ilaçları gibi) "3. kuşak" lipozomlar elde edilmiştir. Immunolipozomlar ile ilacın, hedefe ulaşmaya kadar güvenle gitmesi sağlanır ve tedavi başarısı artar (15).

Lipozomların özelliklerinin değiştirilmesi, geliştirilmesi ve iyileştirilmesi sonucunda, intravenöz (iv) verildikten sonra, vasküler sirkülasyonda daha uzun kalması ile, görüntüleme ve tedavi etkinlikleri arttırılmaktadır. Tedavi amaçlı lipozomlar, kanser, enzim ve gen tedavisinde, enfeksiyonda, aşılar, göz ve deri hastalıklarında geniş araştırma alanı bulmuştur. Günümüzde antifungal (Amphotericin B içeren lipozomlar-Ambiosome®), antikanser (Doxorubicin içeren lipozomlar-LipoDox®), narkotik analjezik (Morfin sülfat-DepoDur®), aşılar (Hepatitis B-Hepaxel®) gibi, lipozomlar ticari olarak mevcuttur (5).

Miseller (Micelles)

Miseller, lipid ya da polimer yapıda, boyutları onlu nanometrelerde, küresel ya da tabakalı yapılardır. Lipozomlara benzemekle birlikte, misellerin lipid çift tabakası yoktur. Kolay elde edilebilir, radyoaktif işaretlenebilirler, misellerin en önemli özelliği, taşıdığı hidrofilik ve hidrofobik gruplar nedeniyle, çözünürlüğü az olan vitaminler, enzimler, steroidler gibi etkin maddeleri çözünür hale getirmeleridir ve bu sayede organizmada emilimlerini de arttırırlar (16-18).

Mikrobaloncuklar (Microbubbles)

Boyutları submikron ve onlu mikronlar düzeyindedir. Ultrasonografi'de (US) kullanılan lipid bazlı kontrast ajanlardır. Ortası gaz dolu olduğundan, kandan yansıyan akustik sinyalin artışına neden olur. İlaç taşıma başarısı, başlığı olmadığı için düşük olmakla birlikte, prelinik çalışmalarda plazmidler ve diğer genetik vektörlerin taşınması ile, miyokardial ve vasküler hasarlarda başarılı olduğu bildirilmiştir (19,20).

Mikroküreler, Mikrokapsüller (Microspheres, Microcapsules)

Mikroküreler, mikrokapsüller boyutları birkaç mikrometre (um) ile milimetre (mm) arasında, kimi

zaman mikropartiküller olarak tanımlanan doğal ya da sentetik küçük küresel yapılardır. Cam, seramik ve polimer mikroküreler ticari olarak mevcuttur. Mikrokürelere mikrokapsüllere göre daha az ilaç yüklenebilirse de, elde etme yöntemleri daha basit ve ucuzdur.

Mikrokapsüllerde kapsül duvarı, ilaç serbestleşme hızını kontrol eder ve yüksek miktarlarda ilaç hapsetmek mümkündür. Mikrokapsüller, uçucu maddelerin korunması, etkin maddenin toksisitesinin azaltılması, biyofonksiyonel maddelerin immobilizasyonu ve ilaçların kontrollü ve geciktirilmiş salımının sağlanması gibi, amaçlar ile kullanılırlar (21). Günümüzde tıpta, yavaş ilaç salımı yapan mikrotasıyıcı sistemler (örn; Simebidin, Rosiglitazon, Metformin, Asiklovir, Ranitidin gibi) kullanılmaktadır.

Nükleer tıpta radyoaktif işaretleme ile en çok β radyasyon yayıcı Y-90 SIR resin mikroküreler, karaciğer tümörleri ve metastazlarının lokal tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (22). Son yıllarda Ga-68 ile işaretli mikroküreler klinik PET görüntüleme, perfüzyon çalışmalarında kullanılmaktadır (23).

İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Hedeflenmesi

İlaç taşıyıcı sistemlerin hedeflendirilmesi iki şekilde olur;

a) Pasif Hedeflenme

İlaç taşıyıcı sistemlerin iv uygulama sonrası, doku ya da organda permeabilite ve retansiyon artışı (EPR etkisi) ile doğal yollarla takip ederek tümör dokusu veya enflamasyon bölgesinde toplanmasıdır. Daha büyük boyutlu, çok tabakalı ve kaplı ilaç taşıyıcı sistemler, daha çok sirkülasyonda kalırlar. Hastalık alanında pasif hedeflemeyi daha da arttırmak amacıyla 2. kuşak lipozomlar (PEG kaplı lipozomlar gibi) kullanılır (17,24).

b) Aktif Hedeflenme

İlaç taşıyıcı sistemlere moleküler düzeyde aktif hedeflemede, hedef bölgesine spesifik kimyasal ve fiziksel parametreler eklenerek, hedef dokuya ilginin (afinite) ve özgüllüğün (spesifisite) arttırılması sağlanır. Lipozomlar epitop denen reseptörler ile aktif hedeflendirilebilirler. İlk olarak Alman immünolog P. Ehrlich, normal dokuları koruyarak, hastalığın spesifik bölgelerine ilacın hedeflenmesini, ideal tedavi edici ajan "magic bullet" olarak tanımlamıştır (25,26).

Antikorlar, peptid konjugasyonu, pH, O₂ ya da ısı duyarlı taşıyıcılar yoluyla aktif hedeflenme yapılabilir. Örneğin, pH duyarlı polimer, tümör mikroçevresi asidik olana kadar hidrofobik ilaçları taşıyabilir ve aynı zamanda polimerin hidrofilik zırhı sirkülasyon süresini uzattığından, EPR etkisine de katkı sağlar (27).

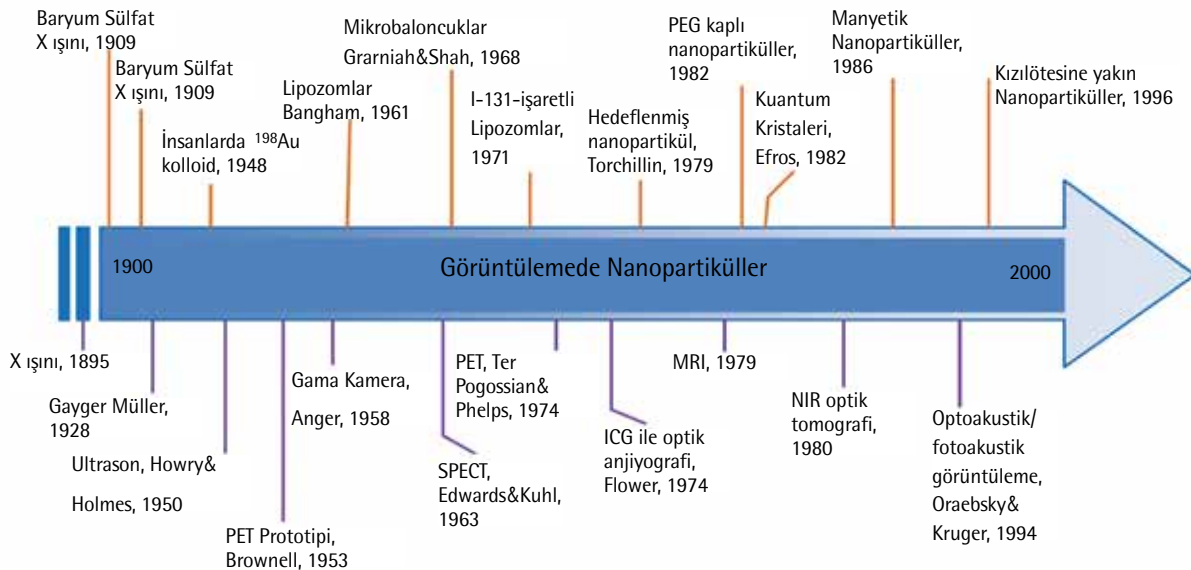
Hastalıklarda endotelial hücre yüzey reseptörleri belirgin şekilde arttığı için, taşıyıcıların reseptörlere hedeflenmesi ile hem görüntüleme hem de tedavi sağlanır (28). Malign tümörlerde angiogenesis, tümör canlılığı ve büyümesi için gereklidir. Angiogenesis nedeniyle de, tümöre ait vasküler endotelde $\alpha\beta 3$ integrin oldukça yaygın ekspresyon gösterir. Spesifik olarak $\alpha\beta 3$ integrin gibi peptid kaplanan taşıyıcılar ile tümörün vasküler endoteline ulaşılabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda sistemik olarak enjekte edilen nanopartikül- $\alpha\beta 3$ integrin kompleksinin tümöre başarılı bir şekilde hedeflendiği ve vasküler endotelin apoptozisi sonucunda tümörün küçüldüğü gösterilmiştir (29).

Dışarıdan etki kullanarak hedeflendirme (extracorporal targeting) ile de görüntüleme ve tedavi yapılabilir. Örneğin; magnetik nanopartiküller, magneto-lipozomlar ile hem MR görüntüleme, hem de lokalize tedavi yaklaşımları sağlanabilir (30). Magnetik olarak hedeflenen nanopartiküller Re-188 gibi radyoaktif maddeler ile işaretlenerek kullanılabilir

ve tedavi etkinliği artırılabilir (31). Preklinik araştırmalarda, US bazlı yaklaşımlarda (HIFU: high-intensity focused ultrasound), ısı etkisi ve vasküler geçirgenlik artışı ile terapötik etkinin artırıldığı gösterilmiştir (32,33). Laser bazlı uygulamalarda ise nanopartiküller kızılötesine yakın (NIRF) ışık saçarlar ve termal ablyasyon sağlarlar. Bu durum görüntüleme için uygun olduğu gibi, US kontrast ajanları gibi moleküler hedeflenme ile tedavi amaçlı kullanılabilir (34,35).

Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler

X ışınının 1895'te bulunmasından sonra, nanoteknolojinin tıptanında, özellikle de görüntüleme ve tanıda kullanımı 2000'li yıllara kadar çok önemli gelişme göstermiştir (36) (Şekil 2). Nanotıp çalışmaları ağırlıklı olarak, nanopartiküller-nanotaşıyıcıların biyolojik bariyerleri aşarak, kanser tanı ve tedavisi, yani kısaca "teranostik" olarak kullanılmasını kapsar (37). Multifonksiyonel görüntüleme modaliteleri ve teranostik yaklaşımda en geniş ve önemli yere sahip olan nükleer tıpta nanoteknolojinin kullanımı; SPECT, SPECT/BT yanı sıra, son yıllarda PET, PET/BT gibi fonksiyonel ve anatomik hibrid görüntüleme modaliteleri ile yeni partiküllerin ve taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine olumlu katkı sağlamıştır (4,5,38,39).



Şekil 2. Nanoteknolojinin tıpta görüntüleme ve tanıda tarihsel gelişimi. Üst sıra nanopartiküller, alt sıra görüntüleme modaliteleridir (36).

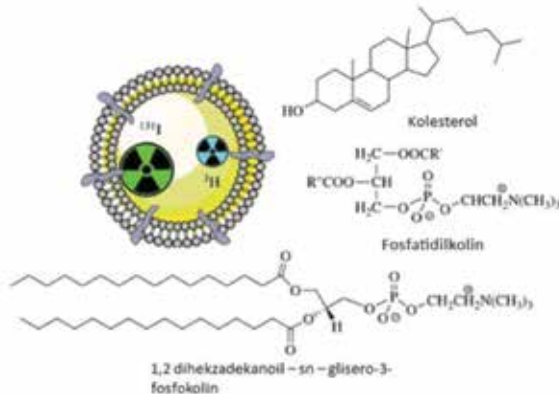
Radyonüklid işaretleme tekniği ile çeşitli inorganik nanopartiküller (miseller, mikrobaloncuklar, dendrimerler, lipozomlar ve diğer polimerik yapılar) işaretlenebilmekle birlikte, tanı ve tedavide, pasif ve aktif hedeflenme açısından fizikokimyasal özellikleri en uygun taşıyıcı sistemler, lipozomlardır (5,40,41). Lipozomların ilaç taşıma yeteneğinde olduklarını ilk kez 1970'lerin başında Gregoriadis ve ark. I-131 işaretli albumin lipozomları görüntüleyerek gerçekleştirmişlerdir (Şekil 3) (42).

Nanoteknolojinin nükleer tıp uygulamaları olan SPECT ve PET modalitelerinin avantajı, noninvaziv olmaları, yüksek hassasiyet göstermeleri, dinamik süreci de içine alarak birçok kez görüntülemeye ve kantitatif analize olanak sağlayan işaretli moleküllerin kullanıldığı modaliteler olmasıdır (43). Dezavantajı ise düşük rezolüsyon göstermeleri olsa da, multimodal görüntüleme ile intrinsik ve ekstrinsik rezolüsyon daha iyi hale getirilebilir ve doğruluk artırılabilir (44).

Gama Kamera/SPECT Görüntüleme

Moleküler görüntülemeye ideal özellikleri için; uzun raf ömrü, kolay ulaşılabilir radyonüklidler, uygun yarı ömür, kolay ve yüksek işaretlenme verimi, in vivo stabilite, immünolojik reaksiyon geliştirmeme, hızla sirkülasyondan temizlenip hedefe yönelme, yüksek imaj kalitesi, radyonüklidin lipozom içinde tutulması ve metabolitlerin toksik olmaması gerekmektedir (6). Radyonüklid işaretleme metodları;

a) Enkapsülasyon; radyonüklidin lipozomun sulu-merkez çekirdekte tutulması/hapsedilmesidir. Hazırlama süresi uzun olduğundan, kısa yarı ömürlü radyonüklidler için sınırlı kullanımı olmuştur.



Şekil 3. I-131 işaretli Albümin-Lipozomun şematik dizaynı (42).

b) Konjugasyon metodu ile radyonüklid lipid çift tabakaya tutunur, nispeten daha basittir. Bu yöntemle, lipozomlar Tc-99m ile işaretlenmesi için kalay klorür (SnCl_2) ile indirgenir. Metodun dezavantajı, işaretli lipozomların in vivo stabilitesinin düşük olmasıdır. İn vivo stabiliteyi arttırmak için DTPA gibi şelatör ajanlar kullanılabilir.

c) Lipozom hazırlanması sonrasında, radyonüklidin sulu-merkez çekirdekte tutunmasıdır (44-46). Radyonüklid işaretleme temel olan in vivo stabilitedir. Çünkü, serbest radyoaktif madde, tiroid, mide ve böbrek gibi, hedef dışı organlarda birikir ve görüntü kalitesi düşer (47). Tc-99m ile işaretli, indirgen madde glutatyon içeren heksametil-propilen-aminoksim (HMPAO) lipozomları ile, Erdoğan ve ark. yaptıkları çalışmada, işaretlenme verimini $>90\%$ olarak elde etmişler ve enfeksiyon görüntülemeyi başarmışlardır (48). Goins ve ark. ise Tc-99m ile işaretli HMPAO lipozomlarını tümör görüntülemeye kullanmışlar ve nötral lipozomların tümör görüntülemeye daha iyi olduğunu vurgulamışlardır (49).

Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGF-R) ve $\alpha\beta 3$ integrin, tümör büyümesinde ve angiogenezde önemli role sahip olup, kanser tanı ve tedavisi amacıyla kullanımları mevcuttur (50). In-111 ile işaretli perflorokarbon nanopartiküllerinin $\alpha\beta 3$ integrin ile akciğer kanseri angiogenezi SPECT görüntülemesi yapılmış ve yeni oluşan tümörlerde ideal olabileceği öne sürülmüştür (51). Kruhira ve ark. ratlarda oluşturulan beyin tümörlerinde, In-111, I-125 ile işaretli lipozomlara monoklonal antikor ile aktif hedefleme yaparak iv yolla vermişler ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) görüntülemişlerdir (52). Harrington ve ark. ise klinik çalışmalarında, In-111 DTPA-PEG lipozomlarının, ileri evre kanser hastalarında (meme, baş-boyun, bronş ca, serviks, glioma gibi) biyodağılımını ve farmakokinetiğini çalışmışlar ve en yüksek tutulumu baş-boyun tümörlerinde gözlediklerini belirtmişlerdir (53).

Monoklonal antikorların (mAb), çeşitli tümör antijenlerine karşı aktif hedefleme amaçlı kullanımında, Amerikan Gıda İlaç Dairesi (FDA) onayı alan ilk mAb, anti CD20mAb (Rituximab) olmuş ve 1997' de non-hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmıştır. Sonrasında FDA onaylı birçok mAb tanı ve tedavide kullanılmaya başlamıştır (54).

Ölü tümör hücrelerinden salınan ve canlı tümör hücresine bağlanan mAb2C5, antinükleer oto antikorlardan biridir. mAb2C5 ile lipozom konjugatı (immunolipozom), Tc-99m ve In-111 gibi farklı radyonüklidler ile işaretlenerek prelinik araştırmalarda kullanılmıştır (55). Silindir ve ark., insan meme karsinomu (MCF-7) ve fare lenfoma (EL4) tümör modellerinde, moleküler görüntüleme ve tanı için lipozomal kontrast ajan geliştirmeyi amaçlamışlardır. Tc-99m ile işaretli PEG lipozomları mAb2C5 ile aktif hedeflenme yaparak, hem in vitro, hem de in vivo SPECT/BT ile görüntülemişler ve sonuçta tümöre spesifik antikor ile hedeflenen, mAb2C5-değiştirilmiş DPPC:PEG2000-PE:Koles:DTPAPE ve DPPC:PEG2000-PE:Koles:PAP (60:0.9:39:0.1, % mol oran) formülasyonlu lipozomların, multimodal kontrast ajan olarak efektif olduğunu rapor etmişlerdir (28).

Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme

Mikro-PET, deneysel hayvan çalışmaları ile nanoteknolojinin gelişmesine katkıda bulunmuştur. PET radyonüklidleri genel olarak kısa yarı ömürlü olduğu için, ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımını sınırlamakla birlikte, Cu-64 (12,7 saat), I-124 (4,2 gün) gibi nispeten daha uzun yarı ömürlü radyonüklidler araştırmalarda kullanılmıştır (38). Petersen ve ark., (56) retansiyon stabilitesi >%90 olan Cu-64 ile işaretli lipozomları, sağlıklı ve tümör yüklenen farelere vererek, PET ile kantitatif in vivo görüntüleme yapmışlar ve bu metodun tanı-tedavi açısından lipozom bazlı nanotıp uygulamalarında güçlü bir potansiyel olduğunu belirtmişlerdir. F-18'in kısa yarı ömrü (110 dakika) olmakla birlikte, biyolojik yarı ömrü kısa olan (<8 saat) taşıyıcıların dağılım ve lokalizasyonunu göstermede yeterli olabileceği, F-18 Floro-Deoksi-Glukoz (FDG) ile işaretli lipozomların tümör görüntülemeye ve hedefe yönelik tedaviye olanak sağlayacağı bildirilmiştir (57). Lipozomlar, RES'den korunmaları açısından incelendiğinde, palmitil-D-glukronid (PGlcUA) kaplı lipozomların PEG ile kaplı lipozomlara göre daha iyi tümör tutulumu gösterdiği bildirilmiştir (4). Oku ve ark. farelerde tümör görüntülemeye, F-18 FDG ile işaretli ve PGlcUA kaplı farklı lipozomları, boyutları açısından araştırmışlar ve 100-200 nm boyutlu küçük lipozomların karaciğerde hızla tutulduğu, ancak tekrar sirkülasyona geçtikten sonra tümör dokusunda daha

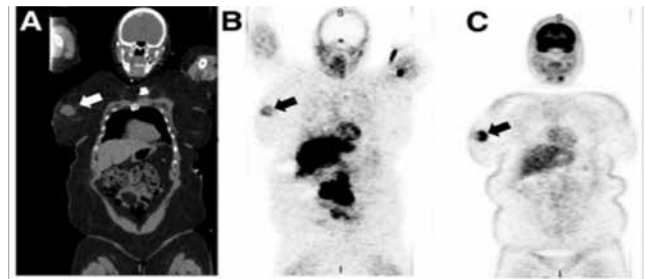
yüksek tutulum gösterdiklerini bildirmişlerdir (58). Aynı çalışmacılar PET görüntülemeye, lipozomları yüklerine göre araştırmışlar ve en az karaciğer/dalak tutulumunun nötral yüklü lipozomlar ile olduğunu belirtmişlerdir (59).

Yağda çözünen anti-tümöral bir ilaç olan paklitaksel (Paclitaxel) lipozomları, nükleer tıp uygulamalarında en çok araştırılan ilaçlardan olmuştur. Floro (F-18), bromo(Br-76) ve (I-124) iyodopaklitaksel ilaç taşıyıcı sistemlerin her biri in vivo PET görüntüleme için uygun bulunmuştur (60).

Tümörlerde P-glikoprotein (P-gp) etkisi ile, kemoterapötik (KT) ilaca direnç (multi-drug resistance, MDR) durumunda, KT'ye cevap azalır. Bu durumda P-gp inhibitörleri ile KT cevabı arttırılmaya çalışılmıştır. Kurdziel ve ark. daha sonra yaptıkları bir çalışmada, 3 sağlıklı gönüllü kadın ve 3 meme kanserli kadında F-18 floropaksitaksel ile dozimetri ve MDR tanımlaması ile paklitaksel dışı KT'lerin tümör yanıtını ön görmeyi amaçlamışlardır (61). Çalışma sonucunda, F-18 floropaksitakselin insanlarda PET/BT tümör görüntülemeye, dozimetri ölçümlerinde kullanılabilir olduğunu, daha ileri çalışmalar gerekmektedir birlikte, intratümöral F-18 floropaksitaksel dağılımının potansiyel olarak, diğer KT'lerin de solid tümörlerde tutulumunun öngörebileceğini ileri sürmüşlerdir (Şekil 4).

Nispeten kısıtarihçesi olmakla birlikte, bifonksiyonel mikro PET/MR (magnetik rezonans) ile yapılan bir çalışmada, integrin dağılımını görüntülemek amacı ile Cu-64 işaretli poliaspartik asit (PASP)-demir oksit (IO) nanopartikülleri, DOTA ve siklik arginin-glisin-aspartik (RGD) peptidleri ile bağlanmış ve deney hayvanlarında başlangıç evresindeki tümör hücrelerinin doğru şekilde saptanabildiği gösterilmiştir (62).

Nanopartiküller, multifonksiyonel görüntüleme



Şekil 4. Kurdziel ve ark. sağ meme kanserli hastada koronal BT (A) ve F-18 floropaksitaksel PET (B) ve F-18 FDG PET (C) görüntüleri (61).

ile lenfatik haritalamada da oldukça yaygın olarak çalışılmıştır. Thorek ve ark., prelinik çalışmalarında, multifonksiyonel Zr-89 ferumoksitol ile lenfatik drenajı, PET/MR ile noninvaziv olarak göstermişlerdir (63). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, metal şelat nanojelleri Cu-64 ile işaretlenerek tümör yüklü farelere uygulanmış ve PET/BT görüntüleme nanojellerin hem tümörde hem de metastazlarda yüksek düzeyde tutulum gösterdiğini belirterek, gelecekte bimodal PET/MR ajanları ve β radyasyon yayıcılar ile birlikteliğinde teranostik yeri olacağını vurgulamışlardır (64).

PET ajanı olan jeneratör ürünü Ga-68, son yıllarda prelinik ve klinik çalışmalarda dikkat çekici olmuştur. Son zamanlarda tüm dünyada yaşanan Molibden krizi nedeni ile nükleer tıpta en çok kullanılan Tc-99m jeneratörü sıkıntısı, Ga-68 ile yapılan uygulamalar ve araştırmaların artmasına neden olmuştur. İlaç taşıyıcı sistemlerden, makroagregat albümin (MAA) ve insan serum albümin (HSA) mikrokürelerinin, Ga-68 ile işaretlenmesi prelinik çalışmalardan sonra, klinik uygulamalara da geçmiştir. İlk klinik çalışma Kotzarka ve ark. tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Çalışmacılar, pulmoner emboli şüphesi olan 15 hastada, Ga-68 ile işaretli karbon partikülleri (Galligas) ile akciğer ventilasyon, Ga-68 işaretli HSA mikroküreleri ile akciğer perfüzyon PET/BT incelemesi yapmışlar ve yöntemin özellikle akciğer perfüzyonunu göstermede başarılı olduğunu bildirmişlerdir (65).

Onkoloji Dışı Uygulamalarda İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nükleer Tıp

Nörodejeneratif Hastalıklar

Kan-beyin bariyeri (KBB) damar endoteli ile oluşturulan bir bariyerdir ki bu durum fiziksel, humoral ve nöronal uyarılardan etkilenebilir. İlaç dissolüsyonu, moleküler ağırlığı, elektriksel yükü ve serum proteinlerine bağlanma derecesi gibi özellikler KBB geçişini etkiler. Nanopartiküller ve nanoveziküller, ilaç taşıyıcı sistemler olarak KBB penetrasyonu ve son zamanlarda lipozomun lokal uygulanması Convection Enhanced Delivery (CED) tekniği ile tanı ve tedavide kullanılmışlardır. Bu yöntem beyin tümörleri dışında, Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların tanı ve tedavisi amacıyla da kullanılabilir (66).

Enfeksiyon

Deneysel olarak hayvanlarda oluşturulan enfeksiyon ve enflamatuvar süreçlerde radyonüklid işaretli (Tc-99m, In-111 oxin, Ga-67 gibi) nanopartiküller-lipozomların tanıdaki yeri uzun yıllar araştırılmıştır. Dams ve ark. ise klinik olarak enfeksiyon ve enflamasyon şüphesi olan 35 hastada Tc-99m işaretli PEG kaplı lipozomların etkinliğini araştırmışlar ve In-111 IgG sintigrafisi ile karşılaştırmışlardır (67). Sonuçta, Tc-99m PEG lipozomlarının, en az In-111 IgG sintigrafisi kadar etkin olduğunu, ayrıca güvenilir olması, basit elde edilmesi ve fiziksel özellikleri nedeniyle de avantajlı olduğunu bildirmişlerdir.

Ateroskleroz ve Kan Akımının Değerlendirilmesi

Nükleer Tıp'ta, aterosklerotik plakların saptanmasında en önemli sorun, parsiyel volüm etkisi ve kontrast/gürültü oranıdır. Bu sorunun, multifonksiyonel nanopartiküller ile düzeltilebileceği düşünülmüştür. QDs, altın ve demir oksid gibi sentetik nanomateryaller ile aterosklerotik plakların gösterilebileceği ileri sürülmüştür. Ogawa ve ark. zayıf aterosklerotik plaklarda makrofaj infiltrasyonunun yaygın bir özellik olmasından yola çıkarak, makrofaj yüzeyinde bulunan fosfotidil serin (PS) dağılımına dayalı radyonüklid işaretli PS lipozomları ile aterosklerotik plakları görüntülemeyi amaçlamışlar ve In-111 işaretli lipozomları, tavşan kulak veninden vererek 48 saat sonra SPECT/BT incelemesinde aterosklerotik bölgeyi başarıyla görüntülemişlerdir (68). Bununla birlikte, SPECT görüntülemenin kalitesini arttırmak için, dolaşımdan daha yavaş uzaklaşan ve karaciğer tutulumu daha düşük lipozomların modifikasyonunun gerektiğini vurgulamışlardır.

Urakami ve ark. iskemik fare beynini, F-18 işaretli lipozom enkapsüle hemoglobin (LEH) ve O-15 ile görüntülemişler ve sonuçta F-18 işaretli LEH'in yüksek işaretleme etkinliği ile hayvan deneylerinde yeni ilaçların değerlendirilmesinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (69).

İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Radyonüklid Tedaviler

Günümüzde taşıyıcı sistemlerin peptidler, virüsler ve monoklonal antikorlar ile kanser hücrelerine karşı spesifik hedeflenmesi, etkin ilaç dağılımı açısından önemli bir araştırma konusudur (70). Lipozomlara ek olarak, mikroküreler, mikrokapsüller, niyozomlar, sfingozomlar, suda eriyen polimerler, dendrimerler,

miseller gibi nanotaşıyıcılar nükleer tıpta teranostik amaçlı olarak kullanılmaktadır (71).

Tümör vaskülaritesinde damar çapları, boyu, geçirgenliği, integrin ve uzaysal dağılımı, dansitesi, tümör dokusunda heterojenite nedenidir. Heterojenite tümör boyutu ile ilişkilidir. Büyük tümörlerden nekrotik içerik interstisyel basıncı arttırarak, damarlanmanın yetersiz kalmasına yol açar. Artmış interstisyel basınç, lenfatik klerensin bozulmasına, zayıflamasına ve interstisyuma transportun engellenmesine sebep olur. Tedavi yaklaşımlarında, tümör özellikleri, kanlanma, damarlanma, viskozite ve interstisyel basınç değiştirilerek difüzyonun daha iyi hale getirilmesi amaçlanır. Tedavi öncesinde antianjiyogenik tedavi ile kan akımı normalize edilerek, ilacın hedefe yönelmesi ve daha etkin olması sağlanabilir (72). Birçok gen, antikolar, peptid ve proteinler CNT (karbon nanotüp taşıyıcıları) ile tümör hücrelerine hedeflenebilirler. CNT taşıyıcıların, radyonüklidlerin ve ilaçların etkin miktarda transferini gerçekleştirebildiğinden “ilaç verimi” için ideal olduğu bildirilmiştir (73). Farelerde yapılan bir çalışmada, malign gliomada Re-188 ile işaretli lipid nanokapsüllerin daha efektif tümöral radyasyona neden olduğu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %80 ortalama sağ kalımın arttığı bildirilmiştir (74). CD20 epitopuna (Ritüksimab) karşı monoklonal antikolar ile CNT-DOTA kompleksi In-111 ile işaretlenmiş ve bu bifonksiyonel nano yapı, Burkitt lenfoma hücrelerine selektif olarak hedeflenebilmiştir (75).

Y-90 mikroküreleri karaciğer primer tümörleri ve metastazlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavide multidisipliner yaklaşımla, hepatic arterden mikrokürelerin verilmesi sonucu, selektif tümör tedavisi için maksimum etki, minimum yan etki ve sağlam dokuların korunması amaçlanır. Kolorektal kanserlerde karaciğer metastazlarının ⁹⁰Y mikroküreleri ile selektif internal radyasyon tedavisi (SIRT) ile sağ kalımın arttırıldığı bildirilmiş olup, SIRT ile birinci ve ikinci basamak kemoterapötiklerin kombine edilmesi ise son zamanlarda araştırma konusudur ve kombine tedavinin daha etkili olacağı düşünülmektedir (76). Salancı ve ark. hepatic arter perfüzyon paterni (diffüz ya da heterojen) Y-90 mikroküre tedavisine yanıt arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve diffüz perfüzyon paterni olan hastalarda daha iyi tedavi yanıtı gözlemişlerdir (77). Çalışmacılar, bu uygulama ile erken

tedavi yanıtının öngörülebileceğini vurgulamışlardır. Y-90 mikroküre tedavisi rezekte edilemeyen primer karaciğer kanserlerinde de (HCC) de başarıyla kullanılmaktadır. Tedavi başarısı ve sağkalıma katkısı ise değişken olup, prognozu etkileyen faktörler vardır. Soysal ve ark. retrospektif çalışmalarında, SIRT yapılan HCC olgularında, karaciğerde izlenen en büyük lezyon boyutu, yaş ve serum AFP düzeylerinin prognozu negatif etkilediğini bildirmişler ve daha geniş serilerde prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (78).

Kök hücreler aracılığı ile, endojen onarım mekanizmasının tetiklenmesi sonucu, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, periferik sinir hasarları ve osteoartiritik dejeneratif hastalıklarda tedavi yapılabilmektedir. Bu amaçla, kuantum noktacıları, demir oksid nanopartikülleri, ve nano polimerler rejeneratif nanotıp için tercih edilen materyallerdir. Bu materyaller radyonüklidler ile işaretlenerek nükleer tıp uygulamalarında kullanılabilirler (79).

Sonuç

Multifonksiyonel ilaç taşıyıcı sistemlerin hem tanı, hem de tedavi ajanları ile teranostik kullanımları, multimodal görüntüleme kılavuzluğu ve tedavi yanıtı monitörizasyonu sağladığından, kişiselleştirilmiş tedaviye önemli oranda katkıda bulunmaktadır. Gelecekte klinik çalışmaların artması ile en çok ölüm sebebi olan kanser tanı ve tedavisinde çok daha geniş yeri olacağı düşünülmektedir.

Konsept: Gülin Uçmak (Vural), A. Yekta Özer, **Dizayn:** Gülin Uçmak (Vural), A. Yekta Özer, **Veri Toplama veya İşleme:** Gülin Uçmak (Vural), A. Yekta Özer, **Analiz veya Yorumlama:** Gülin Uçmak (Vural), A. Yekta Özer, **Literatür Arama:** Gülin Uçmak (Vural), **Yazan:** Gülin Uçmak (Vural), **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Hong H, Zhang Y, Sun J, et al. Molecular imaging and therapy of cancer with radiolabeled nanoparticles. *Nano Today* 2009;4:399-413.
2. Edwards SA. The nanotech pioneers: Where are they taking us? *Wiley-VCH, Weinheim, Germany*: 2006;15: 244.

3. Smalley RE. Fullerenes, space, and the world's energy challenge. Caneus 2002: Canada-Europe-US-Japan workshop on micro nanotechnology for aerospace applications. Montreal, Canada, 2002, August 26.
4. Tartis M. Nanotechnology in nuclear medicine. The University of New Mexico Health Sciences Center College of Pharmacy is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. Program No. 039-000-09-147-H04-P 3.0. Initial release date: 4/8/2009.
5. Silindir M, Erdoğan S, Ozer AY, et al. Liposomes and their applications in molecular imaging. *J Drug Target* 2012;20:401-415.
6. Gürsoy A, Pişkin E, Dortunç B, Peppas NA. Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler. Marmara Ün. Ecz. Fak. Yayınları 469/5 Teknografik ve Ada ofset matbaacılık, İstanbul, 1989 (Nanopartiküller Gürsoy A. Nanopartiküller, bölüm 10; sf: 153-156.).
7. Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev* 2003;17:545-580.
8. Bangham AD, Standish MM, Weissmann G. The action of steroids and streptolysin S on the permeability of phospholipid structures to cations. *J Mol Biol* 1965;13: 253-259.
9. Torchilin VP. Liposomes as targetable drug carriers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1985;2:65-115.
10. Lasch J, Weissig V, Brandl M. Preparation of liposomes. 2nd Edition. New York: Oxford University Press; 2003:3-29.
11. Wang G. "Liposomes as drug delivery vehicles", drug delivery principles and applications Wang B, Siahaan T, Soltero R, Editors. John Wiley and Sons: Hoboken; 2005; s. 411-434.
12. Gabizon AA. Stealth liposomes and tumor targeting: one step further in the quest for the magic bullet. *Clin Cancer Res* 2001;7:223-225.
13. Senior J, Delgado C, Fisher D, et al. Influence of surface hydrophilicity of liposomes on their interaction with plasma protein and clearance from the circulation: studies with poly(ethylene glycol)-coated vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1991;1062:77-82.
14. Goins B, Klipper R, Rudolph. Use of technetium-99m-liposomes in tumor imaging. *J Nucl Med* 1994;35: 1491-1498.
15. Lakoubov LZ, Torchilin VP. A novel class of antitumor antibodies: nucleosome-restricted antinuclear autoantibodies (ANA) from healthy aged nonautoimmune mice. *Oncol Res* 1997;9:439-446.
16. Mitra A, Nan A, Line BR, et al. Nanocarriers for nuclear imaging and radiotherapy of cancer. *Curr Pharm Des* 2006;12:4729-4749.
17. Acartürk F, Ağabeyoğlu İ, Çelebi N, Değim T, Değim Z, Doğanay T, ve ark. Modern Farmasötik Teknoloji. Türk Eczacılar Birliği Yayını No:1, Fersa Matbaacılık, Ankara, 2007 (Bölüm 13: Çelebi N, Değim T, Değim Z. Yüzeyler arası özellikler, sf: 257-261)
18. Portney NG, Ozkan M. Nano-oncology: drug delivery, imaging, and sensing. *Anal Bioanal Chem* 2006;384:620-630.
19. Korpanty G, Chen S, Shohet RV, et al. Targeting of VEGF-mediated angiogenesis to rat myocardium using ultrasonic destruction of microbubbles. *Gene Ther* 2005;12:1305-1312.
20. van Rooij T, Daeichin V, Skachkov I, et al. Targeted ultrasound contrast agents for ultrasound molecular imaging and therapy. *Int J Hyperthermia* 2015;31:90-106.
21. Gürsoy A, Pişkin E, Dortunç B, Peppas NA. Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler. Marmara Ün. Ecz. Fak. Yayınları 469/5, Teknografik ve Ada ofset matbaacılık, İstanbul, 1989 (Mikroküreler ve kasüller. Ed. Pişkin E. Mikrokapsüller ve Mikroküreler. Bölüm 9; Sf:120-124).
22. Avila-Rodriguez MA, Selwyn RG, Hampel JA, et al. Positron-emitting resin microspheres as surrogates of 90Y SIR-Spheres: a radiolabeling and stability study. *Nucl Med Biol* 2007;34:585-590.
23. Wunderlich G, Schiller E, Bergmann R, et al. Comparison of the stability of Y-90-, Lu-177- and Ga-68-labeled human serum albumin microspheres (DOTA-HSAM). *Nucl Med Biol* 2010;37:861-867.
24. Mironidou-Tzouveleki M, Tsartsalis S. Nanotechnology and radiopharmaceuticals : diagnostic and therapeutic approaches. *Curr Drug Deliv* 2010;7:168-174.
25. Betageri GV, Jenkins SA, Parsons DL. Preparation of liposomes. In: *Liposome Drug Delivery Systems*. USA: Technomics Publishing; 1993;1-24.
26. Weiner A. Chemistry and biology of immunotargeted liposomes. In: Tyle P, Ram B, editors. *Targeted Therapeutic Systems*. New York, USA: Marcel Decker Inc; 1989; s. 305-336.
27. Shenoy D, Little S, Langer R, et al. Poly(ethylene oxide)-modified poly(beta-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs. 1. In vitro evaluations. *Mol Pharm* 2005;2:357-366.
28. Silindir M, Erdoğan S, Özer AY, et al. Nanosized multifunctional liposomes for tumor diagnosis and molecular imaging by SPECT/CT. *J Liposome Res* 2013;23:20-27.
29. Hood JD, Bednarski M, Frausto R, et al. Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science* 2002;296:2404-2407.
30. Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Res* 2000;60:6641-6648.
31. Chunfu Z, Jinquan C, Duanzhi Y, et al. Preparation and radiolabeling of human serum albumin (HSA)-coated magnetite nanoparticles for magnetically targeted therapy. *Appl Radiat Isot* 2004;61:1255-1259.
32. Yuh EL, Shulman SG, Mehta SA, Xie, J, et al. Delivery of systemic chemotherapeutic agent to tumors by using focused ultrasound: study in a murine model. *Radiology* 2005;234:431-437.
33. Frenkel V, Etherington A, Greene M, et al. Delivery of liposomal doxorubicin (Doxil) in a breast cancer tumor model: investigation of potential enhancement by pulsed-high intensity focused ultrasound exposure. *Acad Radiol* 2006;13:469-479.
34. O'Neal DP, Hirsch LR, Halas NJ, et al. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. *Cancer Lett* 2004;209:171-176.

35. Loo C, Hirsch L, Lee MH, et al. Gold nanoshell bioconjugates for molecular imaging in living cells. *Opt Lett* 2005;30:1012-1014.
36. Berezin MY. Nanotechnology for biomedical imaging and diagnostics: from nanoparticle design to clinical applications. New Jersey: John Wiley and Sons; 2015; s. 1-25.
37. Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug Chem* 2011;22:1879-1903.
38. Silindir M, Özer AY, Erdoğan S. The use and importance of liposomes in positron emission tomography. *Drug Deliv* 2012;19:68-80.
39. Mitchell N, Kalber TL, Cooper MS, et al. Incorporation of paramagnetic, fluorescent and PET/SPECT contrast agents into liposomes for multimodal imaging. *Biomaterials* 2013;34:1179-1192.
40. Chrai SS, Murari R, Ahmad I. Liposomes: a Review. *Biopharm* 2001;1:10-13.
41. Torchilin VP, Trubetskoy VS. In vivo visualizing of organs and tissues with liposomes. *J Liposome Res* 1995;5:795-812.
42. Gregoriadis G, Morell AG, Sternlieb I, et al. Catabolism of desialylated ceruloplasmin in the liver. *J Biol Chem* 1970;245:5833-5837.
43. Cherry SR, Gambhir SS. Use of positron emission tomography in animal research. *Ilar J* 2001;42:219-232.
44. New RRC. Liposomes: A practical approach. New York, USA: IRL Press and Oxford University Press; 1990;1-31.
45. Erdogan S. Liposomal nanocarriers for tumor imaging. *J Biomed Nanotechnol* 2009;5:141-150.
46. Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1532-1555.
47. Laverman P, Boerman OC, Storm G. Radiolabeling of liposomes for scintigraphic imaging. *Methods Enzymol* 2003;373:234-248.
48. Erdogan S, Ozer AY, Ercan MT, et al. Scintigraphic imaging of infections with 99m-Tc-labelled glutathione liposomes. *J Microencapsul* 2000;17:459-465.
49. Goins B, Klipper R, Rudolph AS, et al. Use of Technetium-99m-liposomes in tumor imaging. *J Nucl Med* 1994;35:1491-1498.
50. Cai W, Chen K, Mohamedali KA, et al. PET of vascular endothelial growth factor receptor expression. *J Nucl Med* 2006;47:2048-2056.
51. Hu G, Lijowski M, Zhang H, et al. Imaging of Vx-2 rabbit tumors with alpha(nu)beta3-integrin-targeted 111In nanoparticles. *Int J Cancer* 2007;120:1951-1957.
52. Kurihara A, Deguchi Y, Pardridge WM. Epidermal growth factor radiopharmaceuticals: 111In chelation, conjugation to a blood brain barrier delivery vector via a biotin-polyethylene linker, pharmacokinetics, and in vivo imaging of experimental brain tumors. *Bioconjug Chem* 1999;10:502-511.
53. Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, et al. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. *Clin Cancer Res* 2001;7:243-254.
54. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol* 2005;23:1147-1157.
55. Elbayoumi TA, Pabba S, Roby A, et al. Antinucleosome antibody-modified liposomes and lipid-core micelles for tumor targeted delivery of therapeutic and diagnostic agents. *J Liposome Res* 2007;17:1-14.
56. Petersen AL, Binderup T, Rasmussen P, et al. 64Cu loaded liposomes as positron emission tomography imaging agents. *Biomaterials* 2011;32:2334-2341.
57. Phillips WT, Goins BA, Bao A. Radioactive liposomes. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2009;1:69-83.
58. Oku N, Tokudome Y, Tsukada H, et al. Real-time analysis of liposomal trafficking in tumor-bearing mice by use of positron emission tomography. *Biochim Biophys Acta* 1995;1238:86-90.
59. Oku N, Tokudome Y, Namba Y, et al. Effect of serum protein binding on real-time trafficking of liposomes with different charges analyzed by positron emission tomography. *Biochim Biophys Acta* 1996;1280:149-154.
60. Kiesewetter DO, Jagoda EM, Kao CH, et al. Fluoro-, bromo-, and iodopaclitaxel derivatives: synthesis and biological evaluation. *Nucl Med Biol* 2003;30:11-24.
61. Kurdziel KA, Kalen JD, Hirsch J, et al. Human dosimetry and preliminary tumor distribution of 18F-fluoropaclitaxel in healthy volunteers and newly diagnosed breast cancer patients using PET/CT. *J Nucl Med* 2011;52:1339-1345.
62. Lee HY, Li Z, Chen K, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med* 2008;49:1371-1379.
63. Thorek DL, Ulmert D, Diop NF, et al. Non-invasive mapping of deep-tissue lymph nodes in live animals using a multimodal PET/MRI nanoparticle. *Nat Commun* 2014;5:3097.
64. Lux J, White AG, Chan M, et al. Nanogels from metal-chelating crosslinkers as versatile platforms applied to copper-64 PET imaging of tumors and metastases. *Theranostics* 2015;5:277-288.
65. Kotzerke J, Andreeff M, Wunderlich G, et al. Ventilation and perfusion scintigraphy using PET and 68Ga-labeled radiopharmaceuticals. *Nuclearmedizin* 2010;49:203-208.
66. Re F, Gregori M, Masserini M. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. *Maturitas* 2012;73:45-51.
67. Dams ET, Oyen WJ, Boerman OC, et al. 99mTc PEG liposomes for the scintigraphic detection of infection and inflammation: clinical evaluation. *J Nucl Med* 2000;41:622-630.
68. Ogawa M, Umeda IO, Kosugi M, et al. Development of 111In-labeled liposomes for vulnerable atherosclerotic plaque imaging. *J Nucl Med* 2014;55:115-120.
69. Urakami T, Kawaguchi AT, Akai S, et al. In vivo distribution of liposome-encapsulated hemoglobin determined by positron emission tomography. *Artif Organs* 2009;33:164-168.
70. Debbage P, Jaschke W. Molecular imaging with nanoparticles: giant roles for dwarf actors. *Histochem Cell Biol* 2008;130:845-875.
71. Mangraviti A, Tzeng SY, Kozielski KL, et al. Polymeric nanoparticles for nonviral gene therapy extend brain tumor survival in vivo. *ACS Nano* 2015;9:1236-1249.

72. Padera TP, Stoll BR, Tooredman JB, et al. Pathology: cancer cells compress intratumour vessels. *Nature* 2004;427:695.
73. Assadi M, Afrasiabi K, Nabipour I, et al. Nanotechnology and nuclear medicine; research and preclinical applications. *Hell J Nucl Med* 2011;14:149-159.
74. Allard E, Hindre F, Passirani C, et al. 188Re-loaded lipid nanocapsules as a promising radiopharmaceutical carrier for internal radiotherapy of malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1838-1846.
75. McDevitt MR, Chattopadhyay D, Kappel BJ, et al. Tumor targeting with antibody-functionalized, radiolabeled carbon nanotubes. *J Nucl Med* 2007;48:1180-1189.
76. Raval M, Bande D, Pillai AK, et al. Yttrium-90 radioembolization of hepatic metastases from colorectal cancer. *Front Oncol* 2014; 4:120.
77. Volkan-Salancı B, Bozkurt MF, Peynircioğlu B, et al. The relation between perfusion pattern of hepatic artery perfusion scintigraphy and response to γ -90 microsphere therapy. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2013;22:98-102.
78. Soydal C, Keskin O, Kucuk ON, et al. Prognostic factors for prediction of survival of hepatocellular cancer patients after selective internal radiation therapy. *Ann Nucl Med* 2015;29:426-430.
79. Hwang do W, Jang SJ, Kim YH et al. Real-time in vivo monitoring of viable stem cells implanted on biocompatible scaffolds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1887-1898.